



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 22.III.1966 (P 113 650)

Pierwszeństwo: 25.III.1965 dla zastrz.
2—6, 8—10
Wielka
Brytania

Opublikowano: 29.II.1972

Kl. 12 q, 24

MKP C 07 d, 7/34

CZYTELNIJA

UKD
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Roger Edward Collingwood Altounyan, Colin Fitzmaurice, Thomas Brian Lee

Właściciel patentu: Fisons Pharmaceuticals Limited, Loughborough (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych bis-chromonu

1

Wynalazek dotyczy nowych biologicznie aktywnych pochodnych bis-chromonu charakteryzujących się specyficzną zdolnością hamowania pewnych reakcji antygen-antyciała zarówno in vivo jak i in vitro.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych bis-chromonu o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub chlorowca albo grupę wodorotlenową, rodnik alkilowy lub alkoksylowy, albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy podstawione atomami chlorowca, grupami wodorotlenowymi lub alkoksylowymi, a X oznacza rodnik węglowodorowy 2—12 atomach węgla o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, ewentualnie rozdzielony jednym lub kilkoma pierścieniami karbocyklicznymi, atomami tlenu, grupami karbonyłowymi, dioksanem lub grupą o wzorze 2, ewentualnie podstawiony grupami hydroksylowymi, alkoksylowymi, atomami chlorowca lub rodnikami alkilowymi, ewentualnie w postaci soli amonowej, metali alkalicznych lub ziem alkalicznych lub soli z zasadami organicznymi, a w przypadku występowania w otrzymanym związku wolnych grup funkcyjnych takich jak karboksylowa lub wodorotlenowa również w postaci estrów, polegający na tym, że związek o wzorze 3, w którym R^1 , R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, a symbol Y łącznie z symbolem Z oznacza łańcuch węglowy o wzorze $-O-C(W)=CH-$ $-CO-$, w którym W oznacza grupę karboksylową lub jej pochodną funkcjonalną, lub Z oznacza grupę wodorotlenową a Y oznacza atom wodoru lub jedną z grup o wzorze $-COCH_3$, $-COOR'$, $COCH_2COCOOR'$,

2

$-CO-CH=CHCOOR'$ lub $-CO-CH_2-BO-CH=CHAr$, w których to wzorach R' oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, a Ar oznacza rodnik aryłowy, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $A-X^o-B$, w którym A i B oznaczają takie same lub różne grupy zdolne do tworzenia wiązań eterowych, w wyniku reakcji odszczepienia grup A i B, X^o oznacza grupy określone symbolem X, lub w przypadku wytworzenia wiązań eterowych przez przyłączenie X^o łącznie z resztami A i B stanowi grupę o wzorze $A'-X^o-B'$, która oznacza podstawnik taki jak wyżej określony symbolem X, w stosunku molowym jak 2:1 lub związek o wzorze 3, w którym R^1 , R^2 , R^3 , Y i Z mają wyżej podane znaczenie poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze $A-X^o-B$, w którym B i X^o mają wyżej podane znaczenie, a symbol A oznacza wprowadzoną w wyniku uprzedniej kondensacji grupę o wzorze 4, w którym R^4 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, z tym, że R^4 , R^5 i R^6 są odpowiednio różne od R^1 , R^2 , R^3 , zaś Y' i Z' mają ewentualnie takie same znaczenie odpowiednio jak Y i Z, w stosunku molowym jak 1:1 i otrzymany w obu przypadkach związek o wzorze 5, w którym X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, z tym, że R^4 , R^5 i R^6 są ewentualnie odpowiednio różne od R^1 , R^2 i R^3 zaś Y i Z oraz Y' i Z' mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie poddaje się kondensacji i cykliczacji w znany sposób w celu przeprowadzenia podstawników Y i Z i/lub Y' i Z' w łańcuch o wzorze $-O-C(W)=CH-$ $-CO-$, w którym W ma wyżej podane znaczenie i

ewentualnie przekształca zdolne do przemiany funkcjonalne pochodne grupy karboksylowej oznaczone symbolem W w grupy karboksylowe w znany sposób lub zmydla grupy estrowe do wytworzenia związku o wzorze 1 o wyżej podanym znaczeniu podstawników ewentualnie w postaci soli amonowej lub soli metali ziem alkalicznych albo soli z zasadami organicznymi.

Na ogół korzystne jest, aby w związku o ogólnym wzorze 1, nie więcej niż jeden z symboli R^1 , R^2 i R^3 i nie więcej niż jeden z symboli R^4 , R^5 i R^6 oznaczał inny podstawnik niż atom wodoru.

Zgodnie z powyższym szczególnie cenne są związki o wzorze 6, w którym R^7 i R^8 są takie same lub różne i każdy oznacza atom wodoru lub atom chlorowca względnie grupę alkilową, hydroksylową, alkoksylową albo oznacza grupę alkoksylową, zaś X ma wyżej podane znaczenie.

Również cennymi związkami otrzymywanymi sposobem według wynalazku są związki o wzorze Z odpowiadające związkowi o wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 , oznaczają atomy wodoru a symbol X ma wyżej podane znaczenie, a zwłaszcza oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$, jak i ich funkcyjne pochodne.

W przypadku wytwarzania związku o wzorze 1 odpowiadającego związkowi o wzorze 7, w którym X oznacza łańcuch 2-hydroksytrójmetylenowy, korzystny sposób polega na tym, że związek o wzorze 3, w którym R^1 , R^2 i R^3 oznaczają atomy wodoru, Y oznacza grupę o wzorze COCH_3 , Z oznacza grupę wodorotlenową poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $\text{A}-\text{X}^{\circ}-\text{B}$, takim jak 1,3-dwuhalogeno-2-hydroksypropan lub epichlorohydryna, w stosunku molowym odpowiednio jak 2:1, w środowisku rozpuszczalnika organicznego, w obecności środka kondensującego i wytworzony związek o wzorze 5, w którym wszystkie symbole R oznaczają atomy wodoru, X oznacza rodnik o wzorze $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$, a Y i Z oraz Y' i Z' są odpowiednio takie same i oznaczają odpowiednią grupę OCH_3 i grupę wodorotlenową kondensuje się i cyklizuje w znany sposób odpowiedni do przekształcenia grup $-\text{COCH}_3$ i OH w łańcuch o wzorze $-\text{O}-\text{C}(\text{W})=\text{CH}-\text{CO}-$, w którym W oznacza grupę karboksylową lub jej funkcjonalną pochodną.

Specyficznymi przykładami grupy X są następujące grupy: $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, CH_2- , $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2)-$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$, oraz grupy o wzorze 2, 8, 9 i 10 jak i o wzorze $-\text{CH}_2-\text{CH}-$ ($\text{OC}_2\text{H}_5-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_2-$).

Grupa X oznacza zwłaszcza prosty lub rozgałęziony łańcuch węglowodorowy, ewentualnie rozdzielony jednym lub kilkoma atomami tlenu zawierający 3–7 atomów węgla. Korzystnie łańcuch taki podstawiony jest jedną lub kilkoma grupami wodorotlenowymi, przy czym szczególnie korzystnym łańcuchem jest łańcuch 2-hydroksy-trójmetylenowy o wzorze $-\text{CH}_2\text{CHOH}-\text{CH}_2-$.

Również cenne są związki o wzorze 11 oraz ich funkcjonalne pochodne.

Łańcuch $-\text{O}-\text{X}-\text{O}-$ może wiązać cząsteczki chromonu w różnych albo w tych samych pozycjach.

Szczególnie cennym ze względu na aktywność biologiczną jest 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)- 2-hydroksypropan o wzorze 12 i jego funkcyjne pochodne.

Funkcyjnymi pochodnymi zgodnie z wynalazkiem są sole, estry i amidy jednej lub więcej znajdujących się grup karboksylowych oraz estry którejkolwiek z istniejących grup wodorotlenowych.

5 Związki o wzorze 11 i 12 wytwarza się korzystnie na przykład według sposobu opisanego powyżej przy syntezie związku o wzorze 7 stosując odpowiednie pochodne fenoli.

10 Solami związków bis-chromonylowych, które należy wymienić, są sole z kationami przyswajalnymi fizjologicznie, na przykład takie jak sole amonowe, sole metali, takie jak sole metali alkalicznych na przykład sole sodowe, potasowe i litowe i sole metali ziem alkalicznych, na przykład takie jak sole magnezu i wapnia oraz sole 15 z zasadami organicznymi, na przykład sole aminowe, takie jak sole piperydyny, trójetanoloaminy i dwuetyloaminoetyloaminy.

20 Estrami, które można wymienić, są proste estry alkilowe, zaś amidami, które należy wymienić, są proste amidy i bardziej złożone amidy z aminokwasami, takimi jak kwas aminooctowy.

25 Nowe związki bis-chromonylowe otrzymywane według wynalazku wykazują zdolność hamowania wydzielania i/lub działania substancji toksycznych, które mogą być spowodowane kombinacją i/lub połączeniami niektórych rodzajów przeciwciał i swoistych antygenów, przykładowo, połączenia odczynnikowego przeciwciała ze swoistym antygenem.

30 Stwierdzono, że zmiany subiektywne i obiektywne, zachodzące w organizmie ludzkim, spowodowane wdychaniem swoistych antygenów przez osoby uczulone, zostają wyraźnie zahamowane po uprzednim podaniu nowych związków bis-chromonylowych. Dzięki temu związki te 35 są bardzo cenne przy leczeniu „zewnątrznej” astmy alergicznej, przy czym stwierdzono że nowe związki bis-chromonylowe są skuteczne przy leczeniu tzw. „wewnętrznej” astmy, przy której nie można wykazać uczulenia na antygeny zewnętrzne.

40 W badaniach „in vitro” związki bis-chromonylowe wykazały zdolność obniżenia poziomu substancji czynnych farmakologicznie, wydzielających się z tkanki płucnej ludzi, uczulonej biernie za pomocą swoistych antygenów, według zmodyfikowanej metody „in vitro” 45 Mangara i Schild'a (J. I. Mongar i H. O. Schild, J. Physiol. Vol. 150, 1960 strony 546–564).

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe związki bis-chromonylowe mogą być również przydatne przy 50 leczeniu innych objawów, w których reakcje między antygenami i przeciwciałami są przyczyną schorzeń alergicznych, na przykład gorączki siennej, pokrzywki i chorób samouodpornienia. Okazało się również że w niektórych układach wirus-antyciało, związki bis-chromonylowe według wynalazku zwiększają neutralizujące 55 działanie antysurowic, co wskazuje na możliwość stosowania nowych związków w leczeniu infekcji typu wirusowego.

Sposób według wynalazku może być prowadzony w 60 jednym lub więcej etapach, na przykład w dwóch etapach, zgodnie z 1 i 2 schematem reakcji. Takie dwa lub kilkietapowe postępowanie stosuje się na ogół wówczas, gdy dwa chromony wytwarzanego związku bis-chromonylowego są różne, na przykład kiedy R^1 , R^2 i R^3 są różne od R^4 , R^5 i R^6 .

65 W sposobie dwuetapowym ugrupowania Y i Z lub Y'

i Z' mogą być modyfikowane w fazie pośredniej, lecz zazwyczaj takie postępowanie nie jest korzystne.

Kiedy dwa chromony w wytworzonym związku bischromonylowym o wzorze 1 mają być takie same, to jest R¹, R² i R³ mają mieć znaczenie takie jak R⁴, R⁵ i R⁶, wówczas reakcję można prowadzić w dwóch etapach, jeśli w związku przejściowym o wzorze 5 Y i Z jest różne od Y' i Z' jednak korzystne jest aby Y' i Z' posiadały to samo znaczenie co Y i Z, gdyż wtedy reakcję prowadzi się w jednym etapie, na przykład poddając reakcji związek o wzorze 3 w którym R¹, R² i R³ oraz Y i Z mają wyżej podane znaczenie ze związkiem o wzorze A—X°—B, o wyżej podanym znaczeniu symboli.

Korzystna postać sposobu według wynalazku polega na tym, że stosuje się związek o wzorze A—X°—B, w którym X° ma wyżej podane znaczenie, a jeden z symboli A lub B oznacza grupę wodorotlenową zdolną do przekształcenia w grupę tworzącą anion, podczas gdy drugi z tych symboli oznacza grupę zdolną do tworzenia wiązania eterowego. Ten sposób postępowania ułatwia prowadzenie dwuetapowej kondensacji, ponieważ po przeprowadzeniu I etapu można grupę wodorotlenową przekształcić w grupę tworzącą wiązanie eterowe i następnie prowadzić II etap kondensacji z drugą cząstką chromonu. Jeżeli jednak A i B oznaczają grupy tworzące wiązanie eterowe, wówczas pierwszą fazę reakcji dwuetapowej prowadzi się przy użyciu równomolarnych ilości obu składników.

Jako grupy A i B zdolne do reagowania z grupą hydroksylową rodnika fenylowego i wytwarzania wiązania eterowego wymienia się atomy chlorowca, na przykład chloru, bromu lub jodu, lub inne grupy tworzące aniony, takie jak grupa p-tolueno-sulfonianu lub grupa metanosulfonianu. Jeżeli w wytworzonym mostku eterowym ma być usytuowana grupa hydroksylowa w pozycji B, wówczas jeden z symboli A lub B może oznaczać grupę epoksydową, która umożliwia wytworzenie ugrupowania o wzorze —CH₂—CHOH—. Grupy A i B mogą być takie same lub różne i tak związkiem A—X°—B, zdolnym do wytwarzania wiązania 2-hydroksy-trójmetylenowego jest związek o wzorze 13.

Grupy, które można przekształcić w grupy reaktywne zdolne do wytworzenia wiązania eterowego stanowią grupy wodorotlenowe, zdolne do wymiany na atom chlorowca lub do podstawienia innymi grupami tworzącymi aniony, takimi jak grupa p-toluenosulfonianu lub metanosulfonianu. Grupy A lub B mogą oznaczać grupy epoksydowe lub chlorowcohydrynowe albo grupę winylową (—CH=CH₂), zdolną do przemiany w grupę epoksydową lub chlorowcohydrynową. Jak z powyższego wynika przykładem związku A—X°—B, który może być stosowany dla wytworzenia wiązania 2-hydroksytrójmetylenowego, jest bromek allilu.

Reakcję między chromonem lub jego prekursorem i związkiem A—X°—B można prowadzić w warunkach ogólnie stosowanych przy wytwarzaniu wiązań eterowych. Zgodnie z tym, reakcję prowadzi się zazwyczaj w obecności wodnego roztworu ługu lub rozpuszczalnika, takiego jak aceton lub dioksan w podwyższonej temperaturze.

W przypadku tworzenia wiązań eterowych drogą reakcji aromatycznej grupy hydroksylowej i związku o wzorze A—X°—B, w którym A i/lub B oznacza grupę tworzącą anion na przykład chlorowiec lub metanosulfonian, reakcję prowadzi się w obecności czynnika wią-

żącego kwas, takiego jak węglan metalu alkalicznego na przykład węglan sodu lub węglan potasu lub czynnika wiążącego kwas organiczny, takiego jak pirydyna, dwuetylanilina lub trójetyloamina. W przypadku gdy A i/lub B oznacza grupę epoksydową, reakcję wytworzenia związku eterowego korzystnie prowadzi się w obecności odpowiedniego katalizatora, jak na przykład czwartorzędowego wodorotlenku amoniowego.

Przekształcenie Y i Z i/lub Y' i Z' w odpowiedni łańcuch o wzorze —CO—CH = C(COOH)—O lub jego pochodne, gdy jest to konieczne, prowadzone jest jednocześnie jeśli Y i Z są takie same jak Y' i Z', a w fazach odrębnych, gdy Y i Z są różne od Y' i Z'. Ogólnie jednak korzystne jest, gdy Y i Z są takie same jak Y' i Z', gdyż ogranicza to ilość niezbędnych etapów procesu.

Przy omawianiu sposobów przekształcenia podstawników Y i Z w odpowiedni łańcuch o wzorze —CO—CH—C(COOH)—O lub jego funkcyjne pochodne przedstawiono schematycznie sposób postępowania tylko z jedną „połówką” co jest oczywiste, gdyż jeśli Y i Z są takie same jak Y' i Z' to podany sposób jest wystarczający do wytworzenia „symetrycznego” bis-chromonu.

Korzystny sposób wytwarzania pierścienia chromonu polega na tym, że związek o wzorze 5, w którym X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ i R⁶ mają wyżej podane znaczenie, a Y i Z i/lub Y' i Z' oznaczają odpowiednio grupę —COCH₃ i grupę wodorotlenową poddaje się kondensacji z pochodną kwasu szczawiowego, po czym ewentualnie po wyodrębnieniu produktu przejściowego, produkt kondensacji ogrzewa się w środowisku rozpuszczalnika organicznego i cykliczuje do związku o wzorze 5, w którym X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ i R⁶ mają wyżej podane znaczenie, a Y i Z oraz Y' i Z' oznaczają odpowiednio łańcuch o wzorze —O—C(W)=CH—CO—, w którym W ma wyżej podane znaczenie.

Reakcję tę można prowadzić kilkoma metodami i jako pochodną kwasu szczawiowego na przykład korzystnie stosuje się związek o wzorze 14, w którym R⁹ oznacza atom chlorowca lub grupę OR', w której R' oznacza rodnik alkilowy, R¹⁰ i R¹¹ oznaczają atomy chlorowca lub grupę OR', w której R' ma wyżej podane znaczenie, względnie R¹⁰ i R¹¹ oznaczają łącznie atom tlenu zaś R¹² oznacza atom chlorowca lub grupę OR', gdzie R' ma wyżej podane znaczenie, przy czym w przypadku gdy związek o wzorze 14 oznacza pochodną kwasu szczawiowego o wzorze R'—O—C(Hal)₂—COOR, gdzie R' ma wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca, to jest w obecności na przykład etoksydwuchlorooctanu etylu, reagenty powinny być dozowane w proporcjach równomolarnych, przy czym reakcję prowadzi się w obecności katalizatora takiego jak subtelnie sproszkowana platyna, pallad lub ruten. Natomiast jeśli stosuje się pochodną kwasu szczawiowego taką jak o wzorze Hal—CO—COOR', to jest chlorek oksalilu, wówczas reakcję prowadzi się korzystnie w obecności czynnika wiążącego kwas, ale jeśli pochodna kwasu szczawiowego jest dwuhalogenkiem na przykład dwuchlorkiem oksalilu wtedy reakcję prowadzi się korzystnie w obecności rozpuszczalnika organicznego i w obecności czynnika wiążącego kwas.

W podobny sposób może być kondensowany O-hydroksyacetofenon z estrem kwasu glioksalowego a wytworzony związek o wzorze 16, cykliczowany w warun-

kach utleniających do żadanego kwasu chromono-2-karboksylowego.

Odmienny proces wytwarzania żadanego związku chromonylowego dotyczy przekształcenia podstawników oznaczonych symbolami Y i Z (gdy Y oznacza grupę o wzorze $-\text{COCH}_3$, a Z oznacza grupę OH) w półprodukt pośredni o wzorze 17, w którym V oznacza grupę zdolną do przemiany w grupę karboksylową lub jej funkcyjną pochodną. Przykładami grupy V są grupy nitylowe, które za pomocą hydrolizy mogą być przeprowadzone w grupy karboksylowe oraz grupy takie jak metylowa, hydroksymetylowa, chlorowcometylowa, na przykład takie jak chlorometylowa, bromometylowa, dwuchlorometylowa, tróchlorometylowa, formylowa, acetylowa, winylowa i styrylowa, które można utleniać lub uwodarniać do grup karboksylowych.

Jako pochodną kwasu szczawiowego stosuje się zwłaszcza szczawian dwualkylowy i wytworzony związek przejściowy o wzorze 5, w którym X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ i R⁶ mają wyżej podane znaczenie, a Y i/lub Y' oznaczają łańcuch o wzorze $-\text{COCH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{COOR}'$, gdzie R' oznacza rodnik alkilowy, zaś Z i/lub Z' oznaczają grupy wodorotlenowe lub Y i Z albo Y' i Z' oznaczają łącznie odpowiednio łańcuch o wzorze $-\text{O}-\text{C(W)}=\text{CH}-\text{CO}-$, poddaje się cyklizacji do wytworzenia związku o wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie. Tę reakcję prowadzi się korzystnie w obecności czynnika kondensującego, takiego jak etylan sodu, amidek sodowy, sól metaliczny lub wodorek sodu, zwłaszcza w obecności rozpuszczalnika organicznego, takiego jak eter, dioksan, etanol lub benzen. Półproduktem przejściowym w tej reakcji jest związek o wzorze 15, w którym R' oznacza grupę alkilową szczawianu dwualkilu, który można cyklizować bezpośrednio przez ogrzewanie lub wyodrębnić i cyklizować w odpowiednim rozpuszczalniku w obecności czynnika cyklizującego takiego jak kwas.

Dla wytwarzania związków o wzorze 1 o wyżej podanym znaczeniu podstawników dogodny jest również inny sposób postępowania w którym związek o wzorze 5, gdzie X oraz wszystkie symbole R mają wyżej podane znaczenie a Y i Y', oznaczają atomy wodoru, zaś Z i Z' oznaczają grupy wodorotlenowe poddaje się kondensacji z bezwodnikiem kwasu maleinowego a następnie produkt kondensacji o wzorze 5, w którym X, Y, oraz wszystkie symbole R mają wyżej podane znaczenie, zaś Z i Z' oznaczają odpowiednio łańcuchy o wzorze $-\text{O}-\text{C(W)}=\text{CH}-\text{COOH}$, gdzie W oznacza grupę karboksylową, cyklizuje się utleniająco przez ogrzewanie w obecności katalizatora jak dwutlenek selenu do wytworzenia związku o wzorze 1 o wyżej podanym znaczeniu symboli. W sposobie tym cyklizację korzystnie prowadzi się w warunkach utleniających, ponieważ w warunkach nieutleniających otrzymuje się mieszaninę chromonu z chromanem, który może być przeprowadzony w chromon według niżej opisanego sposobu. Powyższe reakcje kondensacji i cyklizacji ilustruje schemat 3.

Korzystny sposób otrzymywania związku o wzorze 1 polega na tym, że wytwarza się związek o wzorze 5, w którym X i wszystkie symbole R mają wyżej podane znaczenie, a Y i Z i/lub Y' i Z' oznaczają odpowiednio łańcuch o wzorze $-\text{O}-\text{C(W)}=\text{CH}-\text{CO}-$, w którym W oznacza grupę zdolną do przemiany w grupę karboksylową taką jak grupa amidu kwasowego, cyjanowa, estrowa, metylowa, hydroksymetylowa, chlorowcometylowa,

formylowa, acetylowa, winylowa lub styrylowa po czym grupy te przekształca się w grupę karboksylową lub w jej inne funkcjonalne pochodne.

2-metylochromon może być wytwarzany z o-hydroksyacetofenonu przez kondensację z octanem alkilu w sposób podobny do wyżej opisanej kondensacji ze szczawianem dwualkilu.

2-metylochromon stosowany jest również jako przejściowy półprodukt przy wytwarzaniu licznych innych pochodnych dających się utleniać. I tak na przykład 2-metylochromon może być przeprowadzony w odpowiedni 2-chlorowcometylochromon, na przykład przez poddanie reakcji z chlorowodorem i dwutlenkiem manganu we wrzącym kwasie octowym, dla uzyskania 2-chlorometylochromonu, względnie przez reakcję z bromem w kwasie octowym dla uzyskania 2-bromometylochromonu. 2-chlorowcometylochromon może być utleniony do odpowiedniego kwasu chromono-2-karboksylowego na przykład nadmanganem potasu, lub ewentualnie zhydrolizowany w obecności na przykład wilgotnego tlenku srebra, dla uzyskania 2-hydroksymetylochromonu, który ewentualnie utlenia się do kwasu chromono-2-karboksylowego, na przykład za pomocą trójtlenku chromu jako środka utleniającego, w obecności kwasu octowego w temperaturze pokojowej lub niższej.

2-metylochromon może być następnie poddany reakcji z p-nitrozodwumetyloamiliną, a produkty reakcji hydrolizowane rozcieńczonym kwasem mineralnym w celu wytworzenia odpowiedniego 2-formylochromonu, ewentualnie utlenianego do odpowiedniego kwasu chromono-2-karboksylowego, na przykład za pomocą trójtlenku chromu. 2-metylochromon można skondensować z aldehydem benzoesowym w obecności katalizatora i wytworzony 2-styrylochromon utlenić do odpowiedniego kwasu 2-karboksylowego, na przykład za pomocą nadmanganianu potasu.

Pewną ilość innych niż 2-metylo pochodnych dających się przeprowadzić w kwas chromono-2-karboksylowy, można wytworzyć bezpośrednio z o-hydroksyacetofenonu.

Zgodnie z powyższym 2-formylochromon można wytworzyć przez kondensację dwualkoksyoctanu o wzorze $(\text{R}'\text{O})_2\cdot\text{CH}-\text{COOR}'$, w którym R' ma znaczenie podane powyżej, na przykład takiego jak dwuetoksyoctan etylu z o-hydroksyacetofenonem a wytworzony acetal poddać hydrolizie, na przykład rozcieńczonym kwasem mineralnym i otrzymany aldehyd utlenić do kwasu karboksylowego. 2-formylochromon może również stanowić produkt wyjściowy do wytwarzania 2-cyjanochromonu. W tym celu 2-formylochromon poddaje się reakcji z hydroksylaminą i wytworzony 2-oksiminochromon odwadnia do 2-cyjanochromonu, który ewentualnie w warunkach kwaśnej hydrolizy przeprowadza się w kwas chromono-2-karboksylowy, albo amid.

2-styrylochromon można również wytworzyć z o-hydroksyacetofenonu w reakcji z cynamonianem sodu i bezwodnikiem kwasu cynamonowego, to jest za pomocą reakcji Kostaneckiego, lub w reakcji z halogenkiem cynamoilu, na przykład chlorkiem cynamoilu.

Reakcję tę prowadzi się w ten sposób, że związek o wzorze 5, w którym X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ i R⁶ mają znaczenie wyżej podane a Y i Z i/lub Y' i Z' oznaczają odpowiednio grupę $-\text{COCH}_3$ i grupę OH poddaje się kondensacji z halogenkiem cynamoilu lub z bezwodnikiem kwasu cynamonowego w obecności cynamonianu sodu i otrzymany związek o wzorze 5, w którym R¹, R²,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 i X mają wyżej podane znaczenie a Y i/lub Y' oznacza grupę o wzorze $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}=\text{CHAr}$, w której Ar oznacza rodnik aromatyczny, zaś Z i/lub Z' oznacza odpowiednio grupę wodorotlenową, cykliczuje się do związku o wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie. Powyższą reakcję prowadzi się w obecności czynnika wiążącego kwas. W reakcji tej prowadzonej w środowisku obojętnego rozpuszczalnika takiego jak toluen lub benzen, halogenek cynamoidu kondensuje z pochodną o-hydroksyaceto-fenonu w obecności zasady takiej jak na przykład węglan potasu do pochodnej α -dwuketonu o wzorze 18. Otrzymany dwuketon można poddać cyklizacji albo przez bezpośrednie ogrzewanie, albo przez ogrzewanie w obecności czynnika cyklizującego (reakcja Baker Venkataramana). Powyższą reakcję ilustrują schematy 4 i 5.

W podobny sposób można wytworzyć z o-hydroksyaceto-fenonu 2-winylochromon, na przykład w reakcji z akrylanem etylu. Można również różnymi sposobami wytworzyć odpowiedni kwas 2-chromono-2-karboksylowy na przykład ze związku w którym Y jest atomem wodoru, a Z jest grupą hydroksylową, stanowiącego pochodną fenolu o wzorze 19, w którym R^1 , R^2 , R^3 i X mają wyżej podane znaczenie a który może być przekształcony wieloma sposobami w odpowiedni kwas chromono-2-karboksylowy, na przykład kwas chromono-2-karboksylowy można uzyskać drogą reakcji kwasu acetylenodwukarboksylowego lub jego estru dwualkylowego, jak na przykład acetyleno dwukarboksylan dwuetylu z fenolem, lub z fenolanem metalu alkalicznego. W przypadku, gdy kwas acetylenodwukarboksylowy lub jego ester wprowadzony jest do reakcji z fenolanem metalu alkalicznego, na przykład ze związkiem o wzorze 20, w którym M oznacza atom metalu alkalicznego, reakcja przebiega korzystnie w obecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika dla uzyskania fumaranu o wzorze 21, który to związek następnie, ewentualnie po hydrolizie, cyklizowany jest do kwasu chromono-2-karboksylowego, na przykład przez podgrzewanie w obecności katalizatora cyklizującego, takiego jak kwas siarkowy.

Wyżej opisany sposób jest również dogodny dla wytwarzania związku o wzorze 1, w którym X i wszystkie symbole R mają znaczenie podane w 1 zastrz. pat., przy czym jeśli w wytworzonym związku podstawniki oznaczone symbolami R^1 , R^2 i R^3 są różne od R^4 , R^5 , R^6 wówczas korzystnie związek o wzorze 3, w którym R^1 , R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, Y oznacza atom wodoru, zaś Z oznacza grupę wodorotlenową poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze $A-X^o-B$, w którym B i X^o mają znaczenie podane w 1 zastrzeżeniu patentowym, a symbol A oznacza wprowadzoną w wyniku poprzedniej kondensacji grupę o wzorze 4, w którym R^4 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, Y' i Z' są odpowiednio takie same jak Y i Z , w stosunku molowym jak 1:1 i otrzymany związek o wzorze 5, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie ewentualnie w postaci fenolanu, kondensuje się z kwasem acetylenodwukarboksylowym lub jego estrem dwualkylowym ewentualnie w środowisku obojętnego organicznego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, a otrzymany produkt kondensacji w postaci związku o wzorze 5, w którym Y , Y' i X oraz wszystkie symbole R mają wyżej podane znaczenie, a Z , Z' oznaczają grupy o wzorze

rze $-\text{O}-\text{C}(\text{W})=\text{CH}-\text{W}$, w którym W oznacza grupę karboksylową poddaje się cyklizacji za pomocą kwasu siarkowego. Kwas acetylenodwukarboksylowy lub jego ester można zastąpić kwasem chlorowcofumarowym lub jego estrem, na przykład chlorofumaranem dwuetylu lub kwasem dwuchlorowcobursztynowym, lub jego estrem.

Kwas chromono-2-karboksylowy może być również wytwarzany z fenolu drogą reakcji z takim związkiem jak etoksyalilooctan etylowy.

W innym sposobie fenol może być estryfikowany na przykład chlorkiem etyloetoksyallilu w celu uzyskania estru o wzorze 22, który to związek może być cyklizowany w obecności kwasu octowego lub jego pochodnych jak, na przykład octanu etylowego lub chlorku acetylu, w celu wytworzeniażądanego kwasu chromono-2-karboksylowego. Ewentualnie jak uprzednio podano fenol może być kondensowany z bezwodnikiem kwasu maleinowego w celu otrzymania związku o wzorze 23, który następnie poddaje się utleniającej cyklizacji, dożądanego kwasu chromono-2-karboksylowego.

Związek, w którym Z oznacza grupę hydroksylową, a Y oznacza grupę $-\text{COOR}'$, to jest podstawiony ester kwasu salicylowego o wzorze 24, może być przeprowadzony w żądany kwas chromono-2-karboksylowy drogą reakcji z estrem kwasu pirogronowego o wzorze $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{COOR}'$, ewentualnie w obecności czynnika kondensującego, takiego jak alkohol metalu alkalicznego, na przykład etanolanu sodu, amidku sodowego, sodu metalicznego lub wodoru sodu, zwłaszcza w obecności organicznego rozpuszczalnika, takiego jak alkohol etylowy lub dioksan. Gdy Y i Z razem tworzą łańcuch $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CW}-\text{O}-$, w którym W oznacza żadaną grupę kwasu karboksylowego lub jego pochodną, przekształcenie Y i Z nie jest niezbędne. Gdy grupę W można przeprowadzić w grupę kwasu karboksylowego lub jego funkcyjne pochodne, to będzie ona miała to samo znaczenie jak opisany powyżej symbol i może być przeprowadzona w odpowiednią grupę kwasu karboksylowego, jak opisano powyżej w odniesieniu do grupy V , a zilustrowano schematami 6-12.

Kiedy Y i Z razem tworzą łańcuch o wzorze $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{W})-\text{H}-\text{O}-$ na przykład chromanon, grupa W pozostaje nie zmieniona lub ewentualnie przeprowadzona w grupę kwasu karboksylowego, jeżeli to konieczne, a następnie chromanon musi być odwodorniony do odpowiedniego chromonu. Odwodornienie można przeprowadzić albo przed, albo po jakiegokolwiek przemianie grupy W .

Odwodornienie chromanonu o wzorze 25 może być przykładowo dokonane przez użycie dwutlenku selenu lub innych odpowiednich czynników odwodorniających, takich jak czerń palladowa lub chloranil, ewentualnie odwodornienie można przeprowadzić drogą bromowania i odwodorbromowania.

I tak, chromanon można bromować przy użyciu N -bromoimidu kwasu bursztynowego w obojętnym rozpuszczalniku lub przez działanie nadbromkiem pirydyny w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak chloroform, w obecności katalizatora działającego przez wolne rodniki, takiego jak nadtlenek benzoilu, dla uzyskania trójbromopochodnej, która w następstwie może być odwodorbromowana.

Spośród licznych sposobów odpowiednich do wytworzenia pierścienia chromonu dogodny jest również następujący w którym związek o wzorze 5, gdzie X , R^1 , R^2 ,

R³, R⁴, R⁵ i R⁶ mają wyżej podane znaczenie, a Y i Z oraz Y' i Z' oznaczają odpowiednio grupę —COCH₃ i grupę wodorotlenową, poddaje się odpowiednio kondensacji z estrem etylowym kwasu czterowodoropiran-2-yloksyooctowego i w wytworzonym związku o wzorze 5, w którym Y i Z oraz Y' i Z' odpowiednio oznaczają razem grupę o wzorze —O—C(W)=CH—CO—, gdzie W oznacza pierwszorzędową grupę alkoholową, utlenia się grupę alkoholową do grupy karboksylowej w znany sposób. Powyższą reakcję ilustruje również schemat 8.

Sposoby opisane powyżej ogólnie prowadzą do wytworzenia kwasów chromono-2-karboksylowych ewentualnie w postaci estrów, które w łatwy sposób można przeprowadzić znanymi metodami w inne funkcyjne pochodne, jak na przykład sól lub amid.

Większość półproduktów pośrednich wytworzonych przez powiązanie dwóch części chromonu lub ich prekursorów są same w sobie nowe.

Aktywność nowych związków chromonylowych oznaczono w badaniach przeprowadzonych na ochotnikach cierpiących na specyficzną astmę alergiczną. Stopień nasilenia astmy wywołany wdychaniem antygenów, na które uczuleni byli ochotnicy, zmierzono przez powtarzalną ocenę wzrostu odporności dróg oddechowych.

Odpowiednio zaprojektowany spirometr zastosowany do pomiarów objętości powietrza wydychanej w ciągu 1 sekundy (F.E.V_{1.0}) umożliwił wyliczenie zmiany w odporności dróg oddechowych. Aktywność przeciwcuculeniową związku oceniano w identycznych warunkach doświadczalnych na podstawie różnicy między (spadkiem) maksymalnego F.E.V_{1.0}, oznaczonego w próbach kontrolnych, a doświadczalnie, celowo wywołanymi objawami po podaniu leków, przy czym uodpornienie obliczono według wzoru:

% uodpornienia = 100 x	Srednia maksymalna % F.E.V _{1.0} spadek po wstrząsie kontrolnym	Maksymalny % F.E.V _{1.0} spadek po wstrząsie testowym
	Srednia maksymalna % F.E.V _{1.0}	Spadek po wstrząsie kontrolnym

Badane związki podawano w postaci aerozolu przez inhalację w ciągu pięciu minut na dwie godziny przed prowokacją antygenem. Związki do podawania rozpuszczono w sterylnej wodzie do uzyskania 0,5% roztworu z którego wytworzono aerozol za pomocą rozpylacza Wright'a stosując przepływ powietrza 10 litrów/minutę, co umożliwiało podanie 5 mg leku w postaci aerozolu. W niżej podanej tabeli przedstawiono stopień ochrony uzyskany za pomocą nowych związków bischromonylowych.

	Badany związek	% uodpornienia
Sól dwusodowa	1,5-bis/2-karboksychromonoloksy-5-pentanu	30–35
„ „	1,7-bis/2-karboksychromonoloksy-5/2-6-dwuhydroksy-4-oksyheptanu	25–30
„ „	1,4-bis/2-karboksychromonoloksy-5/butanu	45–50

	Badany związek	% uodpornienia
Sól dwusodowa	1,4-bis/2-karboksychromonyloksy-5/2-3-dwuhydroksybutanu	40-45
„ „	1,4-bis/2-karboksychromonyloksy-5/2-hydroksybutanu	50-55
„ „	1,4-bis/2-karboksychromonyloksy-5/but-2-enu	45-50
„ „	1,10-bis/2-karboksychromonyloksy-5/dekanu	35-40
„ „	1,6-bis/2-karboksychromonyloksy-5/-heksanu	45-50
„ „	1,3-bis/2-karboksychromonyloksy-5/-2-hydroksypropanu	65-70
„ „	1,3-bis/2-karboksychromonyloksy-5/-propanu	40-45
„ „	1,5-bis/2-karboksy-8-chlorochromonyloksy-5/-pentanu	20-25
„ „	1,5-bis/2-karboksychromonyloksy-6/-pentanu	20-25
„ „	1,5-bis/2-karboksychromonyloksy-7/-pentanu	45-50
„ „	1,3-bis/2-karboksychromonyloksy-7/-2-hydroksypropanu	40-45
„ „	1,3-bis/2-karboksy-8-etylochromonyloksy-5/-2-hydroksypropanu	20-25
„ „	1,2-bis/2-karboksychromonyloksy-metylo-5/-benzenu	30-35
„ „	1/-2-karboksychromonyloksy-5/-2-hydroksypropanu	45-50
„ „	1,3-bis/2-karboksychromonyloksy-6/-2-hydroksypropanu	40-45
„ „	1,3-bis/2-karboksy-8-metylochromonyloksy-7/-2-hydroksypropanu	15-20
„ „	1/-2-karboksychromonyloksy-5/-3/-2-karboksy-8-etylochromonyloksy-5/-2-hydroksypropanu	25-30
Sól dwupotasowa	1,3-bis/2-karboksychromonyloksy-5/-2-chlorometylo-2-hydroksymetylopropanu	40-45
Sól dwusodowa	1,5-bis/2-karboksychromonyloksy-5/-3-metylopentanu	20-25
„ „	1/-2-karboksychromonyloksy-5/-3/-2-karboksy-6-chlorochromon-7-yloksy/-2-hydroksypropanu	35-40
„ „	1,3-bis/2-karboksychromonyloksy-5/-acetonu	30-35
„ „	1,3-bis/2-karboksychromonyloksy-5/-2-etoksypropanu	30-35

Kliniczne badania nad solą dwusodową 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu, zwanego niżej związkiem A, prowadzono na chorych, u których klinicznie stwierdzono astmę uczuleniową. W przypadku niektórych chorych astmę tę rozpoznano jako astmę zewnętrzną, to jest wywołaną przez specyficzny antygen, jednakże większość chorych cierpiała na wewnętrzną astmę, gdyż osobnicy ci nie reagowali na szereg prób prowokacji, przez skórę lub rozpylenie.

W przypadku ochotników cierpiących na astmę zewnętrzną można było ustalić stopień ochrony uzyskany ilościowo, stosując metodę wyżej opisaną.

W przypadku ochotników cierpiących na astmę wewnętrzną terapeutyczny skutek związku A można było ustalić subiektywnie i przez obiektywne próby funkcjonowania płuc.

Wyniki klinicznych badań można podsumować następująco:

1. Wdychanie związku A w dawkach 1—20 mg, powtarzane w odstępach 4—8 godzin, znoszono dobrze. Nie zaobserwowano skutków ubocznych ani innych, które wskazywałyby na toksyczność w okresie ciągłego badania w ciągu 5 miesięcy.

2. Terapeutyczny skutek związku A jest widoczny już po 4 godzinach lecz wzrasta w ciągu kilku dni przy ciągłym leczeniu, osiągając maksimum w ciągu 1—2 tygodni. Dawka 2—6 mg co 4—6 godzin wywołuje wyraźną poprawę, jak pokazano na obiektywnych próbach funkcjonowania płuc w łagodnych przypadkach.

W bardziej ciężkich przypadkach dla osiągnięcia wyraźnej poprawy wymagane jest podawanie do 20 mg związku co 4—6 godzin.

W obiektywnych, ilościowych próbach stwierdzono, że związek A w dawce 20 mg daje do 84% odporności w 2 godziny po podaniu, do 70% odporności w 4 godziny po podaniu i znaczną wyczuwalną odporność około 20% w 18 godzin po podaniu.

Subiektywna poprawa uwidacznia się przeważnie jako: a) spadek napięcia płuc, b) zwiększona możliwość ruchu i c) zmniejszona ilość śliny i kaszlu.

Wstrzymanie podawania związku A powodowało nawrót w ciągu 4 godzin w ciężkich przypadkach, a w ciągu 7—14 dni w łagodnych przypadkach.

W próbach na szczurach stwierdzono, że toksyczność podanego dożylnie związku A jest niska, dawka śmiertelna dla 50% przypadków wynosi co najmniej 1000 mg/kg.

Sposób według wynalazku ilustruje niżej podane przykłady, których części o ile nie zaznaczono inaczej oznaczają części objętościowe.

Przykład I. Sposób otrzymywania 1,3-bis(2-karboksychromon-5-yloksy)-propanu;

a) 1,3-bis(2-acetylo-2-hydroksyfenoksy)-propan. Mieszaninę 30,4 części wagowych 2,6-dwuhydroksyacetofenonu, 20,2 części wagowych 1,3-dwubromopropanu i 12,8 części wagowych sproszkowanego węglanu potasu, w 200 częściach acetonu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 72 godzin. Roztwór acetonowy przesączono, osad przemyto acetonem, a następnie wodą. Połączone przesącze acetonowe odparowano, pozostały olej wygotowano w eterze otrzymując blade żółte kryształy. Kryształy połączone z otrzymanym początkowo osadem ekstrahowano izopropanolem w ciągu kilku dni aż do uzyskania 16,1 części wagowych 1,3-bis(2-acetylo-3-hy-

droksyfenoksy)-propanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 184°—185°C. H 5,68%.

Analiza dla $C_{19}H_{20}O_8$:

Obliczono: C 66,2%, H 5,81%

Znaleziono: C 65,4%

b) Otrzymywanie estru dwuetylowego 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-propanu. Roztwór 6,9 części 1,3-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-propanu w 15 częściach szczawianu dwuetylu dodano do roztworu 3 części wagowych sodu w 30 częściach alkoholu etylowego i 50 częściach benzenu. Mieszaninę ogrzewano lekko pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin, po czym wlało do dużej ilości eteru a wytrącony osad odsączono, przemyto eterem i osuszono, a następnie rozpuszczono w wodzie i zakwaszono. Uzyskany lepki osad, ogrzewano w około 50 częściach alkoholu etylowego, zawierającego katalityczną ilość kwasu solnego, w ciągu około 10 minut, aż do chwili kiedy zaczęły formować się kryształy. Roztwór ostudzono, przesączono otrzymując 7,4 części wagowych osadu o temperaturze topnienia 178—180°C. Po przekrystalizowaniu z 200 części mieszaniny 1:2 benzenu i alkoholu etylowego uzyskano kryształy pierwszego rzutu, składające się z 4,5 części wagowych estru dwuetylowego 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-propanu, o temperaturze topnienia 182°—183°C.

Analiza dla $C_{27}H_{24}O_{10}$:

Obliczono: C 64,7%, H 4,72%.

Znaleziono: C 63,2%, H 4,60%.

c) Otrzymywanie dwuzasadowej soli 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-propanu. Zawiesinę 3 części wagowych estru dwuetylowego 1,3-bis(2-karboksychromon-5-yloksy)propanu w 50 częściach wrzącego alkoholu etylowego potraktowano 11,6 częściami objętościowymi 1,015 N roztworu wodnego wodorotlenku sodu, po czym dodawano wodę aż do uzyskania przezroczystego roztworu, który odbarwiono węglem drzewnym, przesączono i zagęszczono przez gotowanie, dodając od czasu do czasu alkoholu etylowego. Po ochłodzeniu otrzymano 2,2 części wagowych bezbarwnych kryształów soli dwusodowej jednowodzianu 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-propanu.

Analiza dla $C_{23}H_{14}Na_2O_{10} \cdot H_2O$:

Obliczono: C 53,7%, H 3,11%.

Znaleziono: C 54,1%, H 2,86%.

Przykład II. Otrzymywanie 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu;

a) 1,3-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropanu. 10 części 2,6-dwuhydroksyacetofenonu, 4,6 części wagowych węglanu potasu i 7,15 wagowych części 1,3-dwubromopropan-2-olu według sposobu opisanego w przykładzie I (a) wprowadzono do reakcji w acetonie dla uzyskania 3 części wagowych 1,3-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy-2-hydroksypropanu, w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 165° i 166°.

Analiza dla $C_{19}H_{20}O_7$:

Obliczono: C 63,3%, H 5,56%.

Znaleziono: C 63,5%, H 5,86%.

b) Otrzymywanie 1,3-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropanu. Do roztworu 970 części wagowych 2,6-dwuhydroksyacetofenonu i 325 części wagowych epichlorohydryny w 2500 częściach gorącego alkoholu izo-

propylowego, mieszając pod chłodnicą zwrotną, dodano roztwór 233 części 85% KOH w 2500 częściach alkoholu izopropylowego i dostatecznej ilości wody (około 100 części) dla rozpuszczenia osadu i mieszając ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 48 godzin. Następnie połowę roztworu oddestylowano i dodano 5000 części wody. Mieszaninę ochłodzono, osad odsączono, przebito alkoholem izopropylowym i eterem, po czym przekrystalizowano z 12 500 części alkoholu izopropylowego dla uzyskania pierwszego rzutu kryształów, wynoszącego 380 części wagowych i z drugiego rzutu, po zagęszczeniu. Otrzymano 300 części wagowych 1,3-bis(2-acetylohydroksyfenoksy)-2-hydroksypropanu, identycznego z otrzymanym w przykładzie 2 a) powyżej.

c) Otrzymywanie estru dwuetylowego 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5-2-hydroksypropanu. Sposobem według przykładu 1 b) na 4,6 części wagowych 1,3-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropanu działano szczawianem dwuetylowym i zcyklizowano produkt uzyskując 4,4 części wagowych czystego estru dwuetylowego 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)2-hydroksypropanu w postaci jasnożółtych kryształów o temperaturze topnienia 180°—182°C z mieszaniny benzenu i eteru naftowego.

Analiza dla $C_{27}H_{24}O_{11}$:

Obliczono: C 61,8%, H 4,57%,

Znaleziono: C 61,5%, H 4,61%.

d) Otrzymywanie soli dwusodowej 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5-(2-hydroksypropanu. Według sposobu opisanego w przykładzie I c) zmydlono 4 części wagowych estru dwuetylowego, 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5-(2-hydroksypropanu uzyskując 3,2 części wagowych czterowodzianu dwusodowej soli w postaci bezbarwnych kryształów z rozcieńczonego wodą alkoholu.

Analiza dla $C_{23}H_{14}Na_2O_{11}4H_2O$:

Obliczono: C 47,3%, H 3,79%, Na 7,7%.

Znaleziono: C 47,8%, H 3,80%, Na 7,7%.

e) Otrzymywanie 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu. Roztwór soli dwusodowej 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu w wodzie, zakwaszono, osad przekrystalizowano z alkoholu etylowego z domieszką eteru uzyskując jednowodzianu 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 216°—217°.

Analiza dla $C_{23}H_{16}O_{11}H_2O$:

Obliczono: C 56,8%, H 3,70%.

Znaleziono: C 56,7%, H 3,44%.

Po odwodnieniu jednowodzianu pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 110°C otrzymano bezwodny kwas o temperaturze topnienia 241°—242°C z rozkładem.

f) Otrzymywanie soli wapniowej 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)2-hydroksypropanu. 0,8 części wagowych soli dwusodowej 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu, rozpuszczonego w minimalnej ilości ciepłej wody, po czym dodano roztworem 0,25 części wagowych azotanu wapnia w niewielkiej ilości wody, uzyskując łatwo rozpuszczalną sól wapniową. Mieszaninę

ostudzono i przesączono, osad przebito zimną wodą i osuszono w temperaturze 110°C.

Analiza dla $C_{23}H_{14}CaO_{11}3H_2O$:

Obliczono: Ca 7,14%.

Znaleziono: Ca 7,19%.

g) Otrzymywanie soli magnezowej 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu. Zawiesinę 2 części wagowych 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu w 20 częściach wody potraktowano 0,36 częściami wagowymi węglanu magnezu i mieszając gotowano, po czym ochłodzono, przesączono i suszono w temperaturze 110°C, uzyskując 2,3 części wagowych soli magnezowej.

h) Otrzymywanie soli dwupiperidynowej 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu. Zawiesinę 2 części wagowych 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu w 20 częściach wody potraktowano 0,7 częściami piperidyny. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną aż do uzyskania klarownego roztworu, po czym ochłodzono i odwodniono przez odparowanie ze stanu zamrożenia dla uzyskania 2,8 części wagowych soli dwupiperidynowej 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu.

Analiza dla $C_{33}H_{36}NO_{11} \cdot 2H_2O$:

Obliczono: C 59,1%, H 5,67%, N 4,18%.

Znaleziono: C 59,0%, H 6,12%, N 4,00%.

Przykład III. Otrzymywanie soli dwusodowej kwasu 1,4-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-butenu-2.

a) 1,4-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)butan-2. Według sposobu opisanego w przykładzie 1 a) 15,2 części wagowych 2,6 hydroksyacetonu poddano kondensacji z 10,7 części wagowych 1,4-dwubromobutenu-2 uzyskując po przekrystalizowaniu z acetonu 6 części wagowych 1,4-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-butenu-2 o temperaturze topnienia 145°—146°C.

b) 1,4-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-buten-2. Sposobem opisanym w przykład 1 b) — 5 części wagowych, 1,4-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)butanu-2 poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylowym uzyskując 3 części wagowe estru dwuetylowego 1,4-bis(2-karboksychromonyloksy-5)butenu-2 w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 215—217°C.

Analiza dla $C_{28}H_{24}O_{11}$:

Obliczono: C 64,6%, H 4,6%.

Znaleziono: C 64,1%, H 4,69%.

Przez zmydlenie 2 części wagowych estru dwuetylowego 1,4-bis(2-karboksychromonyloksy-5)butanu-2 sposobem opisanym w przykładzie 1c) otrzymano 1,5 części wagowych soli dwusodowej.

Przez zagęszczenie wodnego roztworu powyższej soli sodowej uzyskano jednowodzian kwasu o temperaturze topnienia 193—195°.

Analiza dla $C_{24}H_{16}O_{10}H_2O$:

Obliczono: C 59,7%, H 3,73%.

Znaleziono: C 59,6%, H 3,56%.

Przykład IV. Otrzymywanie 1,12-bis(2-karboksychromonyloksy-5-(2,11-dwuhydroksy-4,9-dwuhydroksydo-

dekanu. Roztwór 10 części 2,6-dwuhydroksyaceto-fenonu, 5,6 części eteru butandiolu-1,4-dwuglicydowego i 0,1 części 40% roztworu wodnego wodorotlenku benzylotrój-metyloamoniowego w 14 częściach dioksanu ogrzewano w szczelnym naczyniu w temperaturze 100°C, w ciągu 60 godzin, po czym dioksan oddestylowano pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując gęsty żółty olej. Olej ekstrahowano wrzącym eterem, a połączone ekstrakty poddano frakcjonowanemu wytrąceniu benzyną. Pierwsza frakcja którą stanowiło około 5 części czystego żółtego oleju, nie mogła być krystalizowana ani destylowana, widmo w podczerwieni tej frakcji odpowiadało 1,12-bis-(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)- 2-11-dwuhydroksy- 4,9-dwuhydroksy-dodekanowi. Frakcję tę kondensowano z szczawianem dwuetylowym sposobem opisanym w przykładzie 1 b) uzyskując 3 części wagowe estru dwuetylowego 1,12-bis (2-karboksychromonyloksy-5)- 2,11-dwuhydroksy-4,9-dwuhydroksydodekanu w postaci oleju. Olej ten mieszając ogrzewano z nasyconym wodnym roztworem dwuwęglanu sodu, aż do rozpuszczenia. Roztwór przesączono i zakwaszono rozcieńczonym kwasem solnym. Osad rozpuszczono w alkoholu etylowym z dodatkiem octanu etylowego, potraktowano węglem drzewnym, odsączono i wytrącono benzyną, a osad rekrystalizowano z acetonu z dodatkiem eteru dla uzyskania 1 części wagowej czystego dwuwodzianu 1,12-bis(2-karboksychromonyloksy-5)- 2,11-dwuhydroksyd- 4,9-dwuhydroksydodoka-nu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia z rozpadem 80°C.

Analiza dla $C_{30}H_{30}O_{14}2H_2O$:

Obliczono: C 55,3%, H 5,22%.

Znaleziono: C 55,3%, H 5,24%.

0,325 części wagowych dwuwodzianu 1,12-bis(2-karbo-ksychromonyloksy-5)- 2,11-dwuhydroksy- 4,9-dwuhydroksydodekanu rozpuszczono w roztworze 0,84 części wa-gowych dwuwęglanu sodu w 100 częściach wody. Roz-twór przesączono i odparowano ze stanu zamrożenia uzyskując 0,3 części wagowych czterowodzianu soli dwu-sodowej.

Analiza dla $C_{30}H_{28}Na_2O_{14}4H_2O$:

Obliczono: C 49,3%, H 4,9%.

Znaleziono: C 48,7%, H 4,75%.

Przykład V. a) Otrzymywanie 1,4-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)butanu. Sposobem opisanym w przy-kładzie 1 a) 2,6-dwuhydroksyaceto-fenonu wprowadzono do reakcji z 1,4 dwubromobutanem do uzyskania 1,4-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)butanu o temperaturze topnienia 219°—221°C, po krystalizacji z benzenu.

Analiza dla $C_{20}H_{22}O_6$:

Obliczono: C 67,0%, H 6,2%.

Znaleziono: C 66,0%, H 6,0%.

b) Otrzymywanie estru dwuetylowego 1,4-bis(2-karbo-ksychromonyloksy-5)-butanu. Sposobem opisanym w przy-kładzie 1 b) 1,4-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-bu-tan kondensowano ze szczawianem dwuetylowym uzy-skując estru dwuetylowego 1,4-bis(2-karboksychromony-loksy-5)-butanu o temperaturze topnienia 195°—199°C po krystalizacji z mieszaniny octanu etylowego i alko-holu izopropylowego.

Analiza dla $C_{28}H_{26}O_{10}H_2O$:

Obliczono: C 62,3%, H 5,2%.

Znaleziono: C 62,4%, H 5,1%.

5 c) Otrzymywanie 1,4-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-butanu. Ester dwuetylowy 1,4-bis(2-karboksychromony-loksy-5)-butan poddano hydrolizie przez podgrzewanie z wodnym roztworem dwuwęglanu sodu aż do rozpuszcze-nia, po czym roztwór przesączono i zakwaszono. Osad 10 przekrystalizowano z alkoholu metylowego, uzyskując czysty jednowodzian 1,4-bis(2-karboksychromonyloksy-5) butanu o temperaturze topnienia 228—230°C.

Analiza dla $C_{24}H_{18}O_{10}H_2O$:

Obliczono: C 59,5%, H 4,2%.

Znaleziono: C 58,6%, H 3,95%.

Kwas ten rozpuszczono w odpowiedniej ilości roztwo-ru dwuwęglanu sodu i odparowano ze stanu zamrożenia dla uzyskania soli dwusodowej.

Przykład VI. Otrzymywanie 1,5-bis(2-karboksy-chromonyloksy-5)- pentanu. 2,6-dwuhydroksyaceto-fenon poddano reakcji z 1,5 dwubromopentanem, według spo-sobu opisanego w przykładzie 1 a) uzyskując 1,5-bis (2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)penten o temperaturze top-nienia 131—133°C z benzenu.

Analiza dla $C_{21}H_{24}O_6$:

Obliczono: C 67,7%, H 6,5%.

Znaleziono: C 67,4%, H 6,3%.

Ten dwuketon poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylowym jak w przykładzie 1 b) uzyskując ester dwuetylowy 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)pentenu o temperaturze topnienia 150—152°C z alkoholu etylo-wego.

Analiza dla $C_{29}H_{28}O_{10}$:

Obliczono: C 64,8%, H 5,3%.

Znaleziono: C 64,6%, H 5,3%.

Ester poddano hydrolizie w sposób opisany w przy-kładzie 5 c) uzyskując kwas w postaci jednowodzianu o temperaturze topnienia 226°—228°C z alkoholu etylo-wego.

Analiza dla $C_{25}H_{20}O_{10}H_2O$:

Obliczono: C 60,2%, H 4,4%.

Znaleziono: C 60,3%, H 4,7%.

50 Kwas przeprowadzono następnie w sól dwusodową sposobem opisanym w przykładzie V c.

Przykład VII. Otrzymywanie 1,6-bis(2-karboksy-chromonyloksy-5)-heksanu. 2,6-dwuhydroksyaceto-fenon poddano reakcji z 1,6-dwubromoheksanem według spo-sobu opisanego w przykładzie I a) uzyskując 1,6-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)heksan o temperaturze top-nienia 147,5° i 148,5°C z alkoholu etylowego.

60 Analiza dla $C_{22}H_{26}O_6$:

Obliczono: C 68,4%, H 6,8%.

Znaleziono: C 68,1%, H 6,7%.

65 Ten dwuketon poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylowym metodą opisaną w przykładzie I b) uzy-

skując ester dwuetylowy 1,6-bis(w-karboksychromonyloksy-5)-heksanu o temperaturze topnienia 154,5°—155°C po krystalizacji z alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{30}H_{30}O_{10}$:

Obliczono: C 65,4%, H 5,5%.

Znaleziono: C 65,0%, H 5,4%.

Ester poddano hydrolizie sposobem opisanym w przykładzie V c) i otrzymano jednowodnian kwasu o temperaturze topnienia między 228—230°C z dioksanu.

Analiza dla $C_{26}H_{22}O_{10}H_2O$:

Obliczono: C 60,9%, H 4,7%.

Znaleziono: C 60,2%, H 4,9%.

Z kwasu wytworzono następnie sól dwusodową w sposób jak opisano w przykładzie V c).

Przykład VIII. Otrzymywanie 1,10-bis(2-karboksychromonyloksy-5) dekanu. 2,6-dwuhydroksyaceto-fenon poddano kondensacji z 1,10 dwubromodekanem sposobem opisanym w przykładzie I a) uzyskując 1,10-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-dekan o temperaturze topnienia 102,5—104°C po krystalizacji z octanu etylu.

Analiza dla $C_{26}H_{34}O_6$:

Obliczono: C 70,6%, H 7,7%.

Znaleziono: C 70,0%, H 7,4%.

Na ten dwuketon podziałano szczawianem dwuetylowym w sposób jak opisano w przykładzie I b) uzyskując ester dwuetylowy 1,10-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-dekanu o temperaturze topnienia 146,5°—148°C po krystalizacji z alkoholu etylowego z dodatkiem dioksanu.

Analiza dla $C_{34}H_{38}O_{10}$:

Obliczono: C 67,3%, H 6,3%.

Znaleziono: C 67,4%, H 6,45%.

Ester poddano hydrolizie przez gotowanie z wodnym roztworem dwuwęglanu sodu i uzyskaną łatwo rozpuszczalną sól dwusodową przekrystalizowano z wody.

Analiza dla $C_{30}H_{28}Na_2O_{10}$:

Obliczono: C 60,6%, H 4,7%.

Znaleziono: C 61,0%, H 5,2%.

Przykład IX. Otrzymywanie 1,7-bis(2-karboksychromonyloksy-5)- 2,6-dwuhydroksy-4-oksyheptanu. 2-6-dwuhydroksyaceto-fenon poddano reakcji z estrem dwuglicydylowym w sposób opisany w przykładzie IV, a uzyskując 1,7-bis(2-acetylo-3-hydroksy-fenoksy) 2-6-dwuhydroksy-4-oksyheptan o temperaturze topnienia 129°—131°C po krystalizacji z octanu etylu z dodatkiem benzyny.

Analiza dla $C_{22}H_{26}O_9$:

Obliczono: C 60,8%, H 6,0%.

Znaleziono: C 60,4%, H 6,3%.

Na ten dwuketon podziałano szczawianem dwuetylowym uzyskując ester bischromonodwuetylowy w postaci oleju, który nie mógł być krystalizowany. Ester ten poddano hydrolizie sposobem opisanym w przykładzie V c) otrzymując jednowodnian 1,7-bis-2-karboksychromonylo-

ksy-5)-2,6- dwuhydroksy-4-oksyheptanu o temperaturze topnienia 216°—218°C.

Analiza dla $C_{26}H_{22}O_{13}H_2O$:

Obliczono: C 55,7%, H 4,3%.

Znaleziono: C 55,6%, H 3,4%.

Następnie wytworzono sól dwusodową sposobem opisanym w przykładzie V c).

Przykład X. Otrzymywanie 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-3-oksy-pentanu. 2,6 dwuhydroksyaceto-fenon poddano kondensacji z eterem 2,2-dwubromo dwuetylowym sposobem opisanym w przykładzie 1a) dla uzyskania 1,5-bis(w-acetylo- 3-hydroksyfenoksy)- 3-oksy-pentanu o temperaturze topnienia 120,5°—121,5°C po krystalizacji z alkoholu metylowego.

Analiza dla $C_{22}H_{22}O_7$:

Obliczono: C 64,1%, H 5,9%.

Znaleziono: C 63,5%, H 5,1%.

Otrzymany produkt poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylowym w sposób opisany w przykładzie I b) dla uzyskania estru dwuetylowego 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-(3-oksy-pentanu o temperaturze topnienia 129°—131,5°C po krystalizacji z alkoholu metylowego.

Analiza dla $C_{28}H_{26}O_{11}$:

Obliczono: C 62,4%, H 4,9%.

Znaleziono: C 62,3%, H 4,9%.

Ester poddano hydrolizie w sposób opisany w przykładzie V c) otrzymując kwas o temperaturze topnienia 219°—222° po krystalizacji z alkoholu etylowego z dodatkiem dwuoksanu.

Analiza dla $C_{24}H_{18}O_{11}$:

Obliczono: C 59,8%, H 3,8%.

Znaleziono: C 59,8%, H 3,9%.

Następnie kwas przeprowadzono w sól dwusodową według sposobu opisanego w przykładzie V c).

Przykład XI. Otrzymywanie 1,4-bis(w-karboksychromonyloksy-5)- 2,3-dwuhydroksybutanu, 2,6-dwuhydroksyaceto-fenon poddano reakcji z 1,2 i 3,4-bisepoksybutanem w sposób opisany w przykładzie IV uzyskując 1,4-bis (2-acetylo-3-hydroksyfenoksy) 2,3-dwuhydroksybutan o temperaturze topnienia 211°—212°C, po krystalizacji z dwuoksanu.

Analiza dla $C_{20}H_{22}O_8$:

Obliczono: C 61,5%, H 5,7%.

Znaleziono: C 61,0%, H 5,7%.

Uzyskany produkt kondensowano ze szczawianem etylowym według sposobu opisanego w przykładzie I b) uzyskując ester dwuetylowy 1,4-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-(2-3-dwuhydroksybutanu o temperaturze topnienia 224°—226°C.

Analiza dla $C_{28}H_{26}O_{12}$:

Obliczono: C 60,6%, H 4,7%.

Znaleziono: C 59,2%, H 4,6%.

Przykład XII. Otrzymywanie 1,4-bis(2-karboksychromonyloksy-5) 2-hydroksybutanu. 2,6-dwuhydroksy-

acetofenon poddano kondensacji z 1-bromo-3,4-epoksybutanem. Reakcję prowadzono w acetonie w obecności węgla potasu. Otrzymując 1,4-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-2-hydroksybutan o temperaturze topnienia 207,5—208,5°C po krystalizacji z alkoholu metylowego.

Analiza dla $C_{20}H_{22}O_7$:

Obliczono: C 64,2%, H 5,9%.

Znaleziono: C 63,4%, H 5,8%.

Produkt ten został poddany kondensacji ze szczawianem dwuetylowym, według sposobu opisanego w przykładzie 1 b), w celu uzyskania estru dwuetylowego 1,4-bis (2-karboksychromonyloksy-5)- 2-hydroksybutanu. Otrzymano związek o temperaturze topnienia 216—217°C po krystalizacji z mieszaniny chloroformu, octanu etylowego i eteru naftowego.

Analiza dla $C_{28}H_{26}O_{11}$:

Obliczono: C 62,4%, H 4,9%.

Znaleziono: C 62,7%, H 5,2%.

Produkt ten poddano hydrolizie według sposobu opisanego w przykładzie V c) uzyskując kwas w postaci jednowodzianu o temperaturze topnienia 226—227°C.

Analiza dla $C_{24}H_{18}H_2O$:

Obliczono: C 57,6%, H 4,0%.

Znaleziono: C 57,1%, H 3,9%.

Produkt ten przeprowadzono w sól dwusodową według sposobu opisanego w przykładzie V c).

Uzyskany produkt poddano hydrolizie według sposobu opisanego w przykładzie V c) i uzyskano dwuwodziały kwasu o temperaturze topnienia 260°—262°C.

Analiza dla $C_{24}H_{18}O_{12}H_2O$:

Obliczono: C 54,0%, H 4,1%.

Znaleziono: C 54,0%, H 3,7%.

Produkt ten przeprowadzono w sól dwusodową według sposobu opisanego w przykładzie V c).

Przykład XIII. Otrzymywanie 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-7)-pentanu. 7-hydroksychromono- 2-karboksylan etylu kondensowano z połową ilości równoważnikowej 1,5-dwubromopentanu przez podgrzewanie w acetonie w obecności węgla potasu w celu uzyskania estru dwuetylowego 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-7)-pentanu o temperaturze topnienia 148°—150°C z alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{29}H_{28}O_{10}$:

Obliczono: C 64,8%, H 5,3%.

Znaleziono: C 64,6%, H 5,3%.

Ester ten poddano hydrolizie według sposobu opisanego w przykładzie V c. Otrzymano kwas o temperaturze topnienia 283°—284°C.

Analiza dla $C_{25}H_{20}O_{10}$:

Obliczono: C 62,4%, H 4,2%.

Znaleziono: C 61,8%, H 4,2%.

Kwas ten przeprowadzono następnie w sól dwusodową według sposobu opisanego w przykładzie V c).

Przykład XIV. Otrzymywanie 1,10-bis(2-karboksychromonyloksy-5)- 3,8-dwuoksy-4,7-dwuoksydekanu. 1,4 części wagowych 5-(2-hydroksyetoksy)chromon 2-karboksylan etylu i 0,4 części wagowych chlorku bursztynowego rozpuszczono w chloroformie i potraktowano 0,5 częściami pirydyny. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Roztwór chloroformowy przemyto rozcieńczonym kwasem solnym, roztworem węgla sodu i wodą, a następnie osuszono siarczanem sodu. Chloroform przedestylowano uzyskując olej, który przez rozcieranie z benzyną zestalono i następnie przekrystalizowano z alkoholu etylowego. Uzyskano 0,2 części wagowych estru dwuetylowego 1,10-bis(2-karboksychromonyloksy-5)- 3,8-dwuoksy- 4,7-dwuoksydekanu o temperaturze topnienia 144°—146°C.

Analiza dla $C_{32}H_{30}O_{14}$:

Obliczono: C 60,2%, H 4,69%.

Znaleziono: C 60,5%, H 4,97%.

Przykład XV. Otrzymywanie 1,5-bis(2-karboksy-8-chlorochromonyloksy-5)-pentanu. Mieszaninę 4,62 części wagowych 1,5-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-pentanu otrzymanego w przykładzie VI i 2,7 części wagowych chlorku siarczyny w 300 częściach suchego eteru mieszało w ciągu 7 godzin w temperaturze pokojowej. Roztwór przesączono i odparowano do sucha, uzyskując żółty osad, który przekrystalizowano z eteru. Uzyskano 2,36 części wagowych 1,5-bis(2-acetylo-4-chloro-3-hydroksyfenoksy)pentanu w postaci jasnożółtych graniastopów o temperaturze topnienia 96°C. Produkt ten poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu według sposobu opisanego w przykładzie 1 b), uzyskując ester dwuetylowy 1,5-bis (2-karboksy- 8-chlorochromonyloksy-5)-pentanu o temperaturze topnienia 162°—164°C po krystalizacji z alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{29}H_{26}Cl_2O_{10}$:

Obliczono: C 57,5%, H 4,3%.

Znaleziono: C 57,7%, H 4,3%.

Ester poddano hydrolizie sposobem opisanym w przykładzie V c) dla uzyskania kwasu o temperaturze topnienia 244°C po krystalizacji z alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{25}H_{18}Cl_2O_{10}$:

Obliczono: C 54,7%, H 3,28%, Cl 12,9%.

Znaleziono: C 54,2%, H 4,6%, Cl 12,9%.

Kwas przeprowadzono w sól dwusodową sposobem opisanym w przykładzie V c).

Przykład XVI. Otrzymywanie a) 2-(2,3-epoksypropoksy)-6-hydroksyacetofenonu. Do 5,68 części wagowych 2,6-dwuhydroksyacetofenonu, 10,3 części wagowych epichlorohydryny i 3 części objętościowych alkoholu etylowego, przy mieszaniu i łagodnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną, dodano powoli roztwór 2,58 części wagowych wodorotlenku potasu w 7 częściach alkoholu etylowego i 1 część objętościową wody, a następnie mieszało i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym ochłodzono dodano nadmiar wody i produkt wyekstrahowano eterem. Roztwór eterowy osuszono siarczanem sodu i po odsączeniu siarczanu, oddestylowano eter, otrzymując 5 części wagowych nieoczyszczonego oleju, który ekstrahowano za pomocą gorącej

benzyny lekkiej frakcji o temperaturze wrzenia 40 — 60°. Po ochłodzeniu benzyny otrzymano żółte kryształy 2-(2-3-epoksypropoksy)-6-hydroksyaceto-fenonu o temperaturze topnienia 61—63°C.

Analiza dla $C_{11}H_{12}O_4$:

Obliczono: C 63,45%, H 5,8%.

Znaleziono: C 63,5%, H 5,7%.

b) Otrzymywanie 1-(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-3-(4-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropanu. Mieszanie 5 części 2-(2,3-epoksypropoksy)-6-hydroksyaceto-fenonu, 3,8 części resacetofenonu, 20 części objętościowych dioksanu i 5 kropli wodorotlenku trójmetylobenzyloamoniowego ogrzewano w temperaturze 100°C w szczelnej butli przez noc. Po ochłodzeniu wykrystalizowany produkt przekrystalizowano z dioksanu. Uzyskano 2 części 1-(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-3-(4-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropanu o temperaturze topnienia 182—185°C.

Analiza dla $C_{19}H_{20}O_7$:

Obliczono: C 63,3%, H 5,6%.

Znaleziono: C 62,8%, H 5,4%.

c) Otrzymywanie 2-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-6-hydroksyaceto-fenonu. Mieszanie 10 części 2,6-dwuhydroksyaceto-fenonu, 7 części epichlorohydryny w 18 częściach objętościowych dioksanu i 5 kropli trytonu B podgrzewano w temperaturze 100°C w szczelnym naczyniu w ciągu 2,5 dni. Następnie oddestylowano rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem, a do osadu dodano nadmiar eteru. Roztwór eterowy zdekantowano z nadsubstancji nierozpuszczonej i przemyto wodą (2 x 50 części) i 2 N roztworem węgla sodu (3 x 25 części) i wysuszono siarczanem sodu. Rozpuszczalnik oddestylowano a pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z tlenku glinowego, eluując produkt eterem.

Po oddestylowaniu eteru uzyskano 6 części wagowych 2-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-6-hydroksyaceto-fenonu w postaci żółtego oleju o temperaturze wrzenia 166 — 168°C przy ciśnieniu 1,5 mm.

Analiza dla $C_{11}H_{13}ClO_4$:

Obliczono: C 54,0%, H 5,32%.

Znaleziono: C 53,7%, H 5,26%.

d) Otrzymywanie 1-(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-3-(4-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropanu. Do 6 części wagowych chlorohydryny, otrzymanej w wyżej podany sposób dodano 3,8 części wagowych żywicy acetofenonu, 3,5 części wagowych bezwodnego węgla potasu i 50 części suchego acetonu. Mieszanie tę gotowano pod chłodnicą zwrotną przez 2 dni. Następnie nierozpuszczalny produkt odsączono po ochłodzeniu i miesza-no w wodzie celem usunięcia substancji nieorganicznej. Po rekrystalizacji osadu z dioksanu uzyskano 0,7 części wagowych 1-(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-3-(4-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropanu o temperaturze topnienia 182—185°C identycznego z produktem otrzymanym w przykładzie XVI b. Z przesączu acetonowego uzyskano dalsze 2 części wagowe tego produktu.

e) Otrzymywanie 1-(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-3-(2-etoksykarbonylochromonyloksy-7)-2-hydroksypropanu.

Sposobem opisanym w przykładzie 1 b) 1-(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-3-(4-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropan poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu w celu wytworzenia 1-(2-etoksykarbonylochromonylochromonyloksy-5)-3-(2-etoksykarbonylochromonyloksy-7)-2-hydroksypropanu. Otrzymano związek o temperaturze topnienia 193—194,5°C po krystalizacji z alkoholu etylowego z dodatkiem dioksanu.

Analiza: dla $C_{27}H_{24}O_{11}$:

Obliczono: C 61,8%, H 4,6%.

Znaleziono: C 62,0%, H 4,3%.

f) Otrzymywanie 1-(2-karboksychromon-5-yloksy)-3-(2-karboksychromonyloksy-7)-2-hydroksypropan. Ester z (c) poddano hydrolizie sposobem opisanym w przykładzie V c) dla uzyskania kwasu o temperaturze topnienia 194°—200°C.

Analiza: dla $C_{23}H_{16}O_{11}H_2O$:

Obliczono: C 54,7%, H 3,9%.

Znaleziono: C 55,2%, H 3,96%.

Kwas powyższy rozpuszczono w równoważnej ilości roztworu dwuwęglanu sodu i po zamrożeniu odparowano w celu uzyskania soli dwusodowej.

Przykład XVII. Otrzymywanie a) 1-(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-5-(4-acetylo-3-hydroksyfenoksy) pentanu. Mieszanie 5,1 części wagowych 2,6-dwuhydroksyaceto-fenonu, 7,7 części wagowych 1,5-dwubromopentanu i 2,3 części wagowych bezwodnego węgla potasu w 100 częściach bezwodnego acetonu gotowano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Badanie tej miesza-niny przy zastosowaniu chromatografii cienkowarstwowej wykazało nie zmieniony 2,6-dwuhydroksyaceto-fenon, 1,5-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-pentan wskazując obecność 2-(5-bromopentylloksy)-6-hydroksyaceto-fenonu. Otrzymany roztwór acetonowy zageszczono do połowy objętości, odsączono i po przemyciu wodą uzyskano 1,9 części 1,5-bis(2-acetylohydroksyfenoksy)-pentanu. Przesącz wysuszono i oczyszczono chromatograficznie na kolumnie z tlenku glinowego, eluując produkt eterem. W pierwszych frakcjach wydzielił się 2-(5-bromo pento-ksy)-6-hydroksyaceto-fenon, co zostało potwierdzone chroma-tografią cienkowarstwową. W wyniku odparowania zebranych frakcji otrzymano 5 części wagowych oleju, który użyto do dalszej syntezy bez oczyszczania. Mie-szaninę 5 części nieoczyszczonego oleju, 1,2 części wa-gowych resacetofenonu, 2 części wagowe bezwodnego węgla potasu i 40 części suchego acetonu gotowano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Po ochłodzeniu roztwór acetonowy odsączono i odparowano do sucha. Osad przekrystalizowano z mieszaniny wody z al-koholem metylowym uzyskując 1,85 części wagowych 1-(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-5-(4-acetylo-3-hydroksy-fenoksy)pentanu o temperaturze topnienia 91°—91,5°C.

Analiza: dla $C_{21}H_{24}O_6$:

Obliczono: C 67,7%, H 6,5%.

Znaleziono: C 67,3%, H 6,7%.

b) Otrzymywanie 1-(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-5-(2-etoksykarbonylochromonyloksy-7)-pentanu. Spo-sobem opisanym w przykładzie 1 b) 1-(2-acetylo-3-hy-droksyfenoksy)-5-(4-acetylo-3-hydroksyfenoksy) pentan

poddano kondensacji z siarczanem etylu. Otrzymano produkt krystalizujący z alkoholu etylowego o temperaturze topnienia 149°—152°C.

Analiza: dla $C_{29}H_{28}O_{10}$:

Obliczono: C 64,9%, H 5,3%.

Znaleziono: C 64,1%, H 5,3%.

c) Otrzymywanie 1-(2-karboksychromonyloksy-5)-5-(2-karboksychromonyloksy-7)-pentanu. Do 1,0012 części powyższego dwuestru w 30 częściach objętościowych alkoholu metylowego dodano 0,969 N roztworu wodorotlenku sodu w alkoholu metylowym w ilości wystarczającej tylko do hydrolizy estru. Mieszaninę tę ogrzewano w kąpeli parowej w ciągu 0,5 godziny, rozpuszczalnik oddestylowano, a osad zalano wodą i przesączono. Przesącz zakwaszono rozcieńczonym kwasem solnym, a wydzielony przy tym osad oddzielono przez odwirowanie, przemycie i ponowne odwirowanie. Po krystalizacji z etanolu otrzymano 0,25 części wagowych 1-(2-karboksychromonyloksy-5)-5-(2-karboksychromonyloksy-7)-pentanu. Produkt posiadał temperaturę topnienia 249—251°C po uprzednim uplastycznieniu.

Analiza: dla $C_{25}H_{20}O_{10}H_2O$:

Obliczono: C 60,2%, H 4,45%.

Znaleziono: C 60,3%, H 4,4%.

Kwas ten rozpuszczono w równoważnej ilości roztworu dwuwęglanu sodu i odparowano w stanie zamrożonym w celu uzyskania soli dwusodowej.

Przykład XVIII. a) Otrzymywanie 1,3-bis(2-acetylo-3-hydroksy-5-metylofenoksy)-2-hydroksypropan. Do roztworu etylenu sodu w alkoholu etylowym wytworzonym z 0,83 części wagowych sodu i 20 części alkoholu etylowego dodano 12 części wagowych roztworu 2,6-dwuhydroksy-4-metyloacetofenonu i 3,34 części wagowych epichlorohydryny w 10 częściach alkoholu etylowego, a następnie mieszając utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym ochłodzono i dodano 250 części wody. Otrzymany osad odsączono i przekrystalizowano z alkoholu etylowego uzyskując 4,15 części wagowych 1,3-bis(2-acetylo-3-hydroksy-5-metylofenoksy)-2-hydroksypropanu o temperaturze topnienia 185°—186°C.

Analiza dla $C_{21}H_{24}O_7$:

Obliczono: C 64,9%, H 6,2%.

Znaleziono: C 64,1%, H 6,3%.

b) Otrzymywanie 1,3-bis(2-karboksy-7-metylochromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu. Związek otrzymany według sposobu opisanego w przykładzie I b) poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu w celu uzyskania 1,3-bis(2-etoksykarbonylo-7-metylochromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu krystalizującego z alkoholu etylowego w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 194—196°C. Ester poddano hydrolizie sposobem opisanym w przykładzie V c) w celu uzyskania jednowodzianu kwasu krystalizującego z wodnego dioksanu i posiadającego temperaturę topnienia 240°—241°C.

Analiza dla $C_{25}H_{20}O_{11}H_2O$:

Obliczono: C 58,4%, H 4,3%.

Znaleziono: C 58,3%, H 4,4%.

Następnie kwas przeprowadzono w sól dwusodową według sposobu opisanego w przykładzie V c).

Przykład XIX. a) Otrzymywanie 1,3-bis(2-acetylo-4-etylo-3-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropanu, 2,6-dwuhydroksy-3-etyloacetofenon poddano kondensacji z epichlorohydryną sposobem opisanym w przykładzie XVIII a), uzyskując 1,3-bis(2-acetylo-4-etylo-3-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropan o temperaturze topnienia 135°—137°C (z alkoholu etylowego).

Analiza dla $C_{23}H_{28}O_7$:

Obliczono: C 66,3%, H 6,8%.

Znaleziono: C 66,7%, H 6,9%.

b) Otrzymywanie 1,3-bis(2-karboksy-8-etylochromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu. Związek powyższy poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu jak w przykładzie I b) w celu uzyskania 1,3-bis(2-etoksykarbonylo-8-etylochromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu o temperaturze topnienia 159°—161°C po krystalizacji z alkoholu etylowego. Ester ten poddano hydrolizie jak w przykładzie V c) w celu uzyskania kwasu dwuwodzianu, krystalizującego z alkoholu etylowego o temperaturze topnienia 193—194°C.

Analiza dla $C_{27}H_{24}O_{11} \cdot 2H_2O$:

Obliczono: C 57,85%, H 5,0%.

Znaleziono: C 57,5%, H 4,9%.

Sól dwusodową otrzymano jak w przykładzie V c).

Przykład XX. Otrzymywanie 1-(2-karboksychromonyloksy-5)-3-(2-karboksy-8-etylochromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu. 2,6-dwuhydroksy-3-etyloacetofenon poddano kondensacji z 2-(2-3-epoksypropoksy)-6-hydroksyacetofenonem sposobem opisanym w przykładzie XVI b) w celu uzyskania 1-(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-3-(2-acetylo-4-etylo-3-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropanu o temperaturze topnienia 102°—103°C z wodnego roztworu alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{21}H_{24}O_7$:

Obliczono: C 64,9%, H 6,2%.

Znaleziono: C 64,8%, H 6,3%.

Ten dwuketon poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu sposobem opisanym w przykładzie I b), uzyskując 1-(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-3-(2-etoksykarbonylo-8-etylochromonyloksy-5)-2-hydroksypropan o temperaturze topnienia 166°—166,5°C z alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{29}H_{28}O_{11}$:

Obliczono: C 63,0%, H 5,1%.

Znaleziono: C 62,6%, H 4,95%.

Ester poddano hydrolizie według przykładu V c). Użytkano dwuwodzian kwasu o temperaturze topnienia 190—192°C po krystalizacji z alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{25}H_{20}O_{11}H_2O$:

Obliczono: C 56,4%, H 4,5%.

Znaleziono: C 56,8%, H 4,4%.

Sposobem według przykładu Vc) wytworzono sól dwusodową.

Przykład XXI. Otrzymywanie 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-8)-pentanu. 2,3-dwuhydroksyacetonon poddano kondensacji z 1,5-dwubromopentanem, stosując sposób opisany w przykładzie I a). Uzyskano 1,5-bis(2-hydroksy-3-acetylofenoksy)pentan o temperaturze topnienia 103,5° i 104,5°C (z alkoholu etylowego).

Analiza dla $C_{21}H_{24}O_6$:

Obliczono: C 67,7%, H 6,5%.

Znaleziono: C 67,7%, H 6,9%.

Keton ten poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu według sposobu opisanego w przykładzie I b), uzyskując 1,5-bis (2-etoksykarbonylochromonyloksy-8)-pentan o temperaturze topnienia 128° i 130°C po krystalizacji z alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{29}H_{28}O_{10}$:

Obliczono: C 64,5%, H 5,3%.

Znaleziono: C 64,5%, H 5,4%.

Ester ten podobnie jak w przykładzie V c) poddano hydrolizie uzyskując jednowodnian kwasu o temperaturze topnienia 237°—238°C po krystalizacji z alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{25}H_{20}O_{10} \cdot H_2O$:

Obliczono: C 60,2%, H 4,45%.

Znaleziono: C 59,9%, H 4,3%.

Kwas ten przeprowadzono w sól dwusodową w sposób opisany w przykładzie V c).

Przykład XXII. Otrzymywanie 1,5-bis(2-karboksy-8-metylochromonyloksy-7)-pentanu. 2,4-dwuhydroksy-3-metyloacetonon poddano kondensacji z 1,5-dwubromopentanem, stosując sposób opisany w przykładzie I a). Otrzymano 1,5-bis(4-acetylo-3-hydroksy-2-metylofenoksy)-pentan o temperaturze topnienia 116°—117°C z alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{23}H_{28}O_6$:

Obliczono: C 69,0%, H 7,05%.

Znaleziono: C 68,4%, H 7,3%.

Produkt ten poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu według sposobu opisanego w przykładzie I b), uzyskując po krystalizacji z dioksanu z dodatkiem alkoholu etylowego 1,5-bis(2-etoksykarbonyl-8-metylochromonyloksy-7)-pentan, o temperaturze topnienia 196° i 197°C.

Analiza dla $C_{31}H_{32}O_{10}$:

Obliczono: C 65,95%, H 5,65%.

Znaleziono: C 65,7%, H 6,05%.

Ester poddano hydrolizie według sposobu opisanego w przykładzie V c). Uzyskano kwas o temperaturze topnienia 274°—276°C z dioksanu.

Analiza dla $C_{27}H_{24}O_{10}$:

Obliczono: C 63,8%, H 4,8%.

Znaleziono: C 63,9%, H 5,0%.

Z produktu tego wytworzono sól dwusodową w sposób opisany w przykładzie V c).

Przykład XXIII. Otrzymywanie 1,3-bis(2-karboksy-8-metylochromonyloksy-7)-2-hydroksypropanu. 2,4-dwuhydroksy-3-metyloacetonon poddano kondensacji z epichlorhydriną w sposób opisany w przykładzie XVIII a), otrzymując po krystalizacji z alkoholu etylowego 1,3-bis (4-acetylo- 3-hydroksy-2-metylofenoksy)- 2-hydroksypropanu, o temperaturze topnienia 151°—153°C.

Analiza dla $C_{21}H_{24}O_7$:

Obliczono: C 64,9%, H 6,2%.

Znaleziono: C 64,5%, H 6,25%.

Keton ten poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu w sposób opisany w przykładzie I b), uzyskując 1,3-bis (-2-etoksykarbonylo-8-metylochromonyloksy-7)- 2-hydroksypropan o temperaturze topnienia 191°—193°C po krystalizacji z dioksanu z dodatkiem alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{29}H_{28}O_{11}$:

Obliczono: C 63,0%, H 5,1%.

Znaleziono: C 63,0%, H 5,24%.

Powyższy ester poddano hydrolizie w sposób opisany w przykładzie V c), uzyskując dwuwodnian 1,3-bis(2-karboksy-8-metylochromonyloksy-7)- 2-hydroksypropanu o temperaturze topnienia 272°—275°C.

Analiza dla $C_{25}H_{20}O_{11} \cdot 2H_2O$:

Obliczono: C 56,4%, H 4,5%.

Znaleziono: C 56,7%, H 4,35%.

Z kwasu otrzymano sól dwusodową w sposób opisany w przykładzie V c).

Przykład XXIV. Otrzymywanie 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-3-metylopentanu. 2,6-dwuhydroksyacetonon poddano kondensacji z 1,5-dwubromo-3-metylopentanem w sposób opisany w przykładzie I a), uzyskując 1,5-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-3-metylopentan o temperaturze topnienia 123°—124°C z alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{22}H_{26}O_6$:

Obliczono: C 68,4%, H 6,8%.

Znaleziono: C 68,8%, H 6,9%.

Keton powyższy poddano następnie kondensacji ze szczawianem dwuetylu jak w przykładzie I b), uzyskując po przekrystalizowaniu z etanolu — 1,5-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-3-metylopentan o temperaturze topnienia 128°—130°C.

Analiza dla $C_{30}H_{30}O_{10}$:

Obliczono: C 65,4%, H 5,5%.

Znaleziono: C 65,3%, H 5,4%.

Po poddaniu powyższego estru hydrolizie w sposób jak opisało w przykładzie V c), po krystalizacji z wodnego roztworu alkoholu etylowego otrzymano jednowodnian 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)- 3-metylopentan o temperaturze topnienia 215°—217°C.

Analiza dla $C_{26}H_{22}O_{10} \cdot H_2O$:

Obliczono: C 60,9%, H 4,7%.

Znaleziono: C 61,6%, H 4,8%.

Kwas ten przeprowadzono w sól dwusodową w sposób opisany w przykładzie V c).

Przykład XXV. Otrzymywanie 1,3-bis(2-karboksy-6-chlorochromonyloksy-7)-2-hydroksypropanu. Sól dwusodową 2,4-dwuhydroksy-5-chloroacetofenonu poddano kondensacji z epichlorohydryną według sposobu opisanego w przykładzie XVIII a). Po krystalizacji z n-propanolu uzyskano 1,3-bis(4-acetylo-2-chloro-5-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropan o temperaturze topnienia 197°—199°C.

Analiza dla $C_{19}H_{18}Cl_2O_7$:

Obliczono: C 53,1%, H 4,2%.

Znaleziono: C 52,6%, H 4,7%.

Keton poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu w sposób jak opisano w przykładzie I b) uzyskując po krystalizacji z alkoholu etylowego 1,3-bis(2-etoksykarbonylo-6-chlorochromonyloksy-7)-2-hydroksypropan o temperaturze topnienia 199°—202°—220°C.

Analiza dla $C_{27}H_{22}Cl_2O_{11}$:

Obliczono: C 54,6%, H 3,7%.

Znaleziono: C 54,7%, H 3,6%.

Ester ten poddano hydrolizie, stosując metodę opisaną w przykładzie I c), otrzymując czterowodnian 1,5-bis(2-karboksy-6-chlorochromonyloksy-7)-2-hydroksypropan z wodnego roztworu alkoholu etylowego.

Przykład XXVI. Otrzymywanie 1-(2-karboksychromonyloksy-5)-3-(2-karboksy-6-chlorochromonyloksy-7)-2-hydroksypropanu. Sól dwusodowa, 2,4-dwuhydroksy-5-chloroacetofenon poddano kondensacji z 2-(2,3-epoksypropoksy)-6-hydroacetofenonem w sposób opisany w przykładzie XVI b), uzyskując 1-(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-3-(4-acetylo-2-chloro-5-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropan o temperaturze topnienia 139°—140°C.

Dwuketon ten poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu w sposób jak opisano w przykładzie I b), uzyskując po krystalizacji z alkoholu etylowego 1-(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-3-(2-etoksykarbonylo-6-chlorochromonyloksy-7)-2-hydroksypropan o temperaturze topnienia 166°—168°C.

Analiza dla $C_{27}H_{25}ClO_{11}$:

Obliczono: C 58,0%, H 4,1%.

Znaleziono: C 57,4%, H 4,3%.

Ester ten przeprowadzono w sól dwusodową stosując sposób opisany w przykładzie I c), uzyskując z wodnego roztworu alkoholu etylowego sól dwusodową czterowodzianu 1-(2-karboksychromonyloksy-5)-3-(2-karboksy-6-chlorochromonyloksy-7)-2-hydroksypropanu.

Analiza dla $C_{23}H_{13}Cl Na_2O_{11} \cdot 4H_2O$:

Obliczono: C 44,6%, H 3,4%.

Znaleziono: C 45,5%, H 2,9%.

Przykład XXVII. Otrzymywanie 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-6)pentanu. Chinoacetofenon poddano kondensacji z 1,5-dwubromopentanem, według sposobu opisanego w przykładzie I a). Otrzymano 1,5-bis(3-acetylo-4-hydroksyfenoksy)-pentan o temperaturze topnienia 107°—109°C z alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{21}H_{24}O_6$:

Obliczono: C 67,7%, H 6,5%.

Znaleziono: C 67,8%, H 6,8%.

Dwuketon poddano kondensacji w sposób jak opisano w przykładzie I b) ze szczawianem dwuetylu i otrzymano 1,5-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksy-6)penten.

5 Analiza dla $C_{29}H_{28}O_{10}$:

Obliczono: C 64,9%, H 5,3%.

Znaleziono: C 64,7%, H 5,5%.

10 Ester ten poddano hydrolizie, według sposobu opisanego w przykładzie V c), otrzymując po krystalizacji z dwuoksanu 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-6)penten o temperaturze topnienia 275°—277°C.

15 Analiza dla $C_{25}H_{22}O_{10}$:

Obliczono: C 62,5%, H 4,2%.

Znaleziono: C 62,6%, H 4,5%.

Kwas ten przeprowadzono w jego sól sodową w sposób opisany w przykładzie V c).

20 Przykład XXVIII. Otrzymywanie 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-7)-2-hydroksypropanu. Resacetofenon poddano kondensacji z epichlorohydryną w sposób opisany w przykładzie XVIII a), uzyskując 1,3-bis(4-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropan o temperaturze topnienia 152°—154°C po krystalizacji z alkoholu etylowego.

30 Analiza dla $C_{19}H_{20}O_7$:

Obliczono: C 63,3%, H 5,6%.

Znaleziono: C 63,5%, H 6,2%.

35 1,3-bis(4-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropan poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu w sposób opisany w przykładzie I b), uzyskując 1,3-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksy-7)-2-hydroksypropan o temperaturze 178°—180°C po krystalizacji z wodnego dioksanu.

40 Analiza dla $C_{27}H_{24}O_{11}$:

Obliczono: C 61,8%, H 4,6%.

Znaleziono: C 62,2%, H 4,5%.

45 Ester poddano hydrolizie w sposób jak opisano w przykładzie V c) otrzymując po krystalizacji z wodnego roztworu dioksanu jednowodzian 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-7)-2-hydroksypropanu, o temperaturze topnienia 155°—165°C.

50 Analiza dla $C_{23}H_{16}O_{11} \cdot H_2O$:

Obliczono: C 56,8%, H 3,7%.

Znaleziono: C 56,8%, H 3,7%.

Sól dwusodową z tego kwasu otrzymano w sposób jak opisano w przykładzie V c).

55 Przykład XXIX. Otrzymywanie 1,2-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-benzenu. 1,2-bis(bromometylo)-benzen poddano kondensacji 2,6-dwuhydroksyaceto-fenonem w sposób jak opisano w przykładzie I a) w celu uzyskania — po przekrystalizowaniu z alkoholu etylowego-1,2-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksymetylo)-benzenu o temperaturze topnienia 148°—153°C.

60 Analiza dla $C_{24}H_{22}O_6$:

Obliczono: C 70,9%, H 5,5%.

Znaleziono: C 70,5%, H 5,4%.

Dwuketon poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu jak w przykładzie I b), uzyskując 1,2-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksymetylo-5)-benzen o temperaturze topnienia 204—206°C.

Analiza dla $C_{32}H_{26}O_{10}$:

Obliczono: C 67,4%, H 4,6%.

Znaleziono: C 68,1%, H 4,55%.

Estery ten zmydlono stosując sposób opisany w przykładzie I c), uzyskując sól sodową w postaci czterowodnianu.

Analiza dla $C_{28}H_{16}Na_2O_{10} \cdot 4H_2O$:

Obliczono: C 53,3%, H 3,8%.

Znaleziono: C 54,0%, H 3,3%.

Przykład XXX. Otrzymywanie 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-6)-2-hydroksypropanu. Chinoacetofenon poddano kondensacji z epichlorohydriną w sposób jak opisano w przykładzie XVIII a). Po krystalizacji z wodnego roztworu alkoholu metylowego otrzymano 1,3-bis(3-acetylo-4-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropanu o temperaturze topnienia 127—129°C.

Analiza dla $C_{19}H_{20}O_7$:

Obliczono: C 63,3%, H 5,6%.

Znaleziono: C 62,6%, H 5,7%.

Keton ten poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu w sposób jak opisano w przykładzie I b), uzyskując 1,3-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-2-hydroksypropan o temperaturze topnienia 187—189°C po krystalizacji z mieszaniny alkoholu etylowego i dioksanu z wodą.

Analiza dla $C_{27}H_{24}O_{11}$:

Obliczono: C 61,8%, H 4,6%.

Znaleziono: C 62,0%, H 4,3%.

W wyniku hydrolizy tego estru, przeprowadzonej w sposób opisany jak w przykładzie XVII c) otrzymano dwuwodnian 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-6)-2-hydroksypropanu o temperaturze topnienia 268—270°C po krystalizacji z mieszaniny alkoholu etylowego, dioksanu i wody.

Analiza dla $C_{23}H_{16}O_{11} \cdot 2H_2O$:

Obliczono: C 54,7%, H 3,9%.

Znaleziono: C 55,0%, H 3,3%.

Z produktu tego uzyskano sól dwusodową w sposób opisany w przykładzie V c).

Przykład XXXI. Otrzymywanie soli dwusodowej 1-(2-karboksychromonyloksy-5)-3-(2-karboksychromonyloksy-6)-2-hydroksypropanu. Chinoacetofenon poddano kondensacji z epichlorohydriną w sposób opisany w przykładzie XVI a).

Otrzymano 5-(2,3-epoksypropoksy)-2-hydroksyacetofenon o temperaturze topnienia 76—79°C po krystalizacji z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C.

Analiza dla $C_{11}H_{12}O_4$:

Obliczono: C 63,45%, H 5,8%.

Znaleziono: C 64,0%, H 5,6%.

Epoksyd ten poddano kondensacji z 2,6-dwuhydroksyacetofenonem według sposobu opisanego w przykładzie XVI b), uzyskując 1-(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-3-(3-acetylo-4-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropan o temperaturze topnienia 185—186°C po krystalizacji z alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{19}H_{20}O_7$:

Obliczono: C 63,3%, H 5,6%.

Znaleziono: C 63,5%, H 5,6%.

Związek ten poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu jak w przykładzie I b) i po krystalizacji z alkoholu etylowego otrzymano 1-(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-3-(2-etoksykarbonylochromonyloksy-6)-2-hydroksypropan o temperaturze topnienia 164—166°C.

Analiza dla $C_{27}H_{24}O_{11}$:

Obliczono: C 61,8%, H 4,6%.

Znaleziono: C 62,4%, H 4,5%.

Estery ten poddano hydrolizie i otrzymano sól dwusodową w sposób opisany w przykładzie I c).

Przykład XXXII. Otrzymywanie soli dwusodowej 1-(2-karboksychromonyloksy-5)-3-(2-karboksychromonyloksy-8)-2-hydroksypropan. 2-(2,3-epoksypropoksy)-6-hydroksyacetofenon poddano kondensacji z 2,3-dwuhydroksyacetofenonem sposobem opisanym w przykładzie XVI b). Po krystalizacji z mieszaniny alkoholu etylowego i dwuoksanu otrzymano 1-(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-3-(3-acetylo-2-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropan o temperaturze topnienia 166—169°C.

Analiza dla $C_{19}H_{20}O_7$:

Obliczono: C 63,3%, H 5,6%.

Znaleziono: C 63,3%, H 5,7%.

Związek ten poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu, jak w przykładzie I b) i otrzymano 1-(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-3-(2-etoksykarbonylochromonyloksy-8)-2-hydroksypropan o temperaturze topnienia 162—165°C po krystalizacji z alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{27}H_{24}O_{11}$:

Obliczono: C 61,8%, H 4,6%.

Znaleziono: C 61,6%, H 4,75%.

Estery ten zmydlono sposobem według przykładu I c) w celu otrzymania soli dwusodowej.

Przykład XXXIII. Otrzymywanie 1,8-bis(2-karboksychromonyloksy-5)oktanu. 2,6-dwuhydroksyacetofenon poddano kondensacji z 1,8-dwubromooktanem w sposób podany w przykładzie I b), uzyskując 1,8-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)oktan o temperaturze topnienia 107—109°C, po krystalizacji z benzenu.

Analiza dla $C_{24}H_{30}O_6$:

Obliczono: C 69,5%, H 7,3%.

Znaleziono: C 69,6%, H 7,25%.

Na dwuketon ten podziałano szczawianem dwuetylu normalnie stosowanym sposobem (przykład I b), uzyskując po krystalizacji z alkoholu etylowego 1,8-bis(2-etoksy-

karbonylochromonyloksy-5)-oktan o temperaturze topnienia 139—141°C.

Analiza dla $C_{32}H_{34}O_{10}$:

Obliczono: C 66,4%, H 5,9%.

Znaleziono: C 66,0%, H 6,0%.

Po hydrolizie tego estru przeprowadzonej według sposobu opisanego w przykładzie V c) otrzymano jednowodzia 1,8-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-oktanu o nieokreślonej temperaturze topnienia.

Analiza dla $C_{28}H_{26}O_{10} \cdot H_2O$:

Obliczono: C 62,2%, H 5,2%.

Znaleziono: C 61,1%, H 5,4%.

Z produktu tego wytworzono sól dwusodową sposobem opisanym w przykładzie V c).

Przykład XXXIV. Otrzymywanie 1,9-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-nonanu. 2,6-dwuhydroksyacetofoenon poddano kondensacji z 1,9-dwubromonanem według sposobu opisanego w przykładzie I a) otrzymując 1,9-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-nonan o temperaturze topnienia 55—59°C po krystalizacji z alkoholu etylowego.

Analiza dla $C_{25}H_{32}O_6$:

Obliczono: C 70,1%, H 7,5%.

Znaleziono: C 69,7%, H 7,5%.

Otrzymany dwuketon poddano reakcji ze szczawianem dwuetylu według sposobu opisanego w przykładzie I b) i otrzymano 1,9-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-nonan, krystalizujący z alkoholu etylowego i posiadający temperaturę topnienia 128—129°C.

Analiza dla $C_{33}H_{36}O_{10}$:

Obliczono: C 66,9%, H 6,1%.

Znaleziono: C 66,4%, H 6,2%.

Przez hydrolizę tego estru w sposób jak opisano w przykładzie V c) otrzymano 1,9-bis(2-karboksychromonyloksy-5)nonan. Związek ten krystalizowano z dioksanu z dodatkiem eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 123—127°C.

Analiza dla $C_{29}H_{28}O_{10}$:

Obliczono: C 64,9%, H 5,3%.

Znaleziono: C 64,5%, H 5,7%.

Sól dwusodową tego kwasu wytworzono w sposób podany w przykładzie V c).

Przykład XXXV. Otrzymywanie 1,2-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-etanu. 2,6-dwuhydroksyacetofoenon poddano kondensacji z 1,2-dwubromoetanem sposobem opisanym w przykładzie I a), uzyskując 1,2-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)etan o temperaturze topnienia 188—189°C po przekrystalizowaniu z kwasu octowego.

Analiza dla $C_{18}H_{18}O_6$:

Obliczono: C 65,4%, H 5,5%.

Znaleziono: C 65,7%, H 5,4%.

Po poddaniu tego związku kondensacji ze szczawianem dwuetylu w sposób podany w przykładzie I b)

otrzymano po krystalizacji z dwuoksanu 1,2-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-etan o temperaturze topnienia 264—265°C.

Analiza dla $C_{26}H_{22}O_{10}$:

Obliczono: C 63,15%, H 4,5%.

Znaleziono: C 63,0%, H 4,7%.

Ester ten poddano hydrolizie sposobem opisanym w przykładzie XVII c) i otrzymano 1,2-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-etan o temperaturze topnienia 262—263°C.

Analiza dla $C_{22}H_{14}O_{10}$:

Obliczono: C 60,3%, H 3,2%.

Znaleziono: C 59,6%, H 3,1%.

Sól dwusodową tego kwasu uzyskano w sposób opisany w przykładzie V c).

Przykład XXXVI. Otrzymywanie soli potasowej czterowodzianu 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-chlorometylo-2-hydroksymetylopropanu. 2,6-dwuhydroksyacetofoenon poddano kondensacji z 3,3-bis(chlorometylo)-oksyetanem w sposób opisany w przykładzie I a). Otrzymano 3,3-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)etylo)-oksyetan o temperaturze topnienia 209—211°C.

Analiza dla $C_{21}H_{22}O_7$:

Obliczono: C 65,3%, H 5,7%.

Znaleziono: C 65,3%, H 5,75%.

7 części wagowych wyżej otrzymanego oksyetanu, 2 części stężonego kwasu solnego, 10 części wody i 25 części dioksanu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, a następnie mieszaninę poreakcyjną przesączono i przesącz zadano wodnym roztworem węglanu sodu, aż do momentu kiedy wytrącony obojętny, żółty olej, zaczął krystalizować. Po przekrystalizowaniu z alkoholu etylowego otrzymano 5,44 części wagowych 1,3-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-2-chlorometylo-2-hydroksymetylopropanu o temperaturze topnienia 148—150°C.

Analiza dla $C_{21}H_{23}Cl O_7$:

Obliczono: C 59,6%, H 5,4%.

Znaleziono: C 59,6%, H 5,5%.

Keton ten poddano kondensacji ze szczawianem dwuetylu jak w przykładzie I b), otrzymując po krystalizacji z octanu etylu z dodatkiem eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40—60°C, 1,3-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-2-chlorometylo-2-hydroksymetylopropan o temperaturze topnienia 165—168°C.

Analiza dla $C_{29}H_{27}Cl O_{11}$:

Obliczono: C 59,3%, H 4,6%.

Znaleziono: C 59,0%, H 4,7%.

Do 0,8 części wagowych estru w 30 częściach alkoholu metylowego dodano 3,15 części 0,87 N roztworu wodorotlenku potasu w alkoholu metylowym. Roztwór ten ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut, po czym odbarwiono węglem drzewnym, przesączono i odparowano ze stanu zamrożenia, otrzymując 0,6 części krystalicznego czterowodzianu soli dwupotasowej 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-chlorometylo-2-hydroksymetylopropanu.

Analiza dla $C_{25}H_{17}ClK_2O_{11} \cdot 4H_2O$:

Obliczono: C 44,3%, H 3,9%.

Znaleziono: C 44,4%, H 3,4%.

Przykład XXXVII. Otrzymywanie soli dwusodowej 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-etoksypropanu. Z 15 części wagowych estru dwumetylowego 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu przygotowano zawiesinę w 75 częściach wagowych jodku etylu i mieszając dodano 10 części wagowych świeżo przygotowanego tlenku srebra. Wymieszaną zawiesinę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez cztery dni. Osady odsączono, przemyto zimnym alkoholem etylowym, a następnie ekstrahowano wrzącym alkoholem etylowym w aparacie ekstrakcyjnym Soxhleta, uzyskując 9,7 części wagowych mieszaniny produktu wyjściowego z pożądanym eterem etylowym. Mieszaninę rozdzielono metodą chromatograficzną na kolumnie z żelu krzemionkowego, stosując chloroform jako płyn wymywający. Otrzymano 20% w stosunku wagowym czystego estru dwuetylowego 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-etoksypropanu o temperaturze topnienia 192—193°C.

Analiza dla $C_{29}H_{28}O_{11}$:

Obliczono: C 63,0%, H 5,07%.

Znaleziono: C 63,1%, H 5,06%.

Sposobem opisanym w przykładzie I c) ester ten przeprowadzono w sól dwusodową.

Analiza dla $C_{25}H_{18}Na_2O_{11} \cdot 2H_2O$:

Obliczono: C 52,1%, H 3,85%.

Znaleziono: C 52,2%, H 3,32%.

Przykład XXXVIII. Otrzymywanie soli dwusodowej 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-oksypropanu. Mieszaninę 4 części wagowych estru dwuetylowego 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu, 16 części wagowych bezwodnika kwasu octowego i 24 części wagowych sulfotlenku dwumetylu mielono w szklanym młynku wypełnionym szklanymi perełkami w ciągu 3 dni a następnie mieszaninę ogrzewano w temperaturze 100°C w ciągu 2 godzin, po czym przesączono przed ostygnięciem. Osad przemyto alkoholem etylowym i przekrystalizowano z mieszaniny chloroformu i benzyny, uzyskując 1,2 części wagowych estru dwumetylowego 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-oksypropanu o temperaturze topnienia 210°C.

Analiza dla $C_{27}H_{22}O_{11}$:

Obliczono: C 62,1%, H 4,21%.

Znaleziono: C 61,6%, H 4,61%.

Sposobem opisanym w przykładzie I c) część tego estru przeprowadzono w sól dwusodową.

Analiza dla $C_{23}H_{12}Na_2O_{11} \cdot 4H_2O$:

Obliczono: C 47,4%, H 3,43%, Na 7,9%.

Znaleziono: C 48,1%, H 2,80%, Na 7,85%.

Przykład XXXIX. a) Otrzymywanie 2,5-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksymetylo)-dioksanu. Do roztworu 12,4 części wagowych 2,6-dwuhydroksyacetofenonu w 50 częściach izopropanolu, w atmosferze azotu, dodano stężony roztwór wodny 5,4 części wagowych wodorotlen-

ku potasu, dodano benzenu i oddestylowano azeotropowo wodę, po czym dodano roztwór 15 części wagowych 2,5-bis(jodometylo)-dioksanu w 50 częściach izopropanolu i mieszając ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 dni. Z mieszaniny poreakcyjnej oddestylowano rozpuszczalnik, dodano wody i mieszaninę ekstrahowano chloroformem, który następnie odparowano otrzymując czerwony olej. Olej ekstrahowano wrzącym eterem uzyskując 1 część wagową 2,5-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksymetylo)-dioksanu w postaci pomarańczowego osadu o temperaturze topnienia 230—232°C.

Analiza dla $C_{22}H_{24}O_8$:

Obliczono: C 63,5%, H 5,77%.

Znaleziono: C 63,7%, H 5,89%.

b) Otrzymywanie estru dwuetylowego 2,5-bis(2-karboksychromonyloksymetylo-5)-dioksanu. W sposób opisany w przykładzie I b) na 1 część 2,5-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksymetylo)-dioksanu podziałano szczawianem dwuetylu, aż do wytrącenia soli sodowej estru dwuketonu. Otrzymany związek zawieszono w wodzie, zakwaszono kwasem octowym i uzyskano pomarańczowy osad o temperaturze topnienia 176—177°C. Osad ten przekrystalizowano z mieszaniny alkoholu etylowego i benzenu, otrzymując w pierwszym rzucie 0,3 części wagowych produktu o temperaturze topnienia 192—194°C, który następnie zestalono i ponownie roztopiono w temperaturze 274—276°C. Dane analizy elementarnej i widma w podczerwieni pozwalają przypuszczać, że produkt ten jest estrem dwuetylowym 1,6-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksy-5-hydroksymetylo-4-oksyheksanu, powstały przez otwarcie pierścienia dioksanu. Drugi rzut osadu o temperaturze topnienia 276—280°C uzyskano zagęszczając przesącz. Produkt oczyszczono przez krystalizację z alkoholu etylowego, uzyskując 0,2 części wagowych estru dwuetylowego 2,5-bis(2-karboksychromonyloksymetylo-5)-dioksanu o temperaturze topnienia 285°C z rozpadem.

Analiza dla $C_{30}H_{28}O_{12}$:

Obliczono: C 62,1%, H 4,83%.

Znaleziono: C 62,3%, H 4,61%.

Przykład XL. Otrzymywanie 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-pentanu. Mieszaninę 37 części wagowych 1,5-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)pentanu i 52 części wagowych etoksydwuchlorooctanu etylu (o 80% czystości) ogrzewano w temperaturze 150—170°C w ciągu 5 godzin. Mieszaninę uzyskaną po odparowaniu pod obniżonym ciśnieniem, zawierającą ester dwuetylowy pożądanego kwasu, rozpuszczono w kwasie octowym, zawierającym 17% stężonego kwasu solnego. Roztwór ten gotowano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu osad odsączono, przemyto wodą i przekrystalizowano z alkoholu etylowego, uzyskując jednowodzian 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-pentanu, o temperaturze topnienia 226—228°C. Otrzymany związek był identyczny z produktem uzyskanym według sposobu opisanego w przykładzie VI.

Przykład XLI. Otrzymywanie 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-petanu. Do mieszaniny 10 części wagowych 1,5-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)pentanu i 20 części pirydyny, ochłodzonej w lodzie, dodawano powoli 13 części chlorku szczawianu etylu i po 24 godzinach

podgrzano w ciągu 30 minut do temperatury 100°C. Po ochłodzeniu do mieszaniny dodano nadmiaru stężonego kwasu solnego i wydzielony olej ekstrahowano chloroformem. Po przemyciu roztworu chloroformowego chloroform suszono siarczanem sodu, a następnie przesączono i usunięto rozpuszczalnik. Otrzymany osad przekrystalizowano z alkoholu etylowego, uzyskując ester dwuetylowy 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)pentanu o temperaturze topnienia 150—152°C. Związek ten był identyczny z produktem uzyskanym według sposobu opisanego w przykładzie VI.

Przykład XLII a) Otrzymywanie 1,5-bis(2-metylochromonyloksy-5)pentanu. Mieszaninę 4,6 części wagowych sproszkowanego sodu, 7,44 części wagowych 1,5-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-pentanu i 150 części octanu etylu mieszając ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godzin. Otrzymany pomarańczowy roztwór ochłodzono, rozcieńczono 400 częściami eteru i wytrącony osad ekstrahowano wodą. Ekstrakt zakwaszono rozcieńczonym kwasem solnym i wytrącono olej ekstrahowano chloroformem. Roztwór chloroformu osuszono bezwodnym siarczanem sodu i przesączono. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika uzyskano czerwony olej. Olej ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z alkoholem etylowym i 0,5 częściami stężonego kwasu solnego w ciągu 10 minut a następnie odparowano, uzyskując olej. Olej ten roztarto z eterem, a powstały osad krystalizowano z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40—60°C, otrzymując 4,82 części wagowych 1,5-bis(2-metylochromonyloksy-5)pentanu, o temperaturze topnienia 140—143°C. Po przemyciu eterem uzyskano dalsze 0,4 części wagowe tego samego produktu.

Analiza dla $C_{25}H_{24}O_6$:

Obliczono: C 71,41%, H 5,75%.

Znaleziono: C 71,0%, H 5,8%.

b) Otrzymywanie 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)pentanu. Do mieszaniny 5 części wagowych 1,5-bis(2-metylochromonyloksy-5)pentanu w 100 częściami dioksanu dodano 6 części wagowych drobno roztartego dwutlenku selenu i mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po ochłodzeniu wytrącony selen odsączono, a rozpuszczalnik usunięto z przesączu pod obniżonym ciśnieniem. Osad rozpuszczono w chloroformie, który następnie ekstrahowano roztworem dwuwęglanu sodu. Po dodaniu kwasu solnego do alkalicznego ekstraktu wytrącił się zanieczyszczony produkt. Po rekrytalizacji z alkoholu etylowego uzyskano 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)pentan jako jednowodzian o temperaturze topnienia 226—228°C, identyczny z produktem uzyskanym według sposobu opisanego w przykładzie VI.

Przykład XLIII. a) Otrzymywanie 1,5-bis(2-styrylochromonyloksy-5)pentanu. Do roztworu etylenu sodu przygotowanego z 0,294 części wagowych sodu i 8,0 części alkoholu etylowego, mieszając dodano w ciągu 10 minut, mieszaninę 1,5 części wagowych aldehydu benzoowego i 2,7 części wagowych 1,5-bis(2-metylochromonyloksy-5)pentanu 2,35 częściami alkoholu etylowego i mieszając ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, a następnie pozostawiono na 16 godzin w temperaturze pokojowej. Wytrącony brunatny oleisty osad, odsączono i roztarto z eterem. Otrzymany osad potrak-

towano węglem drzewnym, przesączono i rozcieńczono wodą, uzyskując 1,55 części wagowych 1,5-bis(2-styrylochromonyloksy-5)pentanu o temperaturze topnienia 217—220°C.

Analiza dla $C_{39}H_{32}O_6$:

Obliczono: C 78,50%, H 5,41%.

Znaleziono: C 77,4%, H 5,8%.

b) Otrzymywanie 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)pentanu. Roztwór 10 części wagowych nadmanganianu potasu w 200 częściami wody dodawano do roztworu 5 części wagowych 1,5-bis(2-etyrylochromonyloksy-5)pentanu w 50 częściami czystej pirydyny i mieszano w temperaturze pokojowej przez kilka godzin. Obecność nadmiaru nadmanganianu potasu kontrolowano co pewien czas, dodając w razie potrzeby dalsze ilości 5% wodnego roztworu nadmanganianu potasu. Kiedy nie następowało dalsze utlenianie, roztwór zakwaszono kwasem solnym i przepuszczono dwutlenek siarki, celem odbarwienia. Wytrącony produkt odsączono, osuszono, przemyto ciepłą wodą i ekstrahowano roztworem dwuwęglanu sodu. Po zakwaszeniu wytrącony osad, odsączono, wysuszono i przekrystalizowano z alkoholu metylowego, otrzymując jednowodzian 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)pentanu o temperaturze topnienia 226—228°C. Związek ten był identyczny z produktem otrzymanym według sposobu opisanego w przykładzie VI.

Przykład XLIV. Otrzymywanie 1,3-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksy-7)-2-hydroksypropanu. Do roztworu etylanu sodu z 0,115 części wagowych sodu i 30 części alkoholu etylowego, dodano mieszaninę 2,34 części wagowych 7-hydroksy-chromono-2-karboksylanu etylu z 0,462 częściami wagowymi epichlorohydryny i mieszając ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin.

Następnie oddestylowano połowę alkoholu etylowego i pozostałość rozcieńczono 300 częściami wody, po czym ekstrahowano chloroformem. Po rozdzieleniu warstw roztwór chloroformowy suszono bezwodnym siarczanem sodu, przesączono i odparowano, uzyskując czerwony olej, który roztarto z etanolem uzyskując żółty osad. Osad ten odsączono i przemyto alkoholem. Otrzymano 0,12 części wagowych 1,3-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksy-7)-2-hydroksypropanu, o temperaturze topnienia 178—179°C. Identyczność tego produktu z produktem otrzymanym według przykładu XXVIII potwierdzono analizą w podczerwieni, chromatogramem cienkowarstwowym, oraz oznaczeniem mieszanej temperatury topnienia.

Przykład XLV. Otrzymywanie 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-6)pentanu. Roztwór 5,7 części wagowych 1,5-dwubromopentanu w 80 częściami alkoholu etylowego dodano do roztworu 5,6 części wagowych wodorotlenku potasu i 33 części wagowych hydrochinonu w 40 częściami alkoholu etylowego i podgrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, po czym oddestylowano etanol a mieszaninę rozcieńczono 200 częściami wody, zakwaszono stężonym kwasem solnym i odsączono powstały osad. Otrzymany w ten sposób osad ekstrahowano gorącym benzenem i uzyskany roztwór odbarwiono węglem drzewnym. Z roztworu uzyskano 4,9 części wagowych 1,5-bis(4-hydroksyfenoksy)pentanu o temperaturze topnienia 110—112°C.

Analiza dla $C_{17}H_{20}O_4$:

Obliczono: C 70,8%, H 6,99%.

Znaleziono: C 71,1%, H 7,14%.

5,8 części wagowych 1,5-bis(4-hydroksyfenoksy)-pentanu zadano roztworem 1,6 części wagowych wodorotlenku sodu w 10 częściach wody po czym z mieszaniny odparowano wodę, a osad osuszono w piecu o temperaturze 100°C. Uzyskany suchy produkt potraktowano 50 częściami dioksanu i mieszając ogrzewano pod chłodnicą zwrrotną wkraplając 6,8 części estru dwuetylowego kwasu acetylenodwukarboksylowego. Po ogrzewaniu w ciągu 50 minut, mieszaninę ochłodzono i zakwaszono 20% roztworem kwasu siarkowego (% objętościowo/objętościowy) po czym zadano 25 częściami 25% roztworu wodorotlenku sodu i ogrzewano pod chłodnicą zwrrotną w ciągu 50 minut. Następnie mieszaninę poreakcyjną ochłodzono, zakwaszono 20% roztworem kwasu siarkowego i oddestylowano dioksan. Wytrącony osad odsączono, ekstrahowano roztworem kwaśnego węglanu sodu a następnie ekstrakt zakwaszono rozcieńczonym kwasem siarkowym i wytrącony osad odsączono, wysuszono na powietrzu, uzyskując 10,4 części lekko zabarwionego osadu, który roz tarto z 30 częściami stężonego kwasu siarkowego. Mieszaninę odstawi on na 40 minut, a następnie przesączono przez wełnę szklaną i wylano na 100 części wagowych lodu. Uzyskany osad odsączono, przemyto wodą i przekrystalizowano z wodnego roztworu dioksanu otrzymując 1,5 części wagowych 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-6)-pentanu o temperaturze topnienia 270—271°C. Otrzymany produkt był identyczny z produktem otrzymanym według sposobu opisanego w przykładzie XXVII.

Przykład XLVI. Otrzymanie 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-6)-pentanu 5,8 części 1,5-bis(4-hydroksyfenoksy)-pentanu traktowano roztworem 1,6 części wodorotlenku sodu w 10 częściach wody, po czym odparowano wodę, a pozostałość suszono w temperaturze 100°C. Produkt stały zalano 50 częściami dioksanu i mieszając ogrzewano pod chłodnicą zwrrotną, po czym do mieszaniny reakcyjnej wkraplano 6,8 części acetylenodwukarboksylanu dwuetylu i ogrzewano w ciągu 50 minut. Następnie mieszaninę ochłodzono, zakwaszono 20% roztworem kwasu siarkowego (% objętościowo/objętościowy) i traktowano 25 częściami 25% roztworu wodorotlenku sodu i ogrzewano pod chłodnicą zwrrotną w ciągu 50 minut, po czym ochłodzono, zakwaszono 20% roztworem kwasu siarkowego (% objętościowo/objętościowy) i oddestylowano dioksan, a otrzymany osad odsączono i ekstrahowano roztworem kwaśnego węglanu sodu. Następnie osad zakwaszono rozcieńczonym kwasem siarkowym, odsączono i suszono na powietrzu otrzymując 10,4 części wagowych ulegającego zabarwieniu pod wpływem światła, 1,5-bis[4-(1,2-transdwukarboksywinyl-oksy)-fenoksy]-pentanu o wzorze 26. Otrzymany produkt roz tarto z 30 częściami stężonego kwasu siarkowego, mieszaninę odstawi on na 40 minut, po czym sączono przez wełnę szklaną, a przesącz w lano na 100 części lodu a powstały osad odsączono, przemyto wodą i krystalizowano z wodnego dioksanu otrzymując 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-6)-pentanu o temperaturze topnienia 270—271°C.

Przykład XLVII. Do roztworu 34 części wagowych dwubromopentanu w 250 częściach suchego ace-

tonu dodano 9,2 części wagowych węglanu potasu i 0,5 części wagowych jodku potasu i ogrzewano pod chłodnicą zwrtną do temperatury wrzenia po czym do wrzącego roztworu wkroplono w ciągu 1 godziny mieszaninę 20 części wagowych rezacetofenonu w 100 częściach acetonu i ogrzewano pod chłodnicą zwrtną w ciągu dalszych 18 godzin. Gorącą mieszaninę poreakcyjną przesączono, a pozostały osad przemyto gorącym acetonem. Roztwór acetonowy odparowano otrzymując oleistą pozostałość, którą wymyto eterem. Nierozpuszczalny bisacetofenon odsączono, roztwór eterowy przemyto rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu, wodą, wysuszono siarczanem magnezu i odparowano otrzymując biały osad, który rozpuszczono w eterze i chromatografowano na kolumnie wypełnionej żel em krzemowym, eluując eterem 4-(5-bromopentyloksy)-2-hydroksyaceto-fenon. Otrzymano 13,6 części wagowych 4-(5-bromopentyloksy)-2-hydroksyaceto-fenonu, o temperaturze 64 — 66°C, w postaci bezbarwnej substancji.

Analiza dla $C_{13}H_{17}Br O_3$:

Obliczono: C 51,83%, H 5,65%.

Znaleziono: C 52,20%, H 5,81%.

Przykład XLVIII. Do mieszaney zawiesiny 2,7 części wagowych 1,5-bis(4-hydroksyfenoksy)-pentanu i 1 części wagowych bezwodnika kwasu maleinowego i 350 części wagowych chlorku etylenu dodano porcjami 3,2 części wagowych bezwodnego chlorku glinu, po czym miesza no w temperaturze pokojowej w ciągu 17 godzin a następnie w ciągu 1 godziny w temperaturze 80°C. Po oziębieniu otrzymany stały produkt odsączono i rozłożono przez mieszanie z 50 częściami rozkrozonego lodu i 20 częściami stężonego kwasu solnego. Po przesączeniu i wysuszeniu otrzymano 0,8 części wagowych 1,5-bis(2-karboksychromanonyloksy-6)-pentanu, który zawieszono w 30 częściach alkoholu amyłowego, po czym do otrzymanej zawiesiny dodano 1,2 części wagowych subtelnie rozdrobnionego dwutlenku selenu i całość ogrzewano pod chłodnicą zwrtną w ciągu 18 godzin, a następnie sączono na gorąco.

Przesącz destylowano z parą wodną w celu usunięcia rozpuszczalnika o otrzymany 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-6)-penten oczyszczono przez rozpuszczenie w wodnym roztworze kwaśnego węglanu i odbarwianie węglem, a następnie wytrącenie rozcieńczonym kwasem chlorowodorowym. Otrzymano produkt o temperaturze topnienia 275—277°C identyczny z prób ką wzorcową zarówno w chromatogramie cienkowarstwowym, jak w widmie w podczerwieni. Wyżej podane reakcje przebiegają według schematu 3.

Przykład XLIX. Mieszaninę 4 części wagowych 1,5-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-pentanu, 6 części wagowych cyjamonianu sodu i 45 części bezwodnika kwasu cynamonowego, ogrzewano w ciągu 8 godzin w temperaturze 180°C, po czym dodano 50 części 50% roztworu etanolu, ogrzewano do wrzenia i otrzymany nierozpuszczalny osad wytrącono i krystalizowano z kwasu octowego. Otrzymano 1,5-bis(2-styrylochromon-5-yloksy)-pentan o temperaturze topnienia 217—220°C. Opisane wyżej reakcje przebiegają według schematu 4.

Przykład L. Mieszaninę 15 części wagowych 1,5-bis(2-acetylo-5-hydroksyfenoksy)-pentanu, 80 części to-

lienu, 35 części wagowych chlorku cynamou, mieszając ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin. Wydzielony surowy produkt stanowiący 1,5-(2-acetylo-3-cynamoiloksyfenoksy)-pentan wyodrębniono, przemyto rozpuszczalnikami, po czym ogrzewano w roztworze pirydyny w obecności sproszkowanego wodorotlenku potasu i po upływie 15 minut mieszaninę ochłodzono, rozcieńczono wodą i zakwaszono kwasem chlorowodorowym. Wydzielony stały produkt krystalizuje się z kwasu octowego. Otrzymując 1,5-bis(2-styrylochromonyloksy-5)-pentan o temperaturze topnienia 217—220°C.

Reakcje przebiegają według schematu 5.

Do roztworu 3,05 części 4-(5-bromopentylloksy)-2-hydroksyaceto-fenonu i estru etylowego kwasu 2,34 części 7-hydroksychromono-2-karboksylowego w 200 częściach suchego acetonu dodano 1,38 części węglanu potasu i 0,5 części jodku potasu a następnie ogrzewano i utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 dni. Roztwór odsączono na gorąco, a otrzymany stały produkt przemyto gorącym acetonem. Po odparowaniu acetonu otrzymano żółty osad, który przemyto wodą i eterem a następnie krystalizowano z alkoholu etylowego. Otrzymano 3,3 części estru etylowego kwasu 7-[5-(4-acetylo- 3-hydroksyfenoksy)- pentylloksy]-chromono-2-karboksylowego w postaci lekko żółtych igiełek o temperaturze topnienia 136—137°C.

Analiza dla $C_{25}H_{26}O_8$:

Obliczono: C 66,07%, H 5,77%.

Znaleziono: C 66,05%, H 5,74%.

W niżej podanym opisie oznaczenia (i) i (ii) dotyczą przebiegu reakcji według schematu 5.

(i) Do etanolowego roztworu etylanu sodu (wytworzonego z 2,5 części wagowych sodu w 30 częściach etanolu) i 10 części wagowych estru dwuetylowego kwasu szczawiowego, dodano zawiesinę 5 części wagowych 7-[5-(4-acetylo- 3-hydroksyfenoksy)- pentylloksy]-chromono-2-karboksylanu w 50 częściach etanolu i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Następnie oziębiono i mieszaninę poreakcyjną wiano do 750 części eteru, po czym wydzielony produkt ekstrahowano wodą używając 3 razy po 100 części wody. Połączone wodne ekstrakty zakwaszono, ekstrahowano octanem etylu (3 x 100 części) i otrzymany po odparowaniu octanu olej rozpuszczono w 30 częściach etanolu do którego dodano 1 część stężonego kwasu chlorowodorowego. Otrzymany osad ogrzewano w ciągu 0,5 godziny pod chłodnicą zwrotną, a następnie pozostawiono na okres kilkunastu godzin w celu krystalizacji, po czym wydzielony produkt odsączono i krystalizowano z etanolu. Otrzymano 1,5 części wagowych 1,5-bis(2-karboksyetoksychromonyloksy-7)-pentanu o temperaturze topnienia 148—150°C. Otrzymany ester poddano hydrolizie nadmiarem wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodu lub za pomocą destylacji z pary wodnej i po zakwaszeniu otrzymano 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-7)-pentan o temperaturze topnienia 283—284°C.

(ii) Do naczynia zawierającego 2 części sproszkowanego sodu dodano zawiesinę 2 części estru etylowego kwasu 7-[5-(4-acetylo- 3-hydroksyfenoksy)- pentylloksy]-chromono-2-karboksylowego w 50 częściach octanu etylu a następnie mieszając ogrzewano i utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu roztwór rozcieńczono 300 częściami ete-

ru i ekstrahowano wodą (3 x 50 części). Połączone ekstrakty zakwaszono 300 częściami rozcieńczonym kwasem chlorowodorowym po czym ekstrahowano chloroformem (3 x 60 części). Ekstrakt suszono w ciągu kilkunastu godzin bezwodnym siarczanem sodu, odsączono, odparowano rozpuszczalnik i otrzymany olej rozpuszczono w etanolu zawierającym 0,5 części stężonego kwasu chlorowodorowego i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymano stały produkt o konsystencji gumy stanowiący (etylo-7-[5-(2-metylochromonyloksy-7)-pentylloksy]-chromonu-2-karboksylan). Produkt ten przeniesiono do 20 części dioksanu i po dodaniu 1,3 części subtelnie sproszkowanego selenu, ogrzewano, utrzymując w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Po oziębieniu substancje nieorganiczne usunięto przez odwirowanie, rozpuszczalnik odparowano a pozostałość rozpuszczono na gorąco w wodnym roztworze kwaśnego węglanu sodu. Po traktowaniu aktywnym węglem przesącz zakwaszono otrzymując 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-7)-petan. Przebieg wyżej opisanych reakcji ilustruje schemat 6.

Przykład LI. 3 części wagowych 1,5-bis(2-etoksy-karbonylochromonyloksy-5)-pentanu w 300 częściach roztworu amoniaku w etanolu (przygotowanego przez wysycanie etanolu gazowym amoniakiem, przy chłodzeniu), mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin, po czym usunięto nadmiar amoniaku przez zagotowanie i wytrącony po oziębieniu osad odsączono, przemyto etanolem a następnie krystalizowano z wodnego roztworu dwumetyloformamidu. Otrzymano 2,3 części wagowych 1,5-bis(2-karbamoilochromonyloksy-5)-pentanu o temperaturze topnienia 272—275°C.

Analiza dla $C_{25}H_{22}N_2O_8$:

Obliczono: C 62,8%, H 4,6%, N 5,9%.

Znaleziono: C 63,6%, H 4,6%, N 6,0%.

Do 500 części N,N-dwumetyloformamidu, mieszając, dodano przy chłodzeniu lodem 19,3 części wagowych tlenochlorku fosforu, a następnie do zimnego roztworu dodano w małych porcjach 29,9 części wagowych 1,5-bis(2-karbamoilochromonyloksy-5)-pentanu i mieszano dalej w temperaturze pokojowej, w ciągu 18 godzin. Otrzymany ciemny osad wiano do mieszaniny lodu z wodą, wytrącony stały produkt odsączono i krystalizowano dwukrotnie z N,N-dwumetyloformamidu, otrzymując 19,8 części wagowych 1,5-bis(2-cyjanochromonyloksy-5)-pentan w postaci stałego produktu o temperaturze topnienia 192—195°C. Następnie mieszaninę 3 części 1,5-bis(2-cyjanochromonyloksy-5)-petanu w 50 częściach stężonego kwasu chlorowodorowego i 50 częściach lodowatego kwasu octowego, mieszając, utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu mieszaninę poreakcyjną wiano do wody, osad odsączono i przemyto wodą. Po krystalizacji z etanolu otrzymano 0,8 części wagowych 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-petanu o temperaturze topnienia 150—152°C. Przebieg podanych reakcji ilustruje schemat 7.

Przykład LII. Do roztworu 10 części wagowych sodu w 100 częściach etanolu dodano mieszaninę 10 części wagowych 1,5-bis(2-acetylo-3-hydroksyfenoksy)-pentanu i 150 części benzenu a następnie 40 części wago-

wych kwasu czterowodoropiranyloksyetylooctanu-2), po czym ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin a następnie ochłodzono. Mieszaninę poreakcyjną wiano do dużej ilości eteru, wydzielony osad odsączono, przemyto eterem, a następnie ogrzewano w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną z 25 częściami lodowatego kwasu octowego zawierającego 25 części stężonego kwasu solnego. Po oziębieniu rozpuszczalnik usunięto pod obniżonym ciśnieniem, a pozostały jako osad surowy 1,5-bis(2-hydroksymetylochromon-5-yloksy)-pentan rozpuszczono w 50 częściach pirydyny i traktowano roztworem 10 części wagowych nadmanganianu potasu w 200 częściach wody, wprowadzając ewentualnie porcjami dodatkowo 5% roztworów nadmanganianu potasu. Po zakończeniu utleniania wytrącony produkt odsączono, przemyto gorącą wodą i ekstrahowano roztworem kwaśnego węgla sodu. Po zakwaszeniu alkalicznego roztworu, wytrącony produkt odsączono, wysuszono i krystalizowano z etanolu otrzymując jednowodzik 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-pentanu o temperaturze topnienia 226—228°C. Wyżej opisane reakcje przebiegają według schematu 8.

Przykład LIII. Roztwór 2,62 części wagowych 1,3-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu w 200 częściach etanolu, redukowano za pomocą wodoru w obecności 1,0 części wagowych niklu-Raney'a jako katalizatora, pod ciśnieniem około 3,16 kg/cm², w temperaturze 80°C. Następnie odsączono osad, odparowano rozpuszczalnik i otrzymany olej krystalizowano z eteru otrzymując 0,5 części wagowych 1,3-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 118—120°C.

Analiza dla C₂₇H₂₈O₁₁:

Obliczono: C 61,36%, H 5,34%.

Znaleziono: C 61,30%, H 5,30%.

Mieszaninę 3 części wagowych 1,3-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu i 300 części amoniaku w etanolu (przygotowanego przez wysycenie etanolu gazowym amoniakiem przy chłodzeniu), mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin, po czym usunięto nadmiar amoniaku przez gotowanie mieszaniny poreakcyjnej a pozostały osad odsączono po ochłodzeniu i przemyto etanolem otrzymując 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropan.

Do 500 części N,N-dwumetyloformamidu mieszając, dodano powoli przy chłodzeniu lodem, 20 części wagowych tlenochloru fosforu, a następnie w małych porcjach wprowadzono dwuamid 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu, mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin a następnie wiano do mieszaniny lodu z wodą.

Otrzymany dwunitryl 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 3 godzin w roztworze czterochloru węgla z imidem kwasu N-bromobursztynowego. Następnie roztwór odsączono na gorąco oddzielono nierozpuszczalnik pozostałości, po czym roztwór odparowano a pozostałość krystalizowano z wodnego etanolu otrzymując 1,3-bis(2-cyjanochromonyloksy-5)-2-hydroksypropan i 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropan.

Dwunitryl 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu ogrzewa się w mieszaninie kwasu octowego z kwasem chlorowodorowym w ciągu 18 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono wodą, otrzymany stały produkt odsączono i krystalizowano z etanolu. Otrzymano 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropan o temperaturze topnienia 216—217°C (z rozkładem). Opisane powyżej reakcje przebiegają według schematu 9.

Przykład LIV. Roztwór 1,3-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu w etanolu, traktowano nadmiarem borowodoru potasu, dodano kilka kropli 10% roztworu wodorotlenku sodu, a następnie mieszano w ciągu 6 godzin i po rozcieńczeniu wodą odsączono wytrącony 1,3-bis(2-hydroksymetylochromonyloksy-5)-2-hydroksypropan.

Roztwór 1,3-bis(2-hydroksymetylochromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu w etanolu redukowano wodorem w obecności niklu Raney'a jako katalizatora, w temperaturze 80°C pod ciśnieniem około 3,16 kg/cm². Katalizator odsączono, rozpuszczalnik odparowano otrzymując 1,3-bis(2-hydroksymetylochromonyloksy-5)-2-hydroksypropan.

Roztwór 1,3-bis(2-hydroksymetylochromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu w dioksanie ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z nadmiarem dwutlenku selenu, w ciągu 8 godzin, po czym odwirowując substancję nieorganiczną a rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany osad rozpuszczono w roztworze kwaśnego węgla sodu i przesączono. Przesącz zakwaszono otrzymując jednowodzik 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu w postaci szklanego stałego produktu.

Zawiesinę 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropanu w czterochloru węgla, mieszając ogrzewano w czterochloru węgla z N-bromomidem kwasu bursztynowego, pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin.

Następnie odparowano rozpuszczalnik a pozostałość gotowano z wodą, po czym odwirowano nierozpuszczalny nieorganiczny produkt i przemyto wodą, etanolem, octanem etylu a następnie wysuszono. Po krystalizacji z etanolu otrzymano 1,3-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-2-hydroksypropan o temperaturze topnienia 216—217°C (z rozkładem).

Opisane wyżej reakcje przebiegają według schematu 10.

Przykład LV. Otrzymywanie 1,5-bis(2-karboksychromonyloksy-5)-pentanu z 1,5-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-pentanu. Roztwór 1,5-bis(2-etoksykarbonylochromonyloksy-5)-pentanu w etanolu traktowano nadmiarem borowodoru potasu oraz kilkoma kroplami 10% roztworu wodorotlenku sodu i mieszano w ciągu 6 godzin, po czym rozcieńczono wodą, wytrącony osad odsączono i wysuszono otrzymując 1,5-bis(2-hydroksymetylochromonyloksy-5)-pentan.

Roztwór 1,5-bis(2-hydroksymetylochromonyloksy-5)-pentanu w etanolu redukowano wodorem, w obecności niklu Raney'a jako katalizatora, w temperaturze 80°C przy ciśnieniu 3,16 kg/cm². Następnie katalizator odsączono i po usunięciu rozpuszczalnika otrzymano 1,5-bis(2-hydroksymetylochromonyloksy-5)-pentan.

Roztwór 1,5-bis(2-hydroksymetylochromonyloksy-5)-pentanu w dioksanie z nadmiarem dwutlenku selenu

ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin, po czym mieszaninę poreakcyjną oziębiono, substancję nieorganiczną odsączono przez odwirowanie i dekantację, rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość ekstrahowano roztworem kwaśnego węglanu sodu. Ekstrakt przesączono i zakwaszono otrzymując 1,5-bis(2-karboksychromanonyloksy-5)-pentan o temperaturze topnienia 76—78°C.

Zawiesinę 1,5-bis(2-karboksychromanonyloksy-5)-pentanu w czterochlorku węgla z N-bromoimidem kwasu bursztynowego ogrzewano w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym rozpuszczalnik odparowano pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość wygotowano w wodzie. Nierozpuszczalny produkt odsączono, a następnie przemyto kolejno wodą, etanolem, octanem etylu, po czym wysuszono otrzymując 1,5-bis(2-karboksychromanonyloksy-5)-pentan o temperaturze topnienia 226—228°C po krystalizacji. Przebieg poszczególnych etapów reakcji ilustruje schemat 11.

Przykład LVI. Otrzymywanie 1,5-bis(2-karboksychromanonyloksy-5)-pentanu z 1,5-bis(2-etoksykarbonylochromanonyloksy-5)-pentanu.

Roztwór 1,35 części 1,5-bis(2-etoksykarbonylochromanonyloksy-5)-pentanu w 180 częściach etanolu zredukowano wodorem w obecności niklu Raney'a jako katalizatora, w temperaturze 80°C, pod ciśnieniem 3,16 kg/cm², w ciągu 6 godzin, po czym katalizator odsączono, rozpuszczalnik usunięto a pozostały olej krystalizowano z etanolu. Otrzymano 0,73 części wagowych 1,5-bis(2-etoksykarbonylochromanonyloksy-5)-pentanu o temperaturze topnienia 112—113°C.

Analiza dla C₂₉H₃₂O₁₀:

Obliczono: C 64,43%, H 5,97%.

Znaleziono: C 64,10%, H 5,92%.

Zawiesinę 1,5-bis(2-etoksykarbonylochromanonyloksy-5)-pentanu w roztworze etanolowego amoniaku mieszało w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej, po czym usunięto amoniak przez zagotowanie roztworu, rozpuszczalnik odparowano i otrzymano 1,5-bis(2-karboksychromanonyloksy-5)-pentan.

Do 500 części N,N-dwumetyloformamidu miesząc i ziębiąc do temperatury 0°C, dodano powoli 20 części tlenochloru fosforu, po czym do otrzymanego roztworu dodano w małych porcjach 30 części dwuamidu 1,5-bis(2-karboksychromanonyloksy-5)-pentanu i mieszało w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin. Mieszaninę poreakcyjną wlało do lodowej wody, wydzielony produkt odsączono i wysuszono otrzymując dwunitryl 1,5-bis(2-karboksychromanonyloksy-5)-pentanu.

Dwunitryl 1,5-bis(2-karboksychromanonyloksy-5)-pentanu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w czterochlorku węgla z N-bromoimidem kwasu bursztynowego, w ciągu 3 godzin, po czym odsączono gorący roztwór w celu usunięcia nierozpuszczalnych substancji, rozpuszczalnik odparowano a pozostałość przekrystalizowano z wodnego etanolu otrzymując dwunitryl 1,5-bis(2-karboksychromanonyloksy-5)-pentanu o temperaturze topnienia 192—195°C.

Dwunitryl 1,5-bis(2-karboksychromanonyloksy-5)-pentanu ogrzewano z wodnym roztworem kwasu octowego i kwasu solnego w ciągu 18 godzin, pod chłodnicą zwrotną, po czym usunięto rozpuszczalnik a pozostałość prze-

myto wodą i przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano 1,5-bis(2-karboksychromanonyloksy-5)-pentan o temperaturze topnienia 226—228°C.

Przebieg opisanych reakcji ilustruje schemat 12.

5 Przykład LVII. Otrzymywanie 1,3-bis(2-etoksykarbonylochromanonyloksy-7)-2-hydroksypropanu. Mieszaninę 2,34 części wagowych etylo-7-hydroksychromanono-2-karboksylanu, 1,24 części wagowych glicerolu 1,3-bis-metanosulfonianu i 1,38 części wagowych bezwodnego 10 kwaśnego węglanu potasu w 200 częściach suchego etanolu, mieszając, ogrzewano w ciągu 40 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie gorącą mieszaninę poreakcyjną odsączono i nieorganiczną pozostałość przemyto dużą ilością gorącego etanolu. Roztwory etanolowe 15 odparowano do suchości, a pozostały stały produkt przemysłowano wielokrotnie 50 częściami 10% roztworu wodnego węglanu sodu.

Produkt przekrystalizowano z mieszaniny etanolu z chloroformem otrzymując 0,2 części wagowe 1,3-bis(2-etoksykarbonylochromanonyloksy-7)-2-hydroksypropan w postaci bezbarwnego produktu o temperaturze topnienia 179—180°C.

Otrzymany produkt jest identyczny z wytworzonym według przykładu XXVIII, zarówno w widmie absorpcyjnym w podczerwieni jak i przy oznaczaniu temperatury topnienia mieszaniny obu substancji.

Zastrzeżenia patentowe

30 1. Sposób wytwarzania pochodnych bis-chromonu o ogólnym wzorze 1, w którym R¹, R², R³, R⁴, R⁵ i R⁶ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub chlorowca albo grupę wodorotlenową, rodnik alkilowy 35 lub alkoksylowy, albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy podstawione atomami chlorowca, grupami wodorotlenowymi lub alkoksylowymi, X oznacza ewentualnie nasycony rodnik węglowodorowy o 2—12 atomach węgla o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, ewentualnie rozdzielony jednym lub kilkoma pierścieniami karbocyklicznymi, atomem tlenu, grupami karboksylowymi lub dioksanem, ewentualnie podstawiony grupami hydroksylowymi, alkoksylowymi, atomami chlorowca lub rodnikami 40 alkilowymi, ewentualnie w postaci soli amonowej, metali alkalicznych lub ziem alkalicznych lub soli z zasadami organicznymi, a w przypadku występowania w otrzymanym związku wolnych grup funkcyjnych takich jak karboksylowa lub wodorotlenowa, również w postaci estrów tych związków, **znamienny tym**, że związek 45 o wzorze 3, w którym R¹, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, a symbol Y łącznie z symbolem Z oznacza łańcuch węglowy o wzorze —O—C(W)=CH—CO—, w którym W oznacza grupę karboksylową lub jej pochodną funkcjonalną, lub Z oznacza grupę wodorotlenową, a Y oznacza atom wodoru lub jedną z grup o wzorze 50 —COCH₃, —COOR', —COCH₂COCOOR', —CO—CH=CH COOR' lub —CO CH₂ COCH=CHAr, w których to wzorach R' oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy a Ar oznacza rodnik arylowy, poddaje się reakcji ze 55 związkiem o wzorze A—X°—B, w którym A i B oznaczają takie same lub różne grupy zdolne do tworzenia wiązań eterowych, w wyniku reakcji odszczepienia grup A i B, X° oznacza grupy określone symbolem X, lub w przypadku wytworzenia wiązań eterowych przez przyłączenie X° łącznie z resztami A i B stanowi grupę o 60 65

wzorce $A'-X^{\circ}-B'$, która oznacza podstawnik taki jak wyżej określony symbolem X, w stosunku molowym jak 2 : 1, lub związek o wzorze 3, w którym R^1 , R^2 , R^3 , Y i Z mają wyżej podane znaczenie poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze $A-X^{\circ}-B$, w którym B i X° mają wyżej podane znaczenie, a symbol A oznacza wprowadzoną w wyniku uprzedniej kondensacji grupę o wzorze 4, w którym R^4 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, z tym, że R^4 , R^5 i R^6 są odpowiednio różne od R^1 , R^2 i R^3 , zaś Y' i Z' mają ewentualnie takie same znaczenie odpowiednio jak Y i Z, w stosunku molowym jak 1 : 1 i otrzymany w obu przypadkach związek o wzorze 5, w którym X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie przy czym, że R^4 , R^5 i R^6 są ewentualnie odpowiednio różne od R^1 , R^2 i R^3 zaś Y i Z oraz Y' i Z' mają wyżej podane znaczenie ewentualnie poddaje się kondensacji i cyklizacji w znany sposób w celu przeprowadzenia podstawników Y i Z i/lub Y' i Z' w łańcuch o wzorze $-O-C(W)=CH-CO-$, w którym W ma wyżej podane znaczenie i ewentualnie przekształca funkcjonalne pochodne grupy, karboksylowej oznaczone symbolem W w grupy karboksylowe w znany sposób lub zmydla grupy estrowe do wytworzenia związku o wzorze 1, o wyżej podanym znaczeniu podstawników ewentualnie w postaci soli amonowej lub soli metali ziem alkalicznych albo soli z zasadami organicznymi.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek wyjściowy o wzorze $A-X^{\circ}-B$, w którym X° ma znaczenie takie jak wyżej podano dla X, a symbole A i B oznaczają grupy zdolne do tworzenia wiązań eterowych, takie jak atomy chlorowca.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek wyjściowy o wzorze $A-X^{\circ}-B$, w którym X° ma wyżej podane znaczenie, a symbole A i B oznaczają grupy zdolne do tworzenia wiązań eterowych takie jak grupa p-toluenosulfonianu lub metanosulfonianu.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek wyjściowy o wzorze $A-X^{\circ}-B$, w którym X° ma znaczenie podane w zastrz. patentowym 1, a A i/lub B oznaczają grupy zdolne do tworzenia wiązań eterowych takie jak grupy epoksydowe lub chlorowcohydrynowe.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek wyjściowy o wzorze $A-X^{\circ}-B$, w którym X° ma znaczenie podane w zastrz. pat. 1, a jeden z symboli A lub B oznacza grupę wodorotlenową, zdolną do przekształcania w grupę tworzącą anion.

6. Sposób według zastrz. 1-5, **znamienny tym**, że w przypadku stosowania związku o wzorze $A-X^{\circ}-B$, w którym X° ma znaczenie podane w 1 zastrz. pat., a symbole A i B oznaczają grupy tworzące anion, reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas.

7. Sposób według zastrz. 1-6, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze $A-X^{\circ}-B$, w którym A i/lub B oznacza grupę winylową, którą przeprowadza się w grupę epoksydową lub chlorowcohydrynową, a X° ma znaczenie podane w 1 zastrz. pat.

8. Sposób według zastrz. 1-7, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, w którym X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, a Y i Z i/lub Y' i Z' oznaczają odpowiednio grupę $-COCH_3$ i grupę wodorotlenową poddaje się kondensacji z pochodną kwasu szczawiowego, po czym ewentualnie po wyodrębnieniu

produktu przejściowego ogrzewa w środowisku rozpuszczalnika organicznego w obecności katalizatora i cyklizuje do związku o wzorze 5, w którym X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, a Y i Z oraz Y' i Z' oznaczają odpowiednio łańcuch o wzorze $-O-C(W)=CH-CO-$, w którym W ma wyżej podane znaczenie.

9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że jako pochodną kwasu szczawiowego stosuje się związek o wzorze 14, w którym R^9 oznacza atom chlorowca lub grupę OR^1 , gdzie R^1 oznacza rodnik alkilowy, R^{10} i R^{11} oznaczają atomy chlorowca lub grupę OR' , w której R' ma wyżej podane znaczenie, względnie R^{10} i R^{11} oznaczają łącznie atom tlenu zaś R^{12} oznacza atom chlorowca lub grupę OR' , gdzie R' ma wyżej podane znaczenie, przy czym w przypadku gdy związek o wzorze 14 oznacza pochodną kwasu szczawiowego o wzorze $R'-O-C-(Hal)_2-COOR'$, gdzie R' ma wyżej podane znaczenie a Hal oznacza atom chlorowca, to jest stanowi etoksydwuchlorooctan etylu, reakcję prowadzi się w obecności katalizatora takiego jak subtelnie sproszkowana platyna, pallad lub ruten.

10. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że jako pochodną kwasu szczawiowego stosuje się szczawian dwualkilowy i wytworzony związek przejściowy o wzorze 5, w którym X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 mają wyżej podane znaczenie, a Y i/lub Y' oznaczają łańcuch o wzorze $-COCH_2COCOOR'$, gdzie R' oznacza rodnik alkilowy, zaś Z i/lub Z' oznaczają grupy wodorotlenowe lub Y i Z albo Y' i Z' oznaczają łącznie odpowiednio łańcuch o wzorze $-O-C(W)=CH-CO-$ poddaje cyklizacji, do wytworzenia związku o wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie.

11. Sposób według zastrz. 1-7, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 i X mają wyżej podane znaczenie, Y i Y' oznaczają atomy wodoru, zaś Z i Z' oznaczają grupy wodorotlenowe, poddaje się kondensacji z bezwodnikiem kwasu maleinowego i cyklizuje przez ogrzewanie w obecności katalizatora jak dwutlenek selenu do wytworzenia związku o wzorze 5, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 i X mają wyżej podane znaczenie, a Y i Z oraz Y' i Z' odpowiednio oznaczają razem łańcuch o wzorze $-O-C(W)=CH-CO-$, w którym W oznacza grupę karboksylową.

12. Sposób według zastrz. 1-7, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, w którym X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 mają znaczenie wyżej podane a Y i Z i/lub Y' i Z' oznaczają odpowiednio grupę $-COCH_3$ i grupę OH poddaje się kondensacji z chlorkiem cynamoilu lub z bezwodnikiem kwasu cynamonowego w obecności cynamonianu sodu i otrzymany związek o wzorze 5, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 i X mają wyżej podane znaczenie a Y i/lub Y' oznacza grupę o wzorze $-CO-CH_2-CO-CH=CHAr$, w której Ar oznacza rodnik aromatyczny zaś Z i/lub Z' oznacza grupę wodorotlenową, cyklizuje się do związku o wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie.

13. Sposób według zastrz. 1-12, **znamienny tym**, że w związku o wzorze 5, w którym X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 mają znaczenie podane w 1 zastrz. pat. zaś Y i Z oraz Y' i Z' oznaczają odpowiednio atom wodoru i grupę wodorotlenową, przeprowadza się podstawnik oznaczony symbolem Z i Z' w grupę OM, gdzie M oznacza atom metalu alkalicznego i kondensuje z kwasem acety-

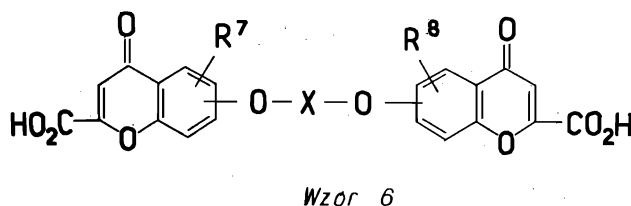
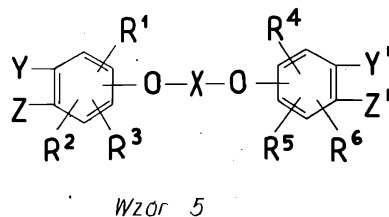
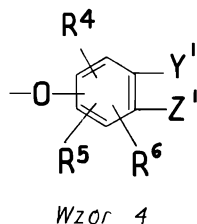
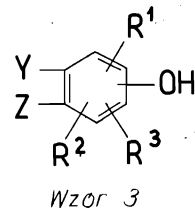
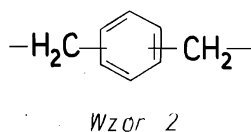
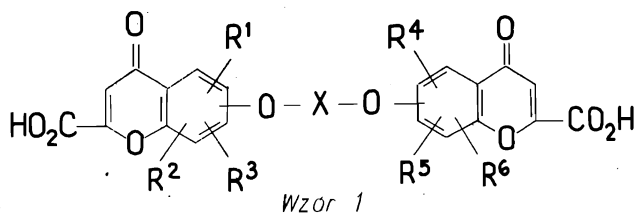
lenodwukarboksylowym lub jego estrem dwualkilowym ewentualnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, po czym cyklizuje przez ogrzewanie w obecności kwasu siarkowego do związku o wzorze 1.

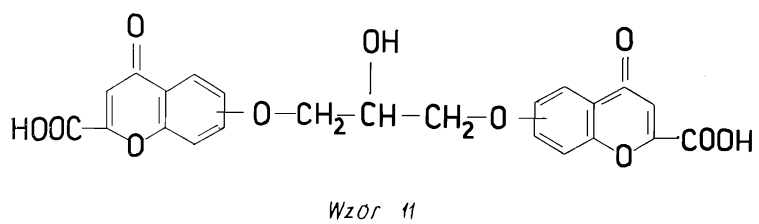
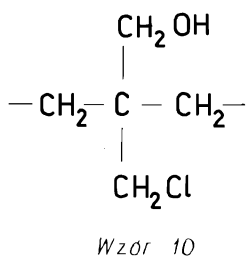
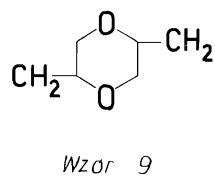
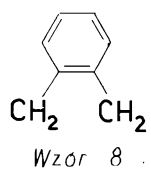
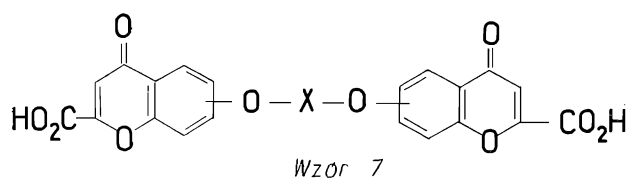
14. Sposób według zastrz. 1—7, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, w którym X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ i R⁶ mają wyżej podane znaczenie, a Y i Z oraz Y' i Z' oznaczają odpowiednio grupę —COCH₃ i grupę wodorotlenową, poddaje się odpowiednio kondensacji z estrem etylowym kwasu czterowodoropyran-2-yloksyooctowego, i w wytworzonym związku o wzorze 5, w którym Y i Z oraz Y' i Z' odpowiednio oznaczają grupę o wzorze —O—C(W)=CH—CO—, gdzie W oznacza pierwszorzędową grupę alkoholową, utlenia grupę alkoholową do grupy karboksylowej w znany sposób.

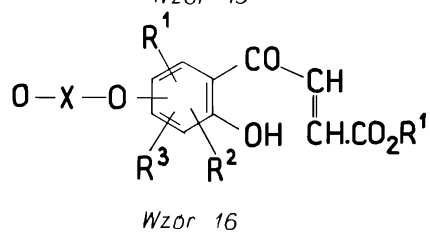
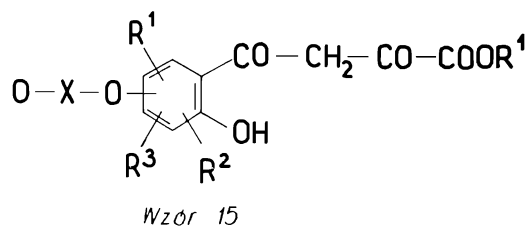
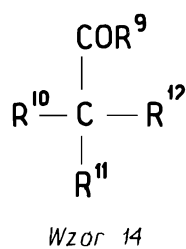
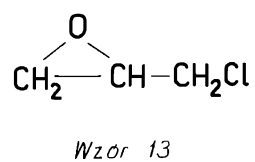
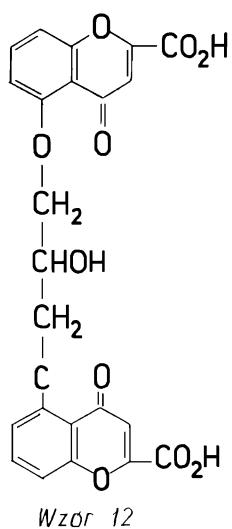
15. Sposób według zastrz. 1, 8—10, 12, 14, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 1, odpowiadającego związkowi o wzorze 7, w którym X oznacza łańcuch 2-hydroksytrojmetyleny, reakcji poddaje się związek o wzorze 3, w którym R¹, R² i R³ oznaczają atomy wodoru, Y oznacza grupę o wzorze —COCH₃, a Z oznacza grupę wodorotlenową, ze związkiem o wzorze A—X^o—B takim jak 1,3-dwuhalogeno-

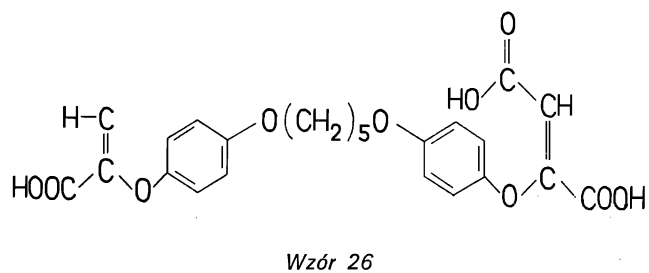
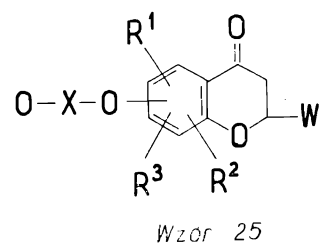
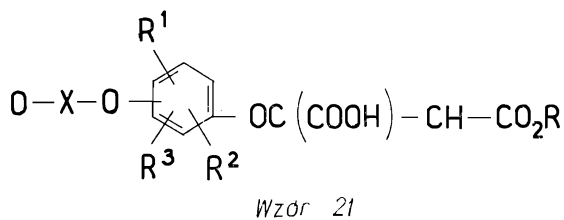
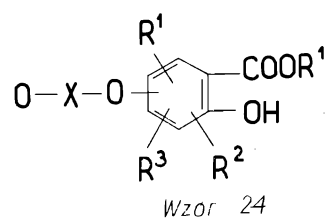
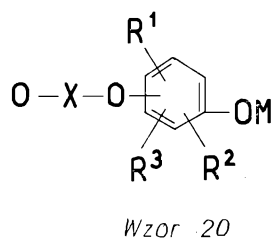
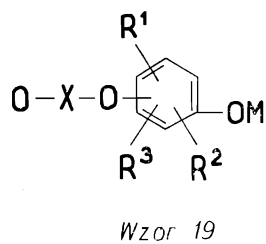
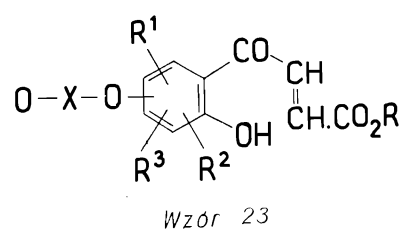
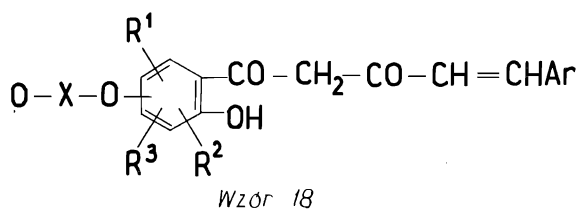
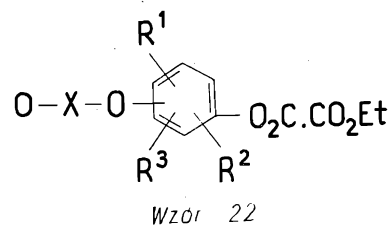
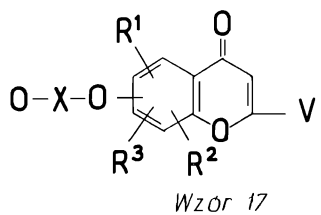
2-hidroksypropan lub epichlorohydryna, w środowisku rozpuszczalnika organicznego, w obecności środka kondensującego i wytworzony związek o wzorze 5, w którym wszystkie symbole R oznaczają atomy wodoru, X oznacza rodnik o wzorze —CH₂CHOH—CH₂—, a Y i Z oraz Y' i Z' są odpowiednio takie same i oznaczają odpowiednio grupę OCH₃ i grupę wodorotlenową kondensuje się i cyklizuje w znany sposób odpowiedni do przekształcenia grup —COCH₃ i OH, w znany sposób w łańcuch o wzorze —O—C(W)=CH—CO—, w którym W oznacza grupę karboksylową lub jej funkcjonalną pochodną.

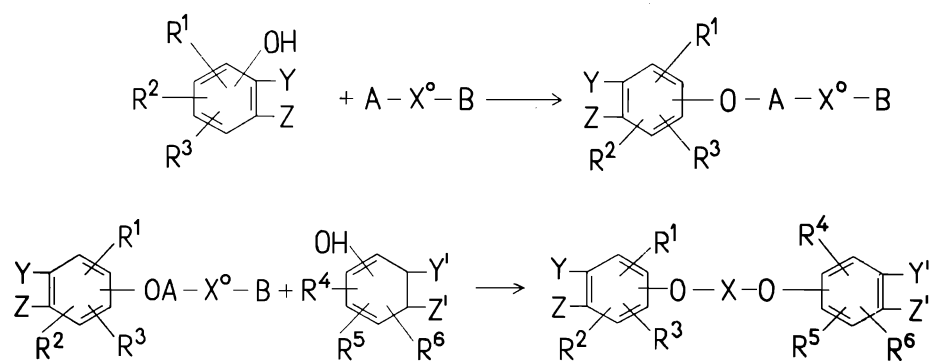
16. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wytwarza się związek o wzorze 5, w którym X i wszystkie symbole R mają wyżej podane znaczenie a Y i Z i/lub Y' i Z' oznaczają odpowiednio łańcuch o wzorze —O—C(W)=CH—CO—, w którym W oznacza grupę zdolną do przemiany w grupę karboksylową, taką jak grupa amidu kwasowego cyjanowa, estrowa, metylowa, hydroksymetylowa, chlorowcometylowa, formylowa, acetylowa, winylowa lub styrylowa, po czym grupy te przeprowadza się w grupę karboksylową lub jej inne funkcjonalne pochodne.



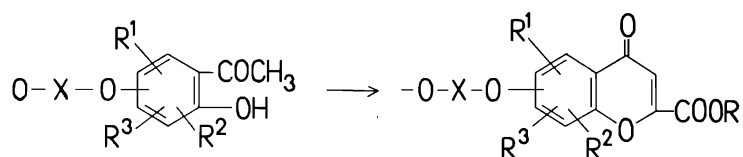




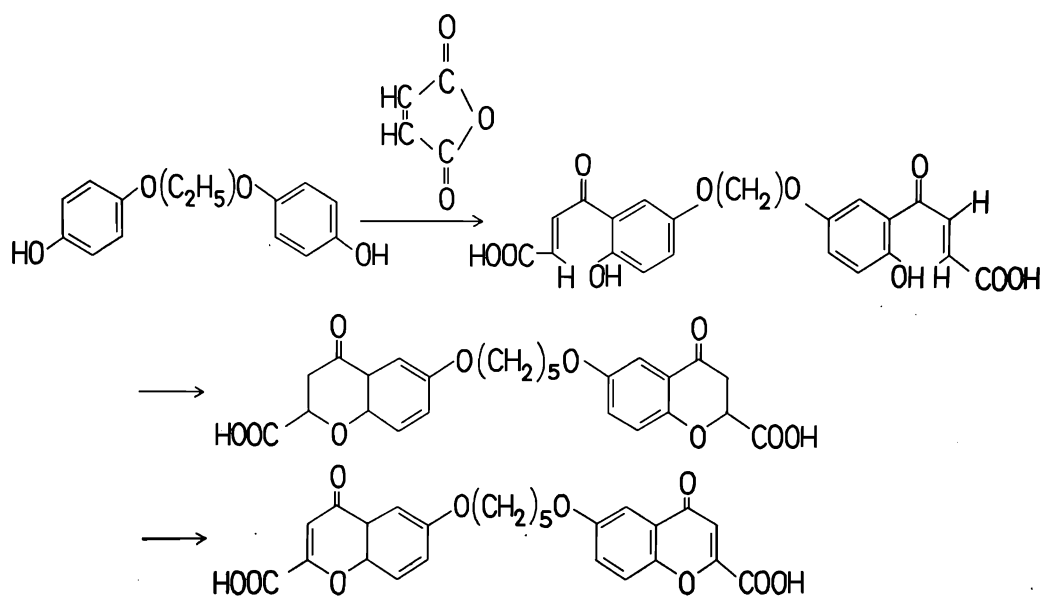




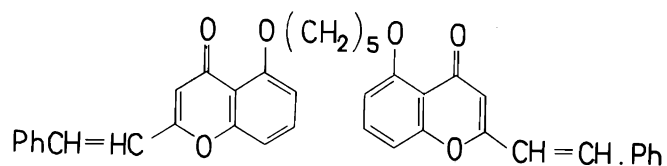
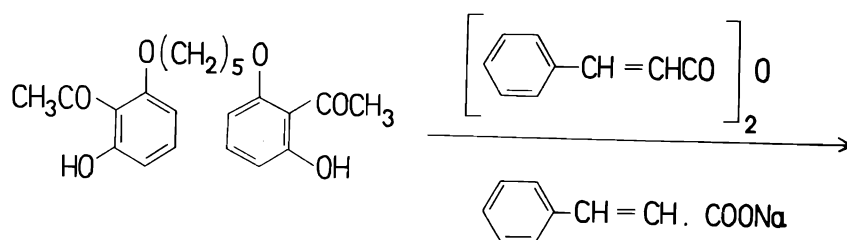
Schemat 1



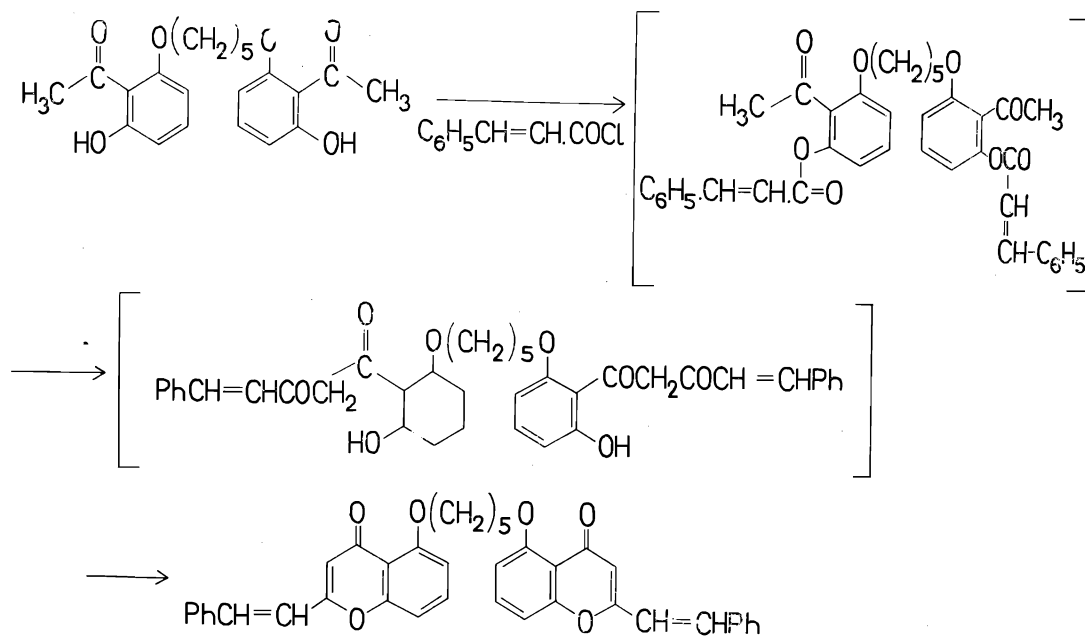
Schemat 2



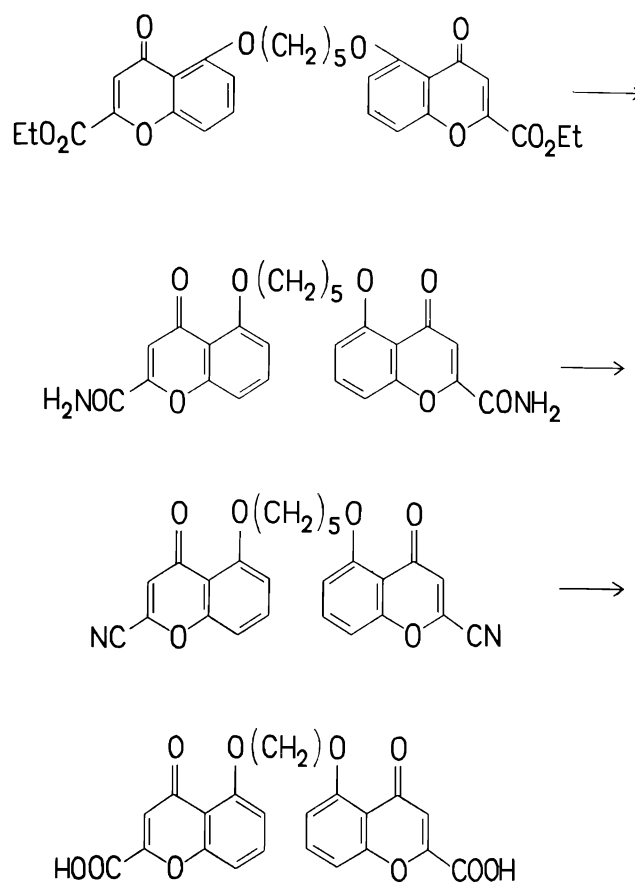
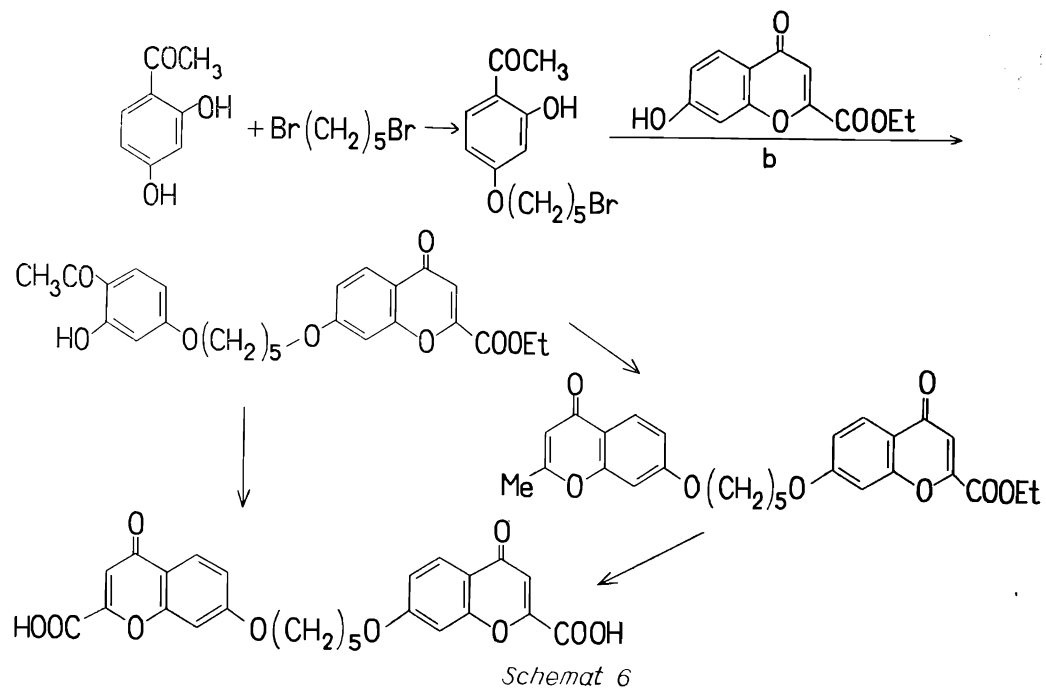
Schemat 3

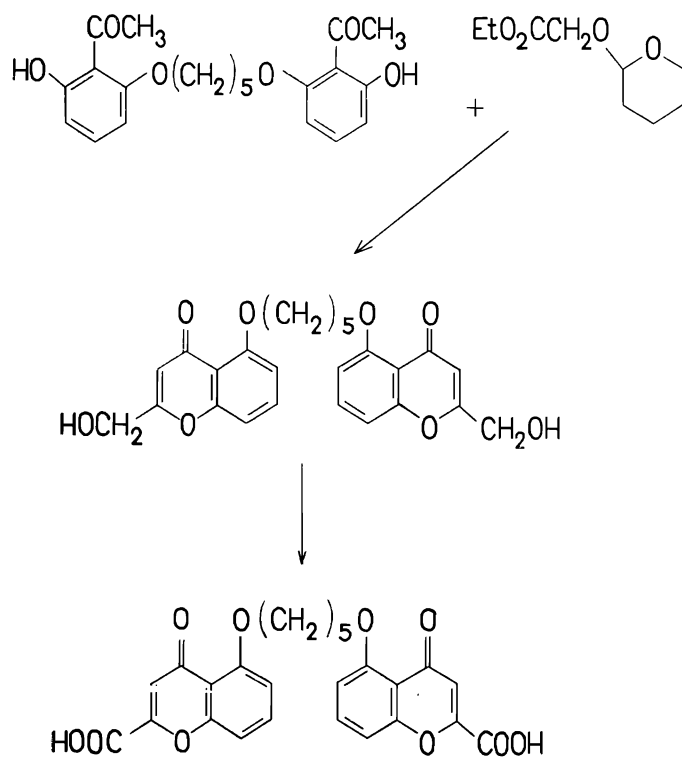


Schemat 4

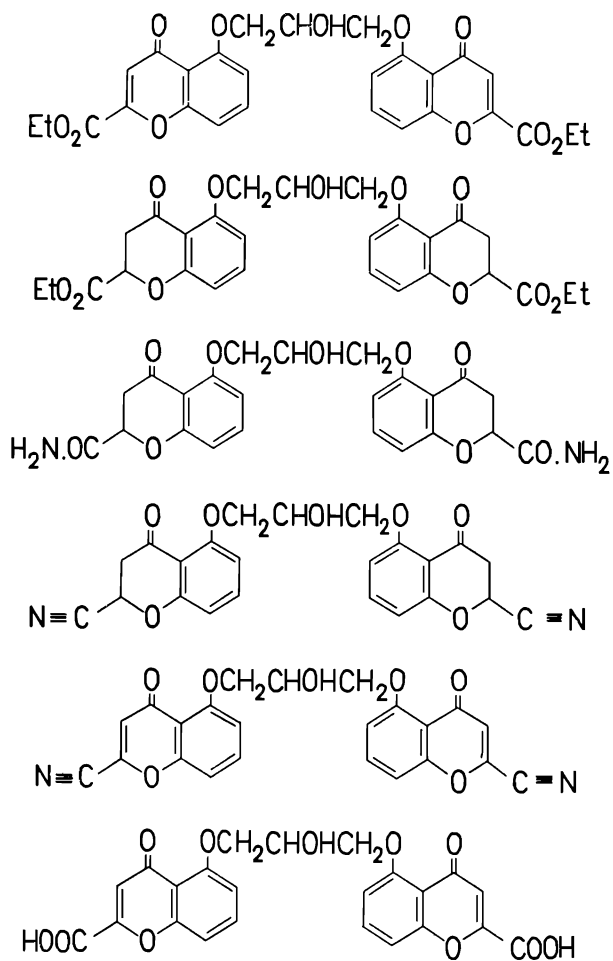


Schemat 5

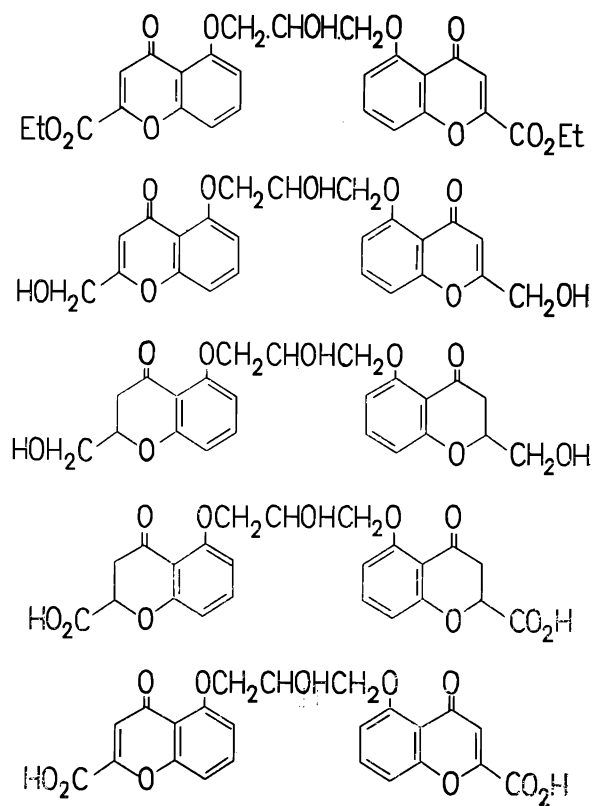




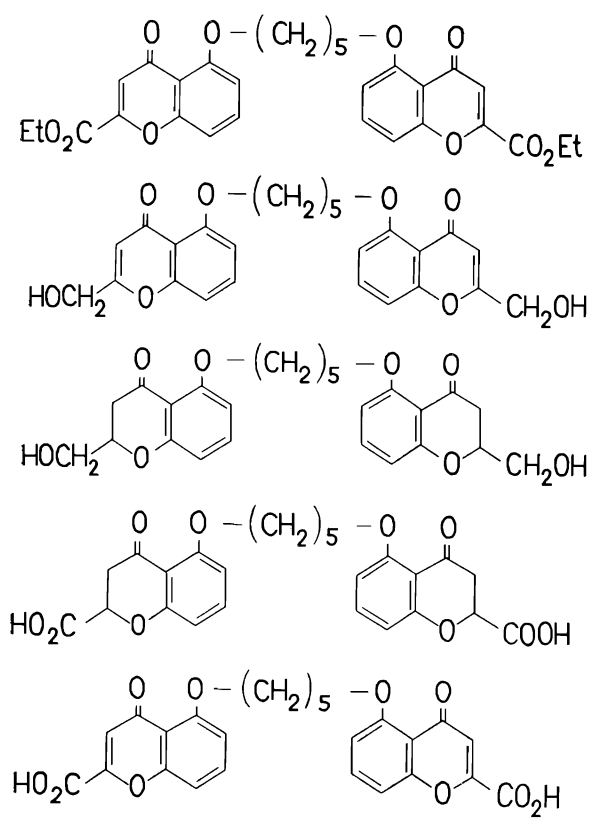
Schemat 8



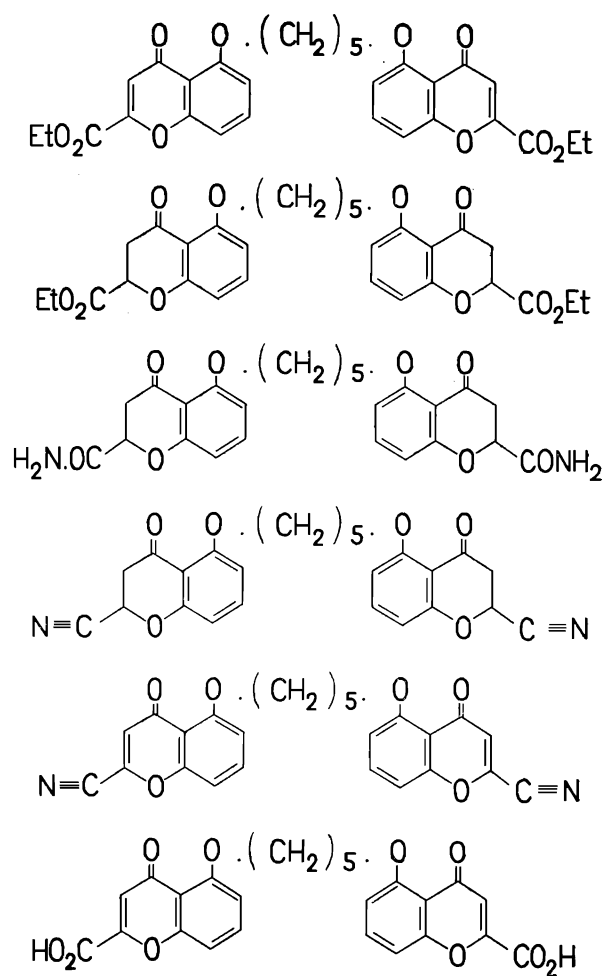
Schemat 9



Schemat 10



Schemat 11



Schemat 12