

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

200174 B

(22) Bejelentés napja: 1985.09.18.

(21) (3523/85)

(33) Bejelentés elsőbbsége: JP

(32) 1984.09.21.

(31) (196796/84)

(51) Int Cl⁵

C 07 D 311/86

A 61 K 31/355

(41) (42) Közzététel napja: 1987.05.28.

(45) Megjelent: 1990.04.30.

(72) Feltalálók:

Koga Hiroshi, Saitama-ken,
Mori Takashi, Dan Takashi,
Tokio, Akima Michitaka, Saitama-ken, JP

(73) Szabadalmaz:

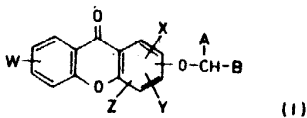
Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, Tokió, JP

(54) Eljárás xanton-származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek — ahol Y, X és Z közül az egyik jelentése mindig hidrogénatom, a másik kettő jelentése azonos vagy különböző, hidrogén- vagy halogénatom, 1—4 szénatomos alkil-csoport, W jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy A jelentése hidrogénatom, B jelentése (1—4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport vagy karboxil-csoport, feltéve, hogy W jelentése halogénatom, ha X és Y és Z jelentése hidrogénatom — előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek diuretikus hatással rendelkeznek.



(I)

A leírás terjedelme: 6 oldal, 1 dbra

HU 200174 B

A találmány tárgya eljárás xanton-származékok előállítására.

A találmány szerint (I) általános képletű xanton-származékokat állítunk elő — ahol a képletben W jelentése hidrogén vagy halogénatom,

X, Y és Z közül az egyik jelentése mindig hidrogénatom, a másik kettő jelentése azonos vagy különböző hidrogénatom, halogénatom vagy 1—4 szénatomos alkil- csoport,

A jelentése hidrogénatom,

B jelentése (1—4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport vagy karboxil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy W jelentése halogénatom ha X, Y és Z jelentése hidrogénatom.

Előállíthatjuk továbbá az (I) általános képletű vegyületek nem-toxikus sóit is, ha B jelentése karboxil-csoport.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek hasznos diuretikumok és ezért használhatók ödéma vagy magas vérnyomás kezelésére.

A találmány szerint előállított vegyületekhez hasonló diuretikumokat, azaz fenoxiecetsavakat írtak le a 3.758.506. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, amelyekre a tienilsav jellemző.

A hagyományos diuretikus hatású vérnyomáscsökkentő szereket használják elsődlegesen a magas vérnyomás kezelésére.

Ezeknek azonban mint mellékhatás fokozott urátürítő hatásuk van a vizeletben. Továbbá, a magas vérnyomás gyakran együtt jár hiperurikémiával, azaz fokozott urátürítéssel a vizeletben és a hiperurikémia sok esetben a húgysav kiválasztásának rendellenességét feltételezik okként. Ilyen körülmények között igen erősen szükség van emelkedett húgysavtartalmat előidéző diuretikumok kifejlesztésére.

Mint már említettük, a tienilsav ismert potenciális diuretikum, amely a vizeletben emelkedett húgysavtartalmat idéz elő, azonban ez a készítmény még nincs a kereskedelemben forgalomban, mivel igen nagy a valószínűsége, hogy mellékhatásként májrendellenességeket idéz elő.

Tanulmányokat végeztünk a fenti hátrányok legyőzése céljából és azt találtuk, hogy az (I) általános képletű xanton-származékok egyaránt mutatnak diuretikus hatást és fokozzák a húgysavtartalmat a vizeletben, ugyanakkor a májra minimális mellékhatást gyakorolnak.

A jelen találmány tehát ezen a felismerésen alapul.

Az (I) általános képletű vegyületekben a halogénatom fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom és az 1—4 szénatomos alkil-csoport egyenes vagy elágazó lánccal lehet.

Ha B jelentése karboxil-csoport, a származékok bázisokkal sókat képezhetnek. Ilyen sók lehetnek az alkáli fémek, az alkáli földfémek és a szubsztituált vagy szubsztituátlan aminosók.

Példaképpen a sókra megemlíthetjük a nátrium-, kalcium-, magnézium-, ammónium-, rövidszénláncú alkil-amin és etanol-amin sókat. A sókat szokott módszerekkel állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek újak.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogyha egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol W, X, Y és Z jelentése a fenti L-CH₂-B általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

B jelentése a fenti,

L jelentése halogénatom, hidroxil-csoport vagy aciloxi-kilépő-csoport.

A reakciót előnyösen bázis és inert oldószer jelenlétében végezzük.

Inert oldószerre példaképpen megemlíthetjük az étereket, alkoholokat, szénhidrogéneket, aro-más szénhidrogéneket, vizet és aprotikus poláros oldószereket, például N,N-dimetil-formamidot és dimetil-szulfoxidot.

A bázisokra megemlíthetjük az alkálifémek hidridjeit, alkoxidjait, hidroxidjait és karbonátjait, valamint a szerves bázisokat. Még közelebbi példaképpen idetartozik a nátriumhidrid, nátriummetoxid, nátriumetoxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát, káliumkarbonát és a trietilamin.

A reakció hőmérséklete 0 és 150 °C között változhat.

A B helyén karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű xanton-származékokat előállíthatjuk ismert módon a B helyén rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó vegyületekből, például alkáli-hidroxidokkal végzett hidrolízissel.

A vegyületek farmakológiai hatása

A vegyületek diuretikus és emelkedett húgysavtartalmat előidéző hatását a következő kísérlettel igazoltuk.

Módszer:

7 hetes Wistar-Imamichi patkányokat 24 óra hosszán éhezettünk, majd 4 vagy 5 patkányból álló csoportokba osztottuk az állatokat úgy, hogy minden állatcsoport kb. azonos mennyiségű vizeletet válasszon ki.

Kényszerített vizelet után a patkányoknak orálisan adagoltuk a tesztvegyületeket, amelyeket 3%-os gumiarábikumot tartalmazó fiziológiai konyhasóoldatban szuszpendáltunk és az adag 25 ml/testtömeg/kg volt. A szuszpenziókat 100 mg/kg-os mennyiségekben adagoltuk. A kontroll patkányoknak csak a 3% gumiarábikumot tartalmazó fiziológiai konyhasóoldatot adagoltuk. Az állatokat külön-külön metabolikus ketrecekben tartottuk és az egyes állatok által kiválasztott vizeletet a tesztvegyületek vagy afiziológiai konyhasóoldat teljes éheztetés után történő adagolása után 6 órával gyűjtöttük össze.

A vizelet térfogatát mérőhengerben olvastuk le a vizelet után és kiszámítottuk a testtömeg/kg-ra eső vizelet mennyiségét.

A vizeletben kiválasztott húgysav mennyiségét urikáz-kataláz-módszerrel határoztuk meg.

Eredmények:

A következő táblázatból nyilvánvaló, hogy a találmány szerint előállított vegyületek jelentős diuretikus és húgysavnövelő hatást mutattak és ez a hatás hosszantartó és dóziszfüggő volt.

A táblázatban a vegyületek számát a példákhoz kapcsoltuk.

Táblázat

Tesztvegyület	Vizelet mennyisége			Húgsav mennyisége		
	ml/kg		%	ml/kg		%
Kontroll csoport	17,7	± 3,9	100	3,44	± 0,57	100
13. vegyület	35,4	± 7,6	199,5 ^c	5,11	± 1,00	148,6 ^c
Kontroll csoport	16,7	± 6,9	100	3,05	± 0,48	100
21. vegyület	31,8	± 6,6	190,8 ^c	3,86	± 0,661	126,3 ^b
Kontroll csoport	14,7	± 1,8	100	2,38	± 0,23	100
23. vegyület	36,9	± 3,3	250,3 ^c	3,13	± 0,22	131,7 ^a

a: P 0,05, b:0,01, c:P 0,001

A találmány további részleteit a következő példák szemléltetik.

1. példa

2,6 g 4-klór-8-fluor-3-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 2,8 g káliumkarbonát, 3,3 g bróm-ecetsav-etilészter és 40 ml N,N-dimetilformamid elegyét 4 óra hosszat keverjük 60–70 °C-on. Az elegyet lehűtjük, majd vizet adunk hozzá és a kapott kristályokat szűrővel választjuk el, vízzel mossuk és szárítjuk. Etanolból átkristályosítva 3,4 g 4-klór-8-fluor-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-etilacetátot kapunk. 3,3 g kapott észter és 1,9 g nátrium-hidroxid és 100 ml víz elegyét 30 percig melegítjük visszafolyatós hűtő alatt. Lehűtés után az elegyet koncentrált sósavval megsavanyítjuk és a kapott kristályokat leszűrve választjuk el és szárítjuk. Dimetilformamidból átkristályosítva 2,5 g 4-klór-8-fluor-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk, op.: 300 °C.

A vegyület tömegspektruma m/e 322-nél mutat molekula-ion-csúcsot.

2. példa

1,2 g 4-Klór-3-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 1,7 g kálium-karbonát és 2,1 g bróm-etil-acetát, valamint 30 ml dimetilformamid elegyét 60–70 °C-on keverjük 3 óra hosszat. Az elegyet lehűtjük, vizet adunk hozzá és a kapott kristályokat szűrővel kinyerjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etanolból átkristályosítva 1,1 g 4-klór-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-etil-acetátot kapunk. Op.: 183–185 °C.

0,9 g fenti észter, 0,7 g nátriumhidroxid és 40 ml víz elegyét 1 óra hosszat melegítjük visszafolyatós hűtő alatt. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk, a szilárd kristályokat szűrővel kinyerjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etanolból átkristályosítva 0,7 g 4-klór-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk, op.: 280–281 °C.

A vegyület tömegspektruma m/e 304-nél mutat molekula-ion-csúcsot.

3. példa

1 g 3-hidroxi-4-metil-9-oxo-9H-xantén, 1,5 g kálium-karbonát, 1,8 g bróm-etil-acetát és 20 ml dimetilformamid elegyét 60–70 °C-on keverjük 2 óra hosszat. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 2 g nátriumhidroxidot és 40 ml vizet és a kapott elegyet 90–100 °C-on 30 percig keverjük. Hűtés után az

elegyet sósavval megsavanyítjuk, és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etanolból átkristályosítva 4-metil-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk, op.: 244–247 °C. A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 280-nál van.

4. példa

1,8 g 8-fluor-3-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 3,2 g káliumkarbonát, és 3,7 g bór-metil-acetát, valamint 100 ml dimetilformamid elegyét 60–70 °C-on keverjük 4 óra hosszat. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 5 g nátrium-hidroxidot és 100 ml vizet és a kapott elegyet 90–100 °C-on keverjük 30 percig. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, etanolból átkristályosítva 2 g 8-fluor-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk, op.: 180–183 °C. A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 288-nál van.

5. példa

1,5 g 8-Fluor-3-hidroxi-4-metil-9-oxo-9H-xantén, 3,0 g káliumkarbonát, 3,6 g bróm-etil-acetát és 40 ml dimetilformamid elegyét 60–70 °C-on 2 óra hosszat keverjük. Az elegyet lehűtjük, 3 g nátrium-hidroxidot és 40 ml vizet adunk hozzá és a kapott elegyet 90–100 °C-on 30 percig keverjük. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. Dimetil-formamidból átkristályosítva 1,4 g 8-fluor-4-metil-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 259–261 °C. A vegyület tömegspektruma m/e 302-nél mutat molekula-ion-csúcsot.

6. példa

1,3 g 2-Klór-8-fluor-3-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 1,7 g káliumkarbonát, 21,1 g bróm-etilacetát és 30 ml dimetilformamid elegyét 60–65 °C-on 3 óra hosszat keverjük. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 2 g nátrium-hidroxidot és 100 ml vizet és a kapott elegyet 90–100 °C-on 30 percig keverjük. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat szűrővel kinyerjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Dimetilformamidból átkristályosítva 1 g 2-klór-8-fluor-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 239–242 °C. A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 322-nél van.

7. példa

2,6 g 3-klór-8-fluor-2-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 3,4 g káliumkarbonát, 4,2 g bróm-etil-acetát és 60 ml dimetil-formamid elegyét 60–65 °C-on 5 óra hosszat keverjük. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 4 g nátriumhidroxidot és 100 ml vizet és a kapott elegyet 90–100 °C-on 30 percig keverjük. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etanolból átkristályosítva 1,2 g 3-klór-8-fluor-9-oxo-9H-xantén-2-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 242–245 °C. A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 322-nél van.

8. példa

2,8 g 4,8-diklór-3-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 3,4 g káliumkarbonát, 4,2 g bróm-etil-acetát és 60 ml dimetil-formamid elegyét 60–65 °C-on 6,5 óra hosszat keverjük. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 4 g nátriumhidroxidot és 100 ml vizet és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. Dimetilformamidból átkristályosítva 2,4 g 4,8-diklór-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 270–271 °C.

A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 338-nál van.

9. példa

2,0 g 4,6-diklór-3-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 3,4 g káliumkarbonát, 4,2 g bróm-etil-acetát és 60 ml dimetil-formamid elegyét 60–65 °C-on keverjük 4 óra hosszat. Az elegyet lehűtjük, 4 g nátriumhidroxidot és 100 ml vizet adunk hozzá és a kapott elegyet 90–100 °C-on 30 percig keverjük. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat szűrővel kinyerjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Dimetilformamidból átkristályosítva 1,5 g 4,6-diklór-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 270 °C. A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 338-nál jelentkezik.

10. példa

1,5 g 4-bróm-8-fluor-2-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 3,4 g káliumkarbonát és 4,7 g brómétil-acetátot 60 ml dimetil-formamidban 60–65 °C-on keverünk 4 óra hosszat. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 2 g nátriumhidroxidot és 100 ml vizet és a kapott elegyet 90–100 °C-on 30 percig keverjük. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etanolból átkristályosítva 1,2 g 4-bróm-8-fluor-9-oxo-9H-xantén-2-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 220–223 °C. A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 366-nál jelentkezik.

11. példa

2,0 g 4,7-diklór-3-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 3,4 g káliumkarbonát, 4,2 g bróm-etil-acetát és 60 ml dimetilformamid elegyét 4 óra hosszat keverjük 60–65 °C-on. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 4 g nátriumhidroxidot és 100 ml vizet és a kapott elegyet 30 percig keverjük 90–100 °C-on. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Dimetilformamidból átkristályosítva 1,3 g 4,7-diklór-

9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk, op.: 262–263 °C. A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 338-nál jelentkezik.

12. példa

2 g 4,5-diklór-3-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 3,4 g káliumkarbonát és 4,2 g bróm-etil-acetát, valamint 60 ml dimetilformamid elegyét 60–65 °C-on keverjük 4 óra hosszat. Az elegyet lehűtjük és hozzáadunk 4 g nátriumhidroxidot és 100 ml vizet. A kapott elegyet 30 percig keverjük 90–100 °C-on. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Dimetilformamidból átkristályosítva 1,5 g 4,5-diklór-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 283–286 °C. A vegyület tömegspektrumának m/e 338-nál mutat molekula-ion-csúcsot.

13. példa

14,2 g 4-klór-reszorcinol-dimetil-éter, 13,0 g 2-fluor-benzoilklorid és 200 ml 1,2-diklór-etán elegyéhez kis részletekben jeges hűtés és keverés közben 11 g alumíniumkloridot adunk. Szobahőmérsékleten még 2 óra hosszat keverjük az elegyet. 1 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt és az elegyet jeges vízbe öntjük, majd éterrel extraháljuk. Vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékhoz 32 g 28%-os nátrium-metoxid metanolos oldatát és 300 ml etanolt adunk és az elegyet 1 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 200 ml vizet és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk.

A kapott kristályokat 185–195 °C-ra melegített piridin-hidrokloridhoz adjuk és a kapott elegyet ugyanezen a hőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk vizet és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A kapott kristályokat 22,6 g káliumkarbonát és 27,4 g bróm-etil-acetát, valamint 400 ml dimetilformamid elegyéhez adjuk és a kapott elegyet 2 óra hosszat keverjük 65–75 °C-on. Az elegyet lehűtve 40 g nátriumhidroxidot és 400 ml vizet adunk hozzá és a kapott elegyet 1 óra hosszat keverjük 90–100 °C-on. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Dimetilformamidból átkristályosítva 19 g 2-klór-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 248–249 °C. A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 304-nél van.

14. példa

1,5 g 3-klór-2-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 2,5 g káliumkarbonát, 3,1 g bróm-etil-acetát és 40 ml dimetilformamid elegyét 65–75 °C-on keverjük 2 óra hosszat. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 4 g nátriumhidroxidot és 100 ml vizet és a kapott elegyet 90–100 °C-on 30 percig keverjük. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etanolból átkristályosítva 1,5 g 3-klór-9-oxo-3H-xantén-2-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 237–238 °C. A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 304-nél jelentkezik.

15. példa

2,0 g 4-bróm-2-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 1,9 g káliumkarbonát és 2,3 g bróm-etil-acetát, valamint 20 ml dimetilformamid elegyét másfél óra hosszat keverjük 60–70 °C-on. Az elegyet lehűtjük, 4 g nátriumhidroxidot és 40 ml vizet adunk hozzá és a kapott elegyet 30 percig keverjük 90–100 °C-on. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etanolból átkristályosítva 1,8 g 4-bróm-9-oxo-9H-xantén-2-il-oxi-ecetsavat kapunk, op.: 219–221 °C. A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 348-nál van.

16. példa

1,0 g 1-klór-3-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 1,1 g káliumkarbonát, 1,4 g bróm-etil-acetát és 20 ml dimetilformamid elegyét 60–70 °C-on keverjük 5 óra hosszat. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 2 g nátriumhidroxidot és 50 ml vizet és a kapott elegyet 90–100 °C-on keverjük 30 percig. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etanolból átkristályosítva 0,8 g 1-klór-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 231–233 °C. A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 304-nél jelentkezik.

17. példa

2 g 1,2-diklór-3-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 2,0 g káliumkarbonát és 2,4 g bróm-etil-acetát és 40 ml dimetilformamid elegyét 60–70 °C-on keverjük másfél óra hosszat. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 2 g nátriumhidroxidot és 100 ml vizet és a kapott elegyet 90–100 °C-on 30 percig keverjük. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Dimetilformamidból átkristályosítva 1,7 g 1,2-diklór-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 288–290 °C. A vegyület tömegspektrumának molekulaion-csúcsa m/e 338-nál jelentkezik.

18. példa

1,1 g 2-hidroxi-3-metil-9-oxo-9H-xantén, 1,4 g káliumkarbonát és 1,7 g bróm-etil-acetát 20 ml dimetilformamiddal készített elegyét 60–70 °C-on 3 óra hosszat keverjük. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 4 g nátriumhidroxidot és 100 ml vizet és a kapott elegyet 1 óra hosszat keverjük 90–100 °C-on. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk, a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Dimetilformamidból átkristályosítva 1,3 g 3-metil-9-oxo-9H-xantén-2-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 225–227 °C. A vegyület tömegspektrumának molekulaion-csúcsa m/e 284-nél jelentkezik.

19. példa

5,0 g 3-hidroxi-1-metil-9-oxo-9H-xantén, 6,0 g káliumkarbonát és 7,0 g bróm-etil-acetát 100 ml dimetilformamiddal készített elegyét 60–70 °C-on 6 óra hosszat keverjük. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 10 g nátriumhidroxidot és 200 ml vizet és a kapott elegyet 1 óra hosszat 90–100 °C-on kever-

jük. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etanolból átkristályosítva 5 g 1-metil-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 189–190 °C.

A vegyület tömegspektruma molekula-ion-csúcsa m/e 284-nél jelentkezik.

20. példa

1,3 g 2-klór-3-hidroxi-1-metil-9-oxo-9H-xantén, 1,4 g káliumkarbonát, 1,7 g bróm-etil-acetát és 20 ml dimetilformamid elegyét 5 óra hosszat keverjük 60–70 °C-on. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 4 g nátriumhidroxidot és 100 ml vizet és a kapott elegyet 1 óra hosszat keverjük 90–100 °C-on. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Dimetilformamidból átkristályosítva 0,9 g 2-klór-1-metil-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 275–278 °C. A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 318-nál van.

21. példa

5,0 g 2-bróm-3-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 7,1 g káliumkarbonát, 8,6 g bróm-etil-acetát és 80 ml dimetilformamid elegyét 55–65 °C-on keverjük 5 óra hosszat. Az elegyet lehűtjük és hozzáadunk 10 g nátriumhidroxidot és 250 ml vizet és a kapott elegyet 90–100 °C-on keverjük 2 óra hosszat. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etanolból átkristályosítva 3 g 2-bróm-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 227–230 °C. A vegyülete tömegspektruma molekula-ion-csúcsa m/e 348-nál van.

22. példa

7,5 g 2,4-diklór-3-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 7,5 g káliumkarbonát és 9,0 g bróm-etil-acetát 100 ml dimetilformamiddal készített elegyét 55–65 °C-on keverjük 3 óra hosszat. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 20 g nátriumhidroxidot és 250 ml vizet és a kapott elegyet 1 óra hosszat 90–100 °C-on keverjük. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etanolból átkristályosítva 4 g 2,4-diklór-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 225–228 °C.

A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 338-nál van.

23. példa

1,8 g 3-hidroxi-2-metil-9-oxo-9H-xantén, 2,2 g káliumkarbonát és 2,7 g bróm-etil-acetát, valamint 40 ml dimetilformamid elegyét 2 óra hosszat 60–70 °C-on keverjük. Az elegyet lehűtjük, hozzáadunk 3,2 g nátriumhidroxidot és 40 ml vizet és a kapott elegyet 1 óra hosszat 90–100 °C-on keverjük. Hűtés után az elegyet sósavval megsavanyítjuk és a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etanolból átkristályosítva 1,8 g 2-metil-9-oxo-9H-xantén-3-il-oxi-ecetsavat kapunk. Op.: 236–238 °C.

A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 284-nél van.

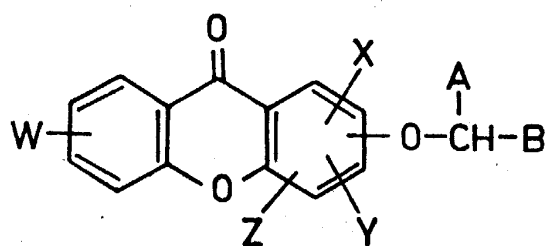
24. példa

8 g 2-klór-3-hidroxi-9-oxo-9H-xantén, 13 g káliumkarbonát és 12 g 2-bróm-etanól, valamint 200 ml dimetilformamid elegyét 45—55 °C-on keverjük 3 óra hosszat. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékhoz vizet adunk, majd a szilárd kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Dimetilformamid és víz elegyéből átkristályosítva 6 g 2-klór-3-(2-hidroxi-etoxi)-9-oxo-9H-xantént kapunk. Op.: 153—156 °C. A vegyület tömegspektrumának molekula-ion-csúcsa m/e 290-nél van.

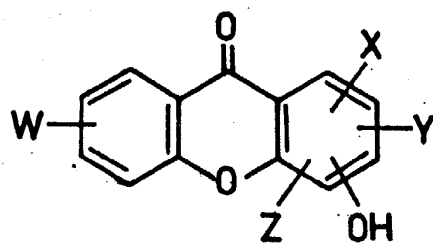
SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás (I) általános képletű vegyületek — ahol Y, X és Z közül az egyik jelentése mindig hidrogén

atom, a másik kettő jelentése azonos vagy különböző, hidrogén- vagy halogénatom, 1—4 szénatomos alkil-csoport, W jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy A jelentése hidrogénatom, B jelentése (1—4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport vagy karboxil-csoport, feltéve, hogy W jelentése halogénatom, ha X és Y és Z jelentése hidrogénatom — előállítására *azzal jellemezve*, hogy B helyén alkoxi-karbonilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol W, X, Y és Z jelentése a fenti — egy L-CH₂B általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol L jelentése halogénatom, hidroxil- vagy aciloxi-csoport, mint kilépő csoport, B jelentése a fenti — és a kapott vegyületet kívánt esetben B helyén szabad karboxilcsoportot tartalmazó vegyületek előállítására hidrolizálják.



(I)



(IV)