



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.12.1968 (P. 130905)

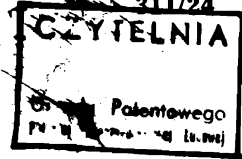
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1976

MKP C07d 7/46

Int. Cl². C07D
311/24



Twórcy wynalazku: Hugh Cairns, Robert Minshall

Uprawniony z patentu: Fisons Pharmaceuticals Limited, Loughborough
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych benzodwupironów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych benzodwupironów o ogólnym wzorze 1, w którym jedna lub więcej sąsiadujących ze sobą par symboli P, Q, R i T tworzą razem łańcuch $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}/\text{COOH}/-\text{O}-$, zaś pozostałe podstawniki P, Q, R i T są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru lub chlorowca, grupę hydroksylową, nitrową, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkenyloksylową, niższą grupę fenyloalkoksylową, niższą grupę alkoksyalکیلową lub sąsiadujące pary symboli P, Q R i T łącznie z przyległymi atomami węgla pierścienia benzenowego tworzą 5 lub 6 członowy pierścień heterocykliczny zawierający tlen, lub ich dopuszczalnych pod względem farmaceutycznym soli, estrów lub amidów.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się także takie związki o wzorze 1, w którym te z symboli P, Q, R i T które nie tworzą pierścienia pironowego są jednakowe lub różne i oznaczają na przykład atom wodoru, niższą grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, butylowa, pentyłowa lub hekstylowa, korzystnie podstawioną grupami alkoksylowymi, takimi jak grupa metoksylowa, etoksylowa, propoksylowa lub pentoksylowa, niższą grupę alkenylową, taką jak grupa alilowa lub propargilowa, grupę nitrową, hydroksylową, alkoksylową o 1—6 atomach węgla, takie jak na przykład grupa metoksylowa, etoksylowa lub propoksylowa, niższą

2

grupę alkenyloksylową, fenyloalkoksylową, na przykład benzylloksylową, lub atom chlorowca, taki jak na przykład atom chloru, bromu lub jodu.

Ponadto, jeżeli albo P+Q albo R+T tworzą żądany łańcuch $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}/\text{COOH}/-\text{O}-$, wówczas pozostała para podstawników wraz z sąsiednimi atomami węgla w pierścieniu benzenowym tworzą drugi zespolony pierścień heterocykliczny.

Tak na przykład grupy te mogą tworzyć łańcuch $-\text{O}-\text{COCH}=\text{C}/\text{CH}_3/$ lub $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$.

Korzystne właściwości mają związki o wzorze 1 zawierające jako podstawniki atomy wodoru lub chlorowca, zwłaszcza chloru lub bromu, grupy nitrowe, niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe zawierające 1—6 atomów węgla. Szczególnie korzystne są te związki o wzorze 1, w których podstawniki P, Q, R i T nie tworzące łańcucha $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}/\text{COOH}/-\text{O}-$ oznaczają wodór.

Według wynalazku, benzodwupirony o ogólnym wzorze 1, w którym jedna lub więcej sąsiednich par symboli, P, Q, R i T oznaczają grupę łańcuchową $\text{CO}-\text{CH}=\text{C}/\text{COOH}/-\text{O}-$, a pozostałe symbole P, Q, R i T, które są takie same lub różne, oznaczają atom wodoru lub chlorowca, grupę hydroksylową, nitrową, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkenyloksylową, niższą grupę fenyloalkoksylową, niższą grupę alkoksyalکیلową, albo sąsiadujące pary symboli P, Q, R i T łącznie z przyległymi atomami węgla pierścienia benze-

nowego tworzą 5 lub 6 członowy pierścień heterocykliczny zawierający tlen, i ich dopuszczalnych w farmacji soli, estrów lub amidów, wytwarza się przez cyklizację związku w ogólnym wzorze 9, w którym G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 i G_6 mają znaczenie podane dla P, Q, R i T z tym, że dwie lub więcej przyległe pary symboli G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 i G_6 oznaczają pary grup $-\text{COCH}_2\text{COCOR}$ i $-\text{OM}$ lub $-\text{H}$ i $-\text{O}-\text{C}/\text{COOH}/=\text{CH}-\text{COOH}$, w których M oznacza atom wodoru, metalu alkalicznego lub grupę alkilową a R'' oznacza grupę $-\text{OM}$, lub odwodornia się związek o ogólnym wzorze 10, w którym G_{21} , G_{22} , G_{23} i G_{24} mają znaczenie podane dla P, Q, R, T z tym, że jedna lub więcej sąsiadujących par symboli G_{21} , G_{22} , G_{23} i G_{24} oznacza grupę łańcuchową $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}/\text{COOH}/-\text{O}-$ lub utlenia się albo hydrolizuje związek o ogólnym wzorze 11, w którym G_{31} , G_{32} , G_{33} i G_{34} mają znaczenia podane dla P, Q, R i T z tym, że jedna lub więcej sąsiadujących par symboli G_{31} , G_{32} , G_{33} i G_{34} oznacza grupę łańcuchową $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CV}-\text{O}-$, przy czym V oznacza grupę nitrylową, estrową, alkilową, hydroksymetylową, chlorowcometylową, formylową, acetylową, alkenylową lub styrylową, lub wytwarza się związek o ogólnym wzorze 12, w którym G_{11}^b , G_{21}^b , G_{31}^b i G_{41}^b mają znaczenia podane dla P, Q, R i T z tym, że co najmniej jedna z par symboli G_{11}^b do G_{41}^b oznacza grupę łańcuchową $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}/\text{COOH}/-\text{O}-$, a jeden z pozostałych symboli G_{11}^b do G_{41}^b oznaczają grupę hydroksylową, przez dealkilację związku o wzorze 13, w którym G_{11}^c do G_{41}^c mają to samo znaczenie co P, Q, R i T z tym, że jeden z symboli G_{11}^c do G_{41}^c oznacza grupę alkoksylową, lub związek o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się w jego dopuszczalną w farmacji sól, ester lub amid.

Cyklizację związku o wzorze 9, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie, prowadzi się na przykład przez ogrzewanie go w środowisku bezzasadowym. Korzystnie reakcję prowadzi się w niereaktywnym rozpuszczalniku, na przykład etanolu lub dioksanie. Korzystnie jest także prowadzić reakcję w obecności katalizatora cyklizacji, najkorzystniej kwasnego katalizatora cyklizacji takiego jak kwas polifosforowy, siarkowy, chlorowodorowy i octowy, lub ich mieszaniny. Jeżeli stosuje się związek o wzorze 9, w którym dwie lub więcej sąsiednich par podstawników G_1 — G_6 oznaczają parę grup $-\text{COCH}_2\text{COCOR}$ i $-\text{OM}$ a w grupie $-\text{OM}$ M oznacza grupę alkilową, wówczas równocześnie można prowadzić cyklizację i odalkilowanie, stosując jako katalizator cyklizacji kwas jodowodorowy lub bromowodorowy.

Cyklizację prowadzi się w temperaturze od temperatury pokojowej do około 100°C , na przykład ogrzewając mieszaninę reakcyjną na łaźni wodnej lub w zależności od rodzaju środowiska ogrzewając ją do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Grupa R'' oznacza grupę OH lub grupę, którą można zhydrolizować do grupy OH. To przekształcanie może odbywać się już podczas cyklizacji lub wcześniej. W przeciwnym razie przekształcanie to przeprowadza się później, stosując znane sposoby, na przykład grupę aminową lub halogenową hydrolizuje się słabą zasadą, taką jak węglan sodu, lub

kwasem. Ewentualnie grupę R'' można przekształcać w jej bardziej pożądaną pochodną, na przykład w grupę alkoksylową, przy czym to przekształcenie wchodzi również w zakres wynalazku.

Cyklizacja związku o wzorze 9, w którym dwie lub więcej par sąsiadujących ze sobą podstawników G_1 — G_6 oznaczają $-\text{H}$ i grupę $-\text{O}-\text{C}/\text{COOH}/=\text{CH}-\text{COOH}$, zachodzi w obecności środka cyklizującego, w temperaturze pokojowej lub wyższej. Jako środki cyklizujące stosuje się środki odwadniające, na przykład pięciotlenek fosforu, kwas polifosforowy, siarkowy, chlorosulfonowy i kwasy Lewisa.

Niekiedy można też stosować lodowaty kwas octowy, zawierający małą ilość kwasu chlorowodorowego lub bromowodorowego. Ponieważ cyklizuje się między innymi za pomocą środków odwadniających, obecność wody w mieszaninie reakcyjnej jest niepożądana. Zazwyczaj korzystnie jest najpierw związek wyjściowy wysuszyć a następnie prowadzić cyklizację bez dostępu wody.

Alternatywnie cyklizację prowadzi się na drodze przemiany wolnych grup karboksylowych w grupy chloroacylowe, na przykład przez traktowanie trójchlorkiem lub pięciochlorkiem fosforu, a następnie poddanie otrzymanego chlorku kwasowego wewnętrznej reakcji Friedel-Crafts'a.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku do utleniania lub hydrolizy stosuje się związek o wzorze 11, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie a przykładami grupy V są grupy nitrylowe lub estrowe, które można hydrolizować do grupy karboksylowej, grupy alkilowej, ewentualnie podstawionej, na przykład grupy metylowej, hydroksymetylowej, chlorowcometylowej, na przykład chlorometylowej, bromometylowej, dwuchlorometylowej, trójchlorometylowej, grupy acylowej, na przykład formylowej lub acetylowej, grupy alkenylowej i aryloalkenylowej, na przykład winylowej, trójchlorometylowinylowej i styrylowej, to jest grupy dającej się utleniać lub hydrolizować na grupy karboksylowe. Przemiana grupy V w grupę COOH lub jej pochodną może być dokonywana dowolną znaną metodą.

W wyniku opisanych wyżej procesów według wynalazku otrzymuje się wolne kwasy o wzorze 1 lub ich pochodne. W zakres wynalazku wchodzi również dalsza obróbka produktu, ewentualnie po niezbędnym wyosobnieniu i oczyszczeniu, mająca na celu uwolnienia kwasu z tego produktu lub przeprowadzenie jednej pochodnej tego kwasu w inną pochodną. Do uwalniania kwasu lub przeprowadzania pewnych pochodnych tego kwasu w inne oraz do oczyszczania produktu stosuje się znane sposoby.

W zakres wynalazku wchodzi również wprowadzanie podstawników P, Q, R, T po utworzeniu jednego lub obu pierścieni o wzorze 2. Wprowadzenie tych podstawników może odbywać się dowolną znaną metodą. Jak wyżej wspomniano, w zakres wynalazku wchodzi również blokowanie lub chronienie miejsc lub grup, które mogłyby zostać uszkodzone podczas wprowadzania pierścienia lub pierścieni o wzorze 2. Do tego celu stosuje się na

przykład chroniące lub blokujące grupy aminowe, podstawione grupy aminowe, na przykład grupy acyloaminowe, dalej grupy karboksylowe, SO_3H , II-rzęd. — butylowe, cyjanowe lub nitrowe. Grupy te można usuwać po wprowadzeniu pierścienia lub pierścieni i pozostawiać pozycje niepodstawione, albo też podstawiać je następnie.

Funkcjonalne pochodne związków otrzymywanych sposobem według wynalazku obejmują sole, zwłaszcza rozpuszczalne w wodzie, estry i amidy o jednej lub kilku grupach funkcjonalnych kwasu karboksylowego.

Szczególnie korzystne są sole z fizjologicznie nieszkodliwymi kationami, na przykład sole amonowe, sole metali, takich jak metale alkaliczne, na przykład sole sodowe, potasowe i litowe, metali ziem alkalicznych, na przykład sole wapniowe i magnezowe, oraz sole z zasadami organicznymi, na przykład z aminami, takimi jak piperidyna, trójetanolamina i dwuetyloaminoetyloamina.

Przykładami estrów są proste estry alkilowe pochodzące od alkoholi zawierających do 10 atomów węgla, a przykładami amidów są amidy proste.

Sole, estry, amidy i inne funkcyjne pochodne związków wytwarzanych sposobem według wynalazku otrzymuje się konwencjonalnymi metodami.

Sole można między innymi wytwarzać wtedy, gdy wyosabnia się i oczyszcza związki w środowisku zasadowym. Alternatywnie można wytworzyć wolny kwas i przekształcić go w żadaną sól przez zobojętnianie odpowiednią zasadą, na przykład aminą lub alkaliem, na przykład wodorotlenkiem, węglanem lub kwaśnym węglanem metalu alkalicznego albo metalu ziem alkalicznych, korzystnie słabą zasadą lub alkaliem, na przykład węglanem lub kwaśnym węglanem sodowym. Jeżeli związek otrzymuje się w postaci soli, to sól tę można przeprowadzać w inną, żadaną sól, stosując reakcję podwójnej wymiany.

Estry otrzymuje się na przykład przez reakcję szczawianu dwualkilu z acylobenzenem o wzorze 4, lub poddając reakcji odpowiedni alkohol, siarczan alkilowy lub halogenek z wolnymi grupami karboksylowymi w związku otrzymanym sposobem według wynalazku. Alternatywnie, w celu wymiany jednej grupy estrowej na drugą stosuje się metodę transestryfikacji.

Amidy otrzymuje się łatwo, na przykład przez reakcję estru lub halogenku kwasowego z odpowiednim związkiem aminowym, na przykład z wodorotlenkiem amonu lub pierwszo — albo drugorzędową aminą, względnie z aminokwasem.

Związki o wzorze 9, w którym dwie lub więcej par sąsiednich symboli $G_1—G_6$ oznaczają grupy $-\text{COCH}_2\text{COCOR}''$ i $-\text{OM}$, otrzymuje się różnymi metodami. I tak na przykład acylobenzen o ogólnym wzorze 4, w którym B_1 , B_2 , B_3 i B_4 mają to samo znaczenie co podane dla P, Q, R i T, przy czym sąsiednie pary B_1 , B_2 , B_3 i B_4 oznaczają parę grup $-\text{COCH}_2$ i $-\text{OM}$, a M oznacza atom wodoru, kation metalu alkalicznego, grupę alkilową, taką jak niższa grupa alkilowa, na przykład metylowa, etylowa, propylowa lub pentylowa, kondensuje się ze związkiem o wzorze $R_5\text{CZ}—\text{CZR}_6$, w którym R_5 i R_6 są jednakowe lub różne i jeden z tych

symboli oznacza grupę wchodzącą w reakcję z wodorem grupy $-\text{CO}-\text{CH}_2$ acylobenzenu, a drugi oznacza grupę R'' o wyżej podanym znaczeniu i każdy z symboli Z oznacza tlen grupy karbonylowej, lub jeden oznacza grupę $(\text{Hal})_2$, w której

Hal oznacza atom chlorowca, a drugi oznacza karbonylowy atom tlenu. Grupami reagującymi z grupą o wzorze $-\text{CO}-\text{CH}_2$ są na przykład grupy alkoksylowe, aminowe, alkiloaminowe, podstawio-

10 ne grupy aminowe lub alkiloaminowe.

Grupy te obejmują również grupy dające się przekształcać w grupy OH. Jeżeli R_5 i/lub R_6 oznaczają grupę aminową lub podstawioną grupę aminową, wówczas atom azotu może być połączony z grupami E i F, w którym E i/lub F oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową, podstawioną lub niepodstawioną grupę aryłową, alkaryłową lub chlorowoaryłową. Jeżeli atom azotu połączony jest z jedną grupą E lub F, wówczas podstawnik ten może być połączony z atomem azotu przez atom siarki lub grupę $-\text{SO}-$ albo $-\text{SO}_2-$.

Przykładami związków nadających się do stosowania są związki o ogólnym wzorze $R_5\text{OOC}—\text{COOR}_6$, w którym R_5 oznacza grupę alkilową, na przykład metylową, etylową, propylową,

25 butylową lub pentylową, grupę alkaryłową, na przykład benzylową, albo grupę alkenylową, na przykład allylową, jak również związki o ogólnym wzorze $R_5\text{O}—\text{C}/\text{Hal}_2—\text{COOR}_6$, w którym R_5

30 i R_6 mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca, zwłaszcza chloru lub bromu. Korzystnymi związkami o wzorze ogólnym $R_5\text{CZ}—\text{CZR}_6$ są na przykład: szczawian dwuetylu, etoksydwuchlorooctan etylu, amid etylooksalilu, anilid etylo-okalilu oraz p-toluenosulfonamid etylooksalilu.

Kondensację acylobenzenu o wzorze 4 ze związkiem o wzorze $R_5\text{CZ}—\text{CZR}_6$ przeprowadza się przez zwykłe mieszanie reagentów i ogrzewanie w razie potrzeby do temperatury 25—150°C, a korzystnie 70—80°C. Jeżeli stosuje się estry kwasu szczawowego, wówczas reakcję prowadzi się korzystnie w obecności środka kondensującego, na przykład alkoholu metalu, takiego jak etanolan

40 sodu, albo wodoru sodowego, amidku sodowego lub sodu metalicznego. Czynniki kondensujące może być wytwarzany w środowisku reakcji, na przykład przez użycie etanolu jako środowiska reakcji i dodanie metalicznego sodu. Niekiedy sól metalu alkalicznego związku o wzorze 4, to znaczy w przypadku gdy M oznacza metal alkaliczny, może działać częściowo jako środek kondensujący. Jeżeli jako materiał wyjściowy stosuje się dwuchlorowcooctan, wówczas korzystnie jest prowadzić reakcję w obecności silnie rozdrobnionego katalizatora metalicznego, na przykład metalu

45 z grupy platyny.

W razie potrzeby reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, na przykład eteru dwuetylowego, dioksanu, etanolu, benzenu, toluenu, czterowodorofuranu lub ich mieszanin.

Reagenty stosuje się zasadniczo w ilościach stechiometrycznych, a w razie potrzeby jeden z reagentów w nadmiarze na przykład 100 — 300%.

65

Jeżeli stosuje się środek kondensujący, wówczas ilość jego wynosi korzystnie 200 — 750%, a związku 200 — 500% molarowych, w stosunku do acylobenzenu o wzorze 4.

Należy podkreślić, że reakcję kondensacji prowadzi się korzystnie w środowisku bezwodnym, to znaczy nie zawierającym wody i bez dostępu wilgoci podczas procesu.

Mieszanina reakcyjna zawiera zwykle żądany związek wyjściowy lub jego prekursor, aczkolwiek w pewnych przypadkach cyklizacja produktu do związku o wzorze 1 lub jego soli albo pochodnej zachodzi samorzutnie. Cyklizację związków wyjściowych można przeprowadzić in situ przez zakwaszenie mieszaniny reakcyjnej. Zazwyczaj korzystniej jest jednak wyosobniać związek wyjściowy z mieszaniny poreakcyjnej i cyklizować go w obecności środka cyklizującego, ewentualnie w obecności małej ilości wody, jak opisano wyżej. Związek ten wyosobnia się z surowej mieszaniny poreakcyjnej w znany sposób. Można na przykład traktować mieszaninę reakcyjną w celu wytrącenia produktu pośredniego, o ile nie został on już wytrącony dzięki zastosowaniu eteru jako środowiska reakcji. Wytrącony osad przemywa się eterem, rozpuszcza w wodzie i zakwasza. Powstaje związek wyjściowy, który zwykle oddziela się przez odsączenie lub odwirowanie albo ekstrakcję odpowiednim rozpuszczalnikiem, na przykład chloroformem lub octanem etylu i odparowanie rozpuszczalnika. Można też pominąć etap strącania eterem, zakwaszyć mieszaninę poreakcyjną i ekstrahować produkt rozpuszczalnikiem.

Związki wyjściowe do cyklizacji można też wytwarzać przez reakcję acylobenzenu o wzorze 4, w którym M oznacza atom wodoru lub kation metalu alkalicznego, ze związkiem dwukarbonylowym o wzorze R_3COCOR_4 , w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie wyłączając przypadek, gdy jeden z tych symboli lub oba symbole oznaczają atomy chlorowca. Odpowiednimi związkami dwukarbonylowymi są na przykład związki takie jak chlorek oksalilu i związki, w których R_3 oznacza atom chloru lub bromu, a R_4 oznacza grupę OH, grupę alkoksylową, na przykład metoksylową lub etoksylową, grupę NH_2 , grupę fenyloaminową lub p-toluenosulfonyloaminową. Przy użyciu tych związków chlorowcowych reakcję prowadzi się w sposób podobny do opisanego w odniesieniu do innych związków o wzorze $R_3CZ - CZR_4$, przy czym zamiast środka kondensującego stosuje się środek wiążący kwas, a jako środowisko, korzystnie stosuje się bezwodny rozpuszczalnik organiczny. Jako środki wiążące kwas stosuje się alkalia, na przykład węglan sodowy lub potasowy, alkoholany metalu alkalicznego, na przykład alkoholany sodu, a także aminy organiczne, na przykład pirydynę lub trójetyloaminę. Środek wiążący kwas stosuje się w ilości co najmniej stechiometrycznie obliczonej dla związania całej ilości chlorowca w związku dwukarbonylowym. Niekiedy korzystnie jest stosować środek wiążący kwas w nadmiarze, przy czym można go dodawać do mieszaniny reakcyjnej porcjami w ciągu pewnego okresu czasu.

Środek wiążący kwas może także stanowić środowisko reakcji. Mieszanina poreakcyjna zwykle zawiera produkt pośredni o wzorze 5 lub prekursor albo pochodną związku o wzorze 5, w którym B_1, B_2, B_3, B_4 i R" mają wyżej podane znaczenie. W pewnych przypadkach przemiana tego związku na związek o wzorze 4 zachodzi samorzutnie. Przemianę tę można również spowodować w środowisku reakcji przez dodanie alkali i ogrzanie. Jednakże zwykle korzystnie jest wyosobniać pośredni produkt i po ewentualnym oczyszczeniu poddać przemianie w oddzielnej fazie procesu. Wyosobnianie i oczyszczanie tego produktu pośredniego odbywa się znanymi sposobami.

Przekształcanie pośredniego produktu można przeprowadzać przez ogrzewanie surowego lub oczyszczonego produktu, otrzymanego w środowisku niekwaśnym i korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku, na przykład w benzenie, dioksanie, anizolu itp. W celu utrzymania środowiska niekwaśnego można dodać do mieszaniny nieco zasady, na przykład pirydyny lub wodorotlenku potasu, albo alkali, na przykład węglanu sodowego lub potasowego, wodorunku sodowego, alkoholanu, na przykład metanolanu sodowego lub metalicznego sodu. W razie potrzeby można przeprowadzić omawiane przekształcenie pod wpływem ciepła, na przykład ogrzewając mieszaninę reakcyjną do temperatury $100^\circ C$, na przykład na łaźni wodnej, lub w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Korzystnie jest przeprowadzać to przekształcenie w środowisku bezwodnym, ilość dodanych alkali wynosi 100—1000% molarowych w odniesieniu do produktu pośredniego, który poddaje się przekształceniu, przy czym środek alkaliczny dodaje się w jednej porcji lub w kilku porcjach w ciągu pewnego okresu czasu.

Związki wyjściowe do cyklizacji otrzymuje się również przez reakcję odpowiednio podstawionego kwasu salicylowego lub jego estru ze związkiem o wzorze $CH_3 - COCOOR_3$, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład w etanolu, anizolu, benzenie lub dioksanie, przy użyciu środka kondensującego, takiego jak alkoholany metalu alkalicznego, na przykład etanolan sodu, amidku sodowego, wodorunku sodowego lub metalicznego sodu.

Związek o wzorze 9, w którym dwie lub więcej par sąsiadujących ze sobą podstawników G_1, G_2 oznaczają -H i grupę $-O-C(COOH)=CH-COOH$, wytwarza się przez reakcję fenolu o wzorze 6, w którym B_1^x, B_2^x, B_3^x i B_4^x mają wyżej podane znaczenie dla B_1, B_2, B_3 i B_4 a M^1 oznacza atom wodoru lub kation metalu alkalicznego, z kwasem acetylenodwukarbonylowym lub jego estrem, w środowisku alkalicznym i przez hydrolizę otrzymując żądany związek wyjściowy. W reakcji tej można stosować estry kwasu acetylenodwukarbonylowego pochodne alkoholi o 1 — 10 atomach węgla, ale ponieważ grupa esterowa ma być usunięta, korzystnie jest stosować estry niższych alkoholi, na przykład metylowego, etylowego, propylowego lub butylowego.

Wskazane jest, aby obie grupy karboksylowe w kwasie były zestryfikowane. Ester i fenol poddaje się reakcji korzystnie w stosunku w przybliżeniu stechiometrycznym, w środowisku alkalicznym zawierającym zasadę organiczną, na przykład wodorotlenek benzylotrójmetylamoniowy lub wodorotlenek metalu alkalicznego. Korzystnie jest jednak, jeżeli alkalia stosuje się w postaci soli metalu alkalicznego, zwłaszcza soli sodowej, fenolu poddanego reakcji, przy czym przy ustalaniu ilości fenolu w mieszaninie reakcyjnej uwzględnić się całkowitą ilość fenolu w soli.

Fenolan metalu alkalicznego można korzystnie wytwarzać w środowisku reakcji, przez dodanie metalicznego sodu. Uważa się, że alkalia działają katalitycznie i można stosować je w ilości mniejszej niż 100% w stosunku do fenolu, ale stwierdzono, że korzystnie jest stosować nadmiar alkali 5 — 20% a zwłaszcza 10% molowych. Reakcję tę zwłaszcza przy użyciu fenolanu metalu alkalicznego wytwarzanego w środowisku reakcji, korzystnie jest prowadzić w środowisku zasadniczo bezwodnym, w rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku. Odpowiednimi rozpuszczalnikami lub rozcieńczalnikami są na przykład: reagent fenylowy stosowany w nadmiarze, eter dwufenylowy, dioksan i anizol, gdyż umożliwiają prowadzenie reakcji w temperaturze podwyższonej, pod ciśnieniem atmosferycznym. Zwykle korzystnie jest prowadzić proces w temperaturze 50 — 100°C.

Zamiast estru acetylenodwukarboksylowego można do wytwarzania związków do cyklizacji stosować ester kwasu monochlorowcofumarowego lub jego prekursor, mianowicie estry kwasów o ogólnym wzorze 7, w którym R_6 oznacza atom chlorowca, zaś R_7 oznacza wodór gdy R_6 i R_7 tworzą razem wiązanie pomiędzy atomami węgla, albo też dwa z podstawników R_6 , R_7 , R_8 i R_9 oznaczają atomy chlorowca, a inne dwa oznaczają atom wodoru.

W tym przypadku reakcja nie jest reakcją adycji lecz procesem kondensacji, podczas której z fenolu i estru kwasu chlorowcofumarowego tworzy się kwas chlorowcowodorowy. Ponieważ kwas trzeba usunąć z układu, reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas, użytego w ilości dostatecznej do związania całej ilości powstającego kwasu. Określenie „środek wiążący kwas” oznacza zarówno zwykłe środki wiążące kwas, takie jak pirydyna i trójetyloamina, jak też i substancje, które eliminują na przykład najpierw wodór z fenolu, tworząc fenolan, a następnie są wypierane z fenolanu, tworząc sól z chlorowcem z estru kwasu chlorowcofumarowego. Poza stosowaniem odmiennego reagentu estrowego i poza stosowaniem środka wiążącego kwas, proces ten prowadzi się podobnie jak w przypadku stosowania estru kwasu acetylenodwukarboksylowego. Ponieważ środek wiążący kwas jest zwykle silnie zasadowy, przeto ogólnie biorąc nie ma potrzeby dodawanie do mieszaniny reakcyjnej oddzielnie środka silnie zasadowego.

Jak wyżej wspomniano, można też stosować związki wyjściowe, które w warunkach reakcji z fenolem dają żądane estry kwasu dwuchloro-

wcobursztynowego. W przypadku stosowania tego rodzaju prekursorów może zajść konieczność dodania dodatkowo alkali, w celu zapewnienia wytworzenia żadanego estru kwasu chlorowcofumarowego. Jako alkaliczny dodatek może służyć nadmiar środka wiążącego kwas.

Produkty omówionych reakcji zazwyczaj zawierają związki wyjściowe do cyklizacji w postaci estrów, z których związki wyjściowe otrzymuje się przez zakwaszenie mieszaniny reakcyjnej, hydrolizę estrów przez ogrzewanie do wrzenia z alkalią i zakwaszenie w celu uwolnienia kwasu, usunięcie organicznego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, jeżeli był on użyty, oraz ekstrahowanie wodnego roztworu, na przykład eterem, który następnie odparowuje się. Ekstrahowanie kwasu przeprowadza się przed lub po hydrolizie estru. W razie potrzeby produkt oczyszcza się dalej, na przykład przez ekstrahowanie eterowego roztworu roztworem kwaśnego węglanu sodowego i następnie strącanie kwasu przez dodanie rozcieńczonego kwasu siarkowego.

Związki wyjściowe do odwodornienia otrzymuje się przez cyklizację związku o wzorze 8.

Związki o wzorze 8 mogą być cyklizowane przez traktowanie ich alkalią lub organiczną zasadą w obojętnym rozpuszczalniku, przy czym otrzymuje się związek 2-karboksychromanonowy, który następnie przekształca się w związek 2-karboksychromanonowy na drodze odwodornienia przez ogrzewanie z dwutlenkiem selenu lub innym odpowiednim środkiem odwodorniającym, na przykład czernią platynową w obojętnym rozpuszczalniku, jak to szczegółowo opisano poniżej.

Odwodornienie przeprowadza się także na przykład przy użyciu dwutlenku selenu, czerni paladowej lub chloranilu. Ewentualnie można odwodorniać przez bromowanie i odszczepianie bromowodoru. Na przykład można bromować związek chromanonowy za pomocą imidu kwasu N-bromobursztynowego w obojętnym rozpuszczalniku lub przez traktowanie nadbromkiem pirydynowym w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak chloroform, w obecności wolnego katalizatora rodnikowego, na przykład nadtlenu benzoilu. Otrzymaną pochodną, podstawioną bromem w pozycji 3, można następnie poddawać reakcji odszczepiania bromowodoru. Równoczesną cyklizację i utlenianie na żądany związek 2-karboksychromanonowy osiąga się przez dodanie w fazie procesu cyklizacji odpowiedniego utleniacza, na przykład dwutlenku selenu w obojętnym rozpuszczalniku, stosując wodorotlenek benzylotrójmetylamoniowy jako zasadę powodującą cyklizację.

Związek o wzorze 8 wytwarza się przez reakcję acylobenzenu o wzorze 4, w którym M oznacza atom wodoru lub kation metalu alkalicznego, z kwasem glioksalowym lub jego estrem, w obecności zasady, na przykład wodnego roztworu wodorotlenku sodowego lub kwasu mineralnego. Dodatek rozpuszczalnika mieszanego się z wodą, na przykład alkoholu, ułatwia przebieg reakcji.

Alternatywnie, fenol o wzorze 6, w którym B_1^x , B_2^x , B_3^x i B_4^x mają wyżej podane znaczenie, a M¹ oznacza atom wodoru, ogrzewa się na przy-

kład do temperatury 25 — 150°C, z bezwodnikiem maleinowym w rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku, takim jak nitrobenzen lub dwusiarczek węgla, w obecności kwasu Lewisa, na przykład tróchlororku glinowego, w nadmiarze.

Wytworzony związek kompleksowy rozkłada się rozcieńczonym kwasem mineralnym, na przykład kwasem solnym i usuwa rozpuszczalnik, na przykład przez destylację. Pozostałość zawiera związek o wzorze 8, w którym R" oznacza grupę -OH, przy czym związek ten można wyosabniać i oczyszczać stosując znane metody, na przykład przez rekrytalizację. Jednakże, jak to omówiono niżej, w wyniku tej reakcji można również otrzymać bezpośrednio 2-karboksychromanon bez wyosabniania produktu pośredniego.

Związki wyjściowe do wariantu utleniania lub hydrolizy wytwarza się różnymi metodami, z których wiele stanowi metody bardzo podobne do metod cyklizacji i odwodornienia.

Związki wyjściowe dla wariantu utleniania lub hydrolizy można też wytwarzać innymi metodami. Tak na przykład związek 2-formylowy można wytwarzać przez reakcję acylobenzenu o wzorze 4 z podstawionym kwasem octowym lub jego estrem o wzorze $R_2O/\text{CH}-\text{COOR}_2$, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, na przykład z dwuetoksyoctanem etylu. W tym przypadku, jako produkt pośredni powstaje związek acetylowy, który można hydrolizować na przykład rozcieńczonym kwasem mineralnym, w celu otrzymania żądanej grupy -CHO. Inne sposoby polegają na przykład na kondensacji dwuketonu z odpowiednią enaminą, na przegrupowaniu kumaryny w obecności alkoholowego roztworu kwasu chlorowodorowego lub na kondensacji acylooctanu alkilu z odpowiednim fenolem lub rezorcyną, ewentualnie w obecności środka odwadniającego, na przykład pięciotlenku fosforu.

Poza bezpośrednim przekształcaniem związku wyjściowego dla wariantu utleniania lub hydrolizy w żądany związek o wzorze 1 można przekształcać grupę V w znany sposób, wymieniając jeden podstawnik na inny, bardziej pożądaną. Tak na przykład związek, w którym V oznacza grupę metylową, również jest produktem pośrednim przy wytwarzaniu wielu innych pochodnych dających się utleniać. Mianowicie grupę metylową można przekształcać w odpowiedni związek 2-chlorowcometylowy, na przykład przez reakcję z chlorowodorem i dwutlenkiem manganu we wrzącym kwasie octowym można wytwarzać związek z grupą 2-chlorometylową, a przez reakcję z bromem w kwasie octowym — związek z grupą 2-bromometylową. Związek 2-chlorowcometylowy można utleniać na odpowiadający mu kwas 2-karboksylowy, na przykład stosując trójtlenek w obecności kwasu octowego.

Związek 2-metylowy można także poddawać reakcji z p-nitrozodwumetyloaniliną i hydrolizować produkt tej reakcji rozcieńczonym kwasem mineralnym, otrzymując odpowiedni związek 2-formylowy, który można utleniać na odpowiadający mu kwas 2-karboksylowy, stosując na przykład trójtlenek chromu.

Przez kondensację związku 2-metylowego z aldehydem benzoesowym w obecności katalizatora kondensacji otrzymuje się związek 2-styrylowy, który można utleniać, na przykład nadmanganianem potasowym, na odpowiadający mu kwas 2-karboksylowy.

Związek 2-formylowy może też być produktem wyjściowym do wytwarzania związku 2-cyjanowego. Na przykład związek 2-formylowy można poddawać reakcji z hydroksylaminą, otrzymując związek 2-oksyliminowy, który po odwodnieniu daje związek 2-cyjanowy, a ten w wyniku hydrolizy w kwaśnym środowisku daje kwas 2-karboksylowy lub jego amid.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku powstrzymują wyzwalanie i/lub działanie toksycznych produktów, które powstają z połączenia pewnych rodzajów przeciwciała i właściwego antygeny, na przykład z połączenia reaginowego z właściwym antygenem. Doświadczenia przeprowadzone z ludźmi wykazały, że podawanie związków wytwarzanych sposobem według wynalazku powoduje wyraźne zahamowanie subiektywnych i obiektywnych zmian, wywoływanych przez wdychanie właściwego antygeny przez uczulone osoby. Tak na przykład związki wytwarzane sposobem według wynalazku są cennym środkiem przy leczeniu tak zwanej „zewnętrznej” astmy alergicznej. Stwierdzono również, że związki te są przydatne przy leczeniu tak zwanej „wewnętrznej” astmy, w przypadku której nie można wykazać wrażliwości na zewnętrzne przeciwciała.

W testach in vitro związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazały właściwość zmniejszania wyzwalania substancji farmaceutycznie aktywnych z ludzkiej czułej tkanki płucnej, po poddaniu działaniu określonym antygenem stosuje się odmianę techniki in vitro według H. O. Schild, J. Physiol, Tom 150/1960/ str. 546—564.

Związki te są również pożyteczne przy leczeniu innych schorzeń wywoływanych przeciwciałami, na przykład gorączki siennej, pokrzywki i schorzeń samouodpornieniowych.

Wynalazek umożliwia więc wytwarzanie preparatów leczniczych, które zawierają benzodwupiron o ogólnym wzorze 1 lub jego pochodną, korzystnie w postaci soli, razem z dopuszczalnym w lecznictwie nośnikiem lub rozcieńczalnikiem. Rodzaj czynnego związku i nośnika czy rozpuszczalnika zależy oczywiście od sposobu, w jaki dany preparat ma być podawany, a mianowicie doustnie, przez wdychanie, pozajelitowo lub miejscowo. Preparaty te wytwarza się w znany sposób, przy użyciu składników zwykle stosowanych do tego celu. Można na przykład wytwarzać preparaty w postaci wodnych roztworów lub zawiesin, proszków, tabletek, kremów, płynów do zmywania lub syropów.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku nadają się szczególnie do wdychania, zwłaszcza przy leczeniu alergicznej astmy. Do tego celu korzystnie stosuje się związki w postaci soli sodowej, rozpuszczone w wodzie lub jako zawiesinę wodną, przy czym rozpyla się je za pomocą roz-

pylacza lub jako aerozole, za pomocą rozpylaczy ciśnieniowych. W drugim z tych przypadków związek czynny stosuje się w postaci roztworu lub zawiesiny w ciekłym czynniku nośnym. Jeżeli związek ten nie rozpuszcza się w czynniku nośnym, wówczas korzystnie stosuje się dodatek środka powierzchniowo czynnego, ułatwiającego wytwarzanie zawiesiny. Do tego celu stosuje się znane środki powierzchniowo czynne, na przykład niejonowe, ale korzystniej jest stosować anionowe środki, takie jak sulfobursztyniany dwualkilowe lub alkilobenzenosulfoniany. Stosowanie takich środków powierzchniowo czynnych oraz korzyści, jakie osiąga się przy ich stosowaniu opisano dokładniej w brytyjskim opisie patentowym nr 1063512.

Preparaty zawierające związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być również podawane w postaci proszków za pomocą przyrządów do wdmuchiwania, na przykład za pomocą przyrządu opisanego w francuskim opisie patentowym nr 1471722. W celu polepszenia właściwości proszku korzystnie jest niekiedy zmienić właściwości powierzchni cząstek proszku, na przykład pokrywając te cząstki dopuszczalnym w lecznictwie materiałem, takim jak stearynian sodu. Poza tym proszki o drobnych cząstkach można mieszać z rozcieńczalnikami o cząstkach grubszych, na przykład z laktozą.

Aczkolwiek powyżej omówiono podawanie preparatów przez wdychanie jako podawanie doustne, to jednak niekiedy korzystnie jest te środki podawać drogą wdychania przez nos. W związku z tym określenie „wdychanie” oznacza tu zarówno wdychanie przez usta jak i przez nos.

Preparaty zawierające związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być również podawane w postaci tabletek, syropów itp., jako zastrzyki podskórne lub domięśniowe, a także miejscowo, na przykład w postaci kremów, płynów do zmywania lub past.

Oprócz związków otrzymywanych sposobem według wynalazku i składników niezbędnych do nadania preparatowi właściwej postaci, preparaty te mogą też zawierać i inne składniki czynne. Na przykład preparaty do wdychania zawierają korzystnie dowolny środek powodujący rozszerzenie oskrzeli, na przykład izoprenalinę, adrenalinę, orciprenalinę, izoetarinę lub ich pochodne, a zwłaszcza sole. Najkorzystniej jest stosować dodatek siarczanu izoprenaliny. Ilość dodawanego środka rozszerzającego oskrzela waha się w szerokich granicach, między innymi w zależności od rodzaju i aktywności tego środka oraz związku o wzorze 1, znajdującego się w preparacie. Korzystnie jest stosować mniej niż 50% wagowych dodatkowego środka, a doświadczenia wykazały, że dobre wyniki uzyskuje się wówczas, gdy zawartość środka rozszerzającego oskrzela wynosi 0,1 — 10% wagowych związku otrzymanego sposobem według wynalazku.

Jak wyżej wspomniano, związki wytwarzane sposobem według wynalazku przeciwdziałają skutkom reakcji przeciwciał i nadają się zwłaszcza do zapobiegania schorzeniom alergicznym przenoszonym

nym przez powietrze. Leczenie polega na podawaniu wybraną metodą skutecznej dawki związku do miejsca, w którym działa przeciwciało, przy czym zabieg ten może być powtarzany w regularnych odstępach czasu, a wielkość dawki i częstość podawania zależą od wielu czynników i nie można ustalić ogólnie wielkości dawki i sposobu podawania. Jako wskazówkę ogólną można jednak przyjąć, że przy leczeniu pacjentów cierpiących na ostrą astmę alergiczną dobre wyniki uzyskuje się przy podawaniu przez wdychanie związków o wzorze 1 w dawkach 0,1—50 mb. Przy podawaniu doustnym można stosować większe dawki.

Niżej podane przykłady ilustrują sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 4,10-dwuketo-5-metoksy-2,8-dwukarboksy-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4'-b']-dwupiran o wzorze 14.

a) jednowodzian 4,10-dwuketo-5-metoksy-2,8-dwukarboksy-4H, 10H-benzo-[2,1-b:3,4-b']-dwupiranu.

Do roztworu etanolanu sodu w etanolu, wytworzonego z 3,04 części sodu i 40 części etanolu, dodaje się mieszając zawieszinę 3,7 części 2,4-dwuacetylo-5-metoksyrezorcyny i 12,95 części szczawianu dwuetylu w 20 częściach etanolu i 50 częściach eteru dwuetylowego. Mieszaninę tę miesza się i utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, a następnie dodaje eteru dwuetylowego i wody, oddziela warstwę wodną i zakwasza ją rozcieńczonym kwasem solnym.

Wodny roztwór ekstrahuje się octanem etylu, suszy wciąg nad siarczanem sodowym, odsąca i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując brązowy olej. Olej ten rozpuszcza się we wrzącym etanolu, dodaje 0,5 części stężonego kwasu solnego, ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut i oddęstylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik. Pozostały olej o barwie brązowej rozciera się z eterem, otrzymując ciało stałe, które, jak wykazuje badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej, jest mieszaniną kwasu i estru. Produkt ten ogrzewa się w wodnym roztworze kwaśnego węglanu sodowego aż do rozpuszczenia, po czym roztwór chłodzi się i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym otrzymując 0,96 części jednowodzianu 4,10-dwuketo-5-metoksy-2,8-dwukarboksy-4H, 10H-benzo-[benzo-[2,1-b:3,4-b']-dwupiranu w postaci ciała stałego o barwie białobrazowej i o temperaturze topnienia 262 — 263°C. Analiza. W produkcie stwierdzono: 51,7% C i 3,02% H. Wzorowi $C_{15}H_8O_8 \cdot H_2O$ odpowiada: 51,5% C i 2,86% H.

b) Sól dwusodowa 4,10-dwuketo-5-metoksy-2,8-dwukarboksy-4H, 10H-benzo-[1,2 — b:3,4 — b']-dwupiranu. Roztwór 0,83 części jednowodzianu 4,10-dwuketo-5-metoksy-2,8-dwukarboksy-4H, 10H — benzo — [1,2 — b:3,4 — b']-dwupiranu i 0,4 części kwaśnego węglanu sodowego w 50 częściach wody suszy się przez wymrażanie, otrzymując 0,83

części soli dwusodowej 4,10-dwuketo-5-metoksy-2,8-dwukarboksy-4H, 10H — benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiranu, w postaci ciała stałego o barwie jasno-żółtej.

Przykład II. 4,10-dwuketo-2,8-dwukarboksy-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2 — b:3,4 — b']-dwupiran.

a) Jednowodzian 4,10-dwuketo-2,8-dwukarboksy-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2 — b:3,4 — b']-dwupiranu. Roztwór 0,55 części jednowodzianu 4,10-dwuketo-2,8-dwukarboksy-5-metoksy-4H, 10H-benzo-[1,2 — b:3,4 — b']-dwupiranu, wytworzonego w sposób opisany w przykładzie I, w mieszaninie 7 części kompleksu bromowodoru i kwasu octowego (45% wagowo-objętościowych) z 7 częściami lodowatego kwasu octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1½ godziny, przy czym z mieszaniny reakcyjnej wydziela się ciało stałe. Mieszaninę tę wlewa się do 200 części wody, odsąca osad, rozpuszcza go w wodnym roztworze kwaśnego węglanu sodowego, dodaje węgla aktywowanego i przesącza. Po zakwaszeniu przesącza rozcieńczonym kwasem solnym otrzymuje się 0,3 części jednowodzianu 4,10-dwuketo-2,8-dwukarboksy-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2 — b:3,4 — b']-dwupiranu w postaci różowego ciała stałego o temperaturze topnienia 300 — 302°C. Analiza. Produkt zawiera: 49,6% C i 2,14% H.

Wzorowi $C_{14}H_6O_9 \cdot H_2O$ odpowiada: 50,01% C i 2,4% H.

b) Sól dwusodowa 4,10-dwuketo-2,8-dwukarboksy-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2 — b:3,4 — b']-dwupiranu. Roztwór 0,238 części jednowodzianu, 4,10-dwuketo-2,8-dwukarboksy-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2 — b:3,4 — b']-dwupiranu i 0,113 części kwaśnego węglanu sodowego w 30 częściach wody wymraża się do sucha, otrzymując 0,23 części soli dwusodowej 4,10-dwuketo-2,8-dwukarboksy-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2 — b:3,4 — b']-dwupiranu w postaci ciała stałego o barwie płowóżółtej.

Przykład III. Postępuje się w sposób podany w przykładzie I, lecz stosuje się różne związki wyjściowe, oznaczone w tablicy 1 literą A.

Tablica 1

1	Nazwa związku	Tempera- tura to- pnienia °C	Wynik analizy		
			% C	% H	% inne
1	2	3	4	5	6
A.	4,6-dwuacetylorezorcyna	225 — 226	60,34	3,85	11,93 Na
B.1.	28-dwuetoksykarbonylo- 4,6-dwuketo-4H,6H-benzo- -[1,2—b : 5,4—b']-dwupiran				
2.	Sól dwusodowa 2,8-dwu- karboksy-4,6-dwuketo-4H, 6 H-benzo-[1,2—b : 5,4—b']- -dwupiranu				
A.	4,6-dwuacetylo-5-metoksy- rezorcyna	227 — 228	59,0	4,20	
B.3.	2,8-dwuetoksykarbonylo-4,6- -dwuketo-5-metoksy-4H,6H- -benzo-[1,2—b : 5,4—b']- -dwupiran				
4.	Sól dwusodowa 2,8-dwukar- boksy-4,6-dwuketo-5-meto- ksy-4H,6H-benzo-[1,2—b : : 5,4—b']-dwupiranu				
A.	4,6-dwuacetylo-2-metylore- zorcyna	133 — 134	62,8	5,77	
B.5.	Półwodzian 2,8-dwukarbo- ksy-4,6-dwuketo-10-metylo- -4H,6H-benzo-[1,2—b : 5,4— b']-dwupiranu	293 — 294	55,78	2,51	
6	Sól dwusodowa 2,8-dwu- karboksy-4,6-dwuketo-10- metylo-4H,6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b']-dwupiranu				

1	2	3	4	5	6
A.	4,6-dwuacetylo-2-etylore-zorcyna				
B.7.	2,8-dwuetoksykarbonylo-4,6-dwuketo-10-etylo-4H,6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b']-dwupiran	189 — 191	61,9	4,98	
8.	Półwodzian 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-etylo-4H,6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b']-dwupiranu	315	57,2	2,95	
9.	Sól dwusodowa 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-etylo-4H,6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b']-dwupiranu				
A.	4,6-dwuacetylo-2-propylo-rezorcyna				
B.10.	2,8-dwuetoksykarbonylo-4,6-dwuketo-10-propylo-4H,6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b']-dwupiran	154 — 156	62,3	4,89	
11.	Półwodzian 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-propylo-4H,6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b']-dwupiranu	310 — 311	58,0	3,33	
B.12.	Sól dwusodowa 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-propylo-4H,6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b']-dwupiranu				
A.	4,6-dwuacetylo-2-nitrorezorcyna				
B.13.	2,8-dwuetoksykarbonylo-4,6-dwuketo-10-nitro-4H,6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b']-dwupiran	215	53,9	3,14	3,36 N
14.	Dwuwodzian 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-nitro-4H,6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b']-dwupiranu	225 — 227	44,1	2,31	3,5 N
15.	Sól dwusodowa 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-nitro-4H,6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b']-dwupiranu	150 — 151	59,5	5,3	
A.	4,6-dwuacetylo-2-hydroksymetylorezorcyna przez 4,6-dwuacetylo-2-etoksymetylo-rezorcynę	162 — 164	62,2	6,42	
B.16.	2,8-dwuetoksykarbonylo-4,6-dwuketo-10-etoksymetylo-4H,6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b']-dwupiran	171 — 173	60,0	4,9	
17.	Sól dwusodowa 2,8-dwukarboksy 4,6-dwuketo-10-etoksymetylo-4H,6H-benzo-1,2—b : 5,4—b']-dwupiran				

1	2	3	4	5	6
A.	4,6-dwuacetylo-2-bromorezorcyna				
B.18.	10-bromo-2,8-dwuetoksykarbonylo-dwuketo-4H,6H-benzo-[1,2-b : 5,4-b']-dwupiran	226 — 228	49,5	2,88	
	Sól dwusodowa 10-bromo-2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-4H,6H-benzo-[1,2-b : 5,4-b']-dwupiranu				
A.	2,4-dwuacetylorezorcyna				
B.20.	2,8-dwuetoksykarbonylo-4,10-dwuketo-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiran	183 — 184	60,79	3,74	
21.	Sól dwusodowa 2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,3-b']-dwupiran		44,6	2,09	
A.	2,4-dwuacetylo-5-etoksyrezorcyna				
B.22.	Półwodzian 2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-etoksy-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiranu	275,7	54,8	3,11	
B.23.	Sól dwusodowa 2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-etoksy-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiranu				
A.	2,4-dwuacetylo-5-metylorezorcyna				
B.24.	Półtorawodzian 2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-metylo-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiran	287	52,22	3,02	
25.	Sól dwusodowa 2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-metylo-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiran				
A.	5-benzyloksi-2,4-dwuacetylorezorcyna				
B.26.	5-benzyloksi-2,8-dwuetoksykarbonylo-4,10-dwuketo-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiran	210 — 212	64,8	4,21	
27.	Półtorawodzian 5-benzyloksi-2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiranu	272 — 275	57,6	3,42	
28.	Sól dwusodowa 5-benzyloksi-2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiranu				
A.	2,4-dwuacetylo-6-etylorezorcyna				

1	2	3	4	5	6
B.29.	Jednowodzian 2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-6-etylo-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiranu	282	55,6	3,23	
30.	Sól dwusodowa 2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-6-etylo-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiranu				
A.	6-chloro-2,4-dwuacetylorezorcyna	131 — 133	52,1	3,8	15,7 Cl
B.31.	Jednowodzian 6-chloro-2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiranu	236 — 237	47,1	1,62	
32.	Sól dwusodowa 6-chloro-2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiranu				
A.	5-alliloksy-2,4-dwuacetylozezorcyna	111 — 112	63,0	5,51	
B.33.	Półwodzian 5-alliloksy-2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiranu	250 — 253	55,8	3,02	
B.34	Sól dwusodowa 5-alliloksy-2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiranu				
A.	6-allilo, 2,4-dwuacetylo-5-metoksyzezorcyna	84,5	63,9	6,18	
B.35	Jednowodzian 6-allilo-2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-metoksy-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiranu	253 — 259	55,9	3,32	
36.	Sól dwusodowa 6-allilo-2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-metoksy-4H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b']-dwupiranu				
A.	6,8-dwuacetylo-5,7-dwuhydroksy-4-metylokumaryna				
B.37.	Trójwodzian 6,10-dwukarboksy-4-metylo-2,8,12-trójketo-2H,8H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b' : 5,6-b'']-trójpiranu	263 — 267	49,5	2,96	
38.	Sól dwusodowa 6,10-dwukarboksy-4-metylo-2,8,12-trójketo-2H,8H,10H-benzo-[1,2-b : 3,4-b' : 5,6-b'']-trójpiranu o wzorze 18				
A.	5,7-dwuacetylo-4,6-dwuhydroksy-dwuwodorobenzo (b)-furan				
B.39.	Dwuwodzian 5,9-dwukarboksy-7,11-dwuketo-7H,11H-dwuwodorobenzo-(b)-furano-[4,5-b : 6,7-b']-dwupiranu	294 — 296	51,0	3,28	

1	2	3	4	5	6
40.	Sól dwusodowa 5,9-dwu- karboksy-7,11-dwuketo-7H, 11H-dwuodorobenzo-(b)- -furano-[4,5-b : 6,7-b']- -dwupiranu				

Przykład IV. 4,10-dwuketo-5-metylo-2,8-dwu-
karboksy-4H, 10H-benzo-[1,2 — b : 3,4 — b']-dwu-
piran.

Do roztworu 3,1 części bezwodnej orcyny w 50
częściach bezwodnego dioksanu dodaje się 0,23
części sodu i mieszaninę ogrzewa aż do rozpu-
szczenia sodu. Następnie do roztworu wkrapla się
mieszając roztwór 7,5 części estru dwumetylowego
kwasu acetylenodwukarboksylowego w 20 czę-
ściach bezwodnego dioksanu. Po wymieszaniu
i ogrzaniu na łaźni wodnej w ciągu 15 minut, mie-
szaninę chłodzi się i zakwasza 9 częściami roz-
tworu kwasu siarkowego o stężeniu 10% wagowo/
objętościowych, a następnie dodaje się 25 części
roztworu wodorotlenku sodowego o stężeniu 25%
wagowo/objętościowych i ogrzewa w ciągu 1 go-
dziny na łaźni wodnej. Po ochłodzeniu mieszaninę
zakwasza się roztworem kwasu siarkowego o stę-
żeniu 10% wagowo/objętościowych i oddestylowu-
je dioksan. Pozostałość ekstrahuje się eterem
i z wyciągu oddestylowuje eter, otrzymując żółte
ciało stałe. Po przekrystalizowaniu tego produktu
z wody otrzymuje się 1,0 część eteru dwu-/trans-
1,2-dwukarboksywinyloвого/-orcyny o tempera-
turze topnienia 260—261°C.

Analiza. W produkcie stwierdzono: 50,92% C i 3,59%
H. Wzorowi $C_{15}H_{12}O_{10}$ odpowiada: 51,5% C i 3,41% H.

Tożsamość związku potwierdza analiza magnety-
cznego rezonansu jądrowego.

Mieszaninę 0,5 części tego produktu i 15 części
kwasu polifosforowego miesza się i ogrzewa
w temperaturze 110—120°C w ciągu 3 godzin, a na-
stępnie chłodzi i rozcieńcza wodą z lodem. Ciecz
oddziela się przez dekantację, osad odsącza, prze-
mywa wodą i suszy w suszarce, otrzymując 0,3
części półtorawodzianu 4,10-dwuketo-5-metylo-2,8-
-dwukarboksy-4H, 10H-benzo-[1,2 — b : 3,4 — b']-
-dwupiranu. Produkt topnienia w temperaturze
285—286°C z objawami rozkładu.

Analiza. W produkcie stwierdzono: 52,22% C
i 3,02% H.

Wzorowi $C_{15}H_8O_8 \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$ odpowiada: 42,49% C
i 3,2% H.

Analiza widma w podczerwieni wykazuje, że
produkt ten jest identyczny z półtorawodzianem
wolnego kwasu, otrzymanym przez reakcję szcza-
wianu dwuetylu i 2,4-dwuacetylo-5-metylo-rezor-
cyny, metodą opisaną w przykładzie I. Zmieszanie
obu tych produktów nie powoduje obniżenia tem-
peratury topnienia.

Przykład V. Jednowodzian 2,8-dwukarboksy-
4,10-dwuketo-5-metoksy-4H, 10H-benzo-[1,2 — b :
3,4 — b']-dwupiranu. Mieszaninę 20 części 5-meto-
ksy-2,4-dwuacetylorezorcyny i 52 części estru ety-

lowego kwasu etoksydwuchlorooctowego ogrzewa
się w temperaturze 150—170°C w ciągu 5 godzin,
po czym odparowuje się z mieszaniny wszystkie
lotne składniki pod zmniejszonym ciśnieniem i po-
zostałą mieszaninę hydrolizuje przez rozpuszczenie
w 500 częściach lodowatego kwasu octowego, za-
wierającego 17% stężonego kwasu solnego, a na-
stępnie ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu
4 godzin. Po ochłodzeniu otrzymuje się ciało stałe,
które odsącza się, przemywa starannie wodą i oczy-
sza przez rozpuszczenie w wodnym roztworze
kwaśnego węglanu sodowego, dodanie węgla akty-
wowanego, odsączenie i wytrącenie stężonym kwa-
sem solnym.

Otrzymany jednowodzian 2,8-dwukarboksy-4,10-
dwuketo-5-metoksy-4H- 10H-benzo-[1,2 — b : 3,4 —
b']-dwupiranu jest identyczny z produktem otrzy-
manym w sposób opisany w przykładzie Ia.

Przykład VI. Jednowodzian 2,8-dwukarboksy-
4,10-dwuketo-5-metoksy-4H, 10H-benzo-[1,2 — b :
3,4 — b']-dwupiranu.

Roztwór 1 części 5-metoksy-2,4-dwuacetylore-
zorcyny i 10 części estru etylowego kwasu N-tolu-
eno-p-sufonyloksaminowego w 80 częściach obję-
tościowych bezwodnego etanolu i 10 częściach obję-
tościowych dioksanu dodaje się do roztworu 1,3
części sodu w 100 częściach objętościowych etano-
lu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się pod chło-
dnicą zwrotną w ciągu 20 godzin, następnie chłodzi,
dodaje duży nadmiar (500 części) eteru i ek-
strahuje wodą. Wodny wyciąg zakwasza się,
ekstrahuje chloroformem i odsącza w celu oddzie-
lenia N,N'-bis-/tolueno-p-sulfonylo/-oksamidu,
stanowiącego produkt uboczny.

Roztwór chloroformowy suszy się i odparowuje
do suchości, otrzymując lepkie ciało stałe, które
przemywa się kilkakrotnie eterem, przy czym ete-
rowe wyciągi oddziela się przez dekantację,
otrzymując dalszą partię N,N'-bis-/tolueno-p-
sulfonylo/-oksamidu. Eterowe wyciągi odparowuje
się, pozostały olej rozpuszcza w 20 częściach eta-
nolu z dodatkiem kilku kropel kwasu solnego,
ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut
i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym
ciśnieniem, otrzymując brązowy olej. Badanie za
pomocą chromatografii cienkowarstwowej, wyka-
zuje, że olej ten jest prawdopodobnie mieszaniną
żądanego kwasu i jego estru.

Mieszaninę tę poddaje się przeto hydrolizie za
pomocą wodnego roztworu kwaśnego węglanu so-
dowego, ogrzewając aż do całkowitego rozpuszcze-
nia. Roztwór traktuje się węglanem aktywowa-
nym, odsącza i po zakwaszeniu przesącza otrzy-
muje jednowodzian 2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-

5-metoksy-4H, 10H-benzo[1,2—b:3,4—b']-dwupiranu, który jest identyczny z produktem otrzymanym w sposób opisany w przykładzie Ia.

Przykład VII. Jednowodnian 2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-metoksy-4H, 10H-benzo-[1,2—b:3,4—b']-dwupiranu. 8 części chlorku etyloksalilu dodaje się powoli do ochłodzonej lodem mieszaniny 2,5 części 2,4-dwuacetylo-5-metoksyrezorcyny i 10 części bezwodnej pirydyny. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin i następnie ogrzewa w ciągu 30 minut na łaźni wodnej. Po ochłodzeniu wlewa się mieszaninę do mieszaniny kwasu solnego z lodem, otrzymuje oleisty produkt, który ekstrahuje się chloroformem, przemywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po odsączeniu i odparowaniu chloroformu pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu, otrzymując jednowodnian 2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-metoksy-4H, 10H-benzo[1,2—b:3,4—b']-dwupiranu. Produkt ten jest identyczny z produktem, otrzymanym w sposób opisany w przykładzie Ia.

Przykład VIII. Jednowodnian 2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-metoksy-4H, 10H-benzo-[1,2—b:3,4—b']-dwupiranu.

Mieszaninę 2 części eteru monometylowego floroglucyny i 10 części estru etylowego kwasu etoksalilooctowego w 30 częściach eteru dwufenyloвого ogrzewa się w temperaturze 150°C w ciągu 4 godzin w naczyniu wyposażonym w skraplacz oparów tak obliczony, że składniki lotne, takie jak woda i etanol, ulatniają się z mieszaniny reakcyjnej. Po ochłodzeniu mieszaninę rozciera się kilkukrotnie z nadmiarem eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C, otrzymując lepki produkt o konsystencji gumy. Produkt ten traktuje się wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i ogrzewa na łaźni wodnej aż do całkowitego rozpuszczenia się. Po zakwaszeniu roztworu otrzymuje się jednowodnian 2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-metoksy-4H, 10H-benzo-[1,2—b:3,4—b']-dwupiranu, identyczny z produktem otrzymanym w sposób opisany w przykładzie Ia.

Przykład IX. 2,8-dwuetyloksykarbonylo-4,10-dwuketo-4H, 10H-benzo-[1,2—b:3,4—b']-dwupiran.

7,6 części rezacetofenonu i 15 części estru dwumetylowego kwasu acetylenodwukarboksylowego miesza się i dodaje 3 krople 40% roztworu wodnego wodorotlenku benzylotrójmetyloamonioowego. Otrzymany roztwór ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 1 godziny, chłodzi, dodaje 45 części 25% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu zakwasza się mieszaninę 20% kwasem siarkowym, odsącza powstający powoli osad, przemywa go wodą i rozdrabnia, otrzymując płowy proszek. Po przekrystalizowaniu tego produktu z wody otrzymuje się 3,5 części półwodzianu kwasu 3-hydroksy-4 acetylofenoksy-fumarowego o temperaturze topnienia 217°C.

Analiza. Produkt zawiera 52,8% C i 3,89% H.

Wzorowi $C_{12}H_{10}O_7 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ odpowiada: 52,4% C i 4,00% H.

Otrzymany produkt miesza się z 18 częściami stężonego kwasu siarkowego aż do uzyskania klarownego roztworu. Roztwór ten ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 10 minut, a następnie chłodzi i wlewa na lód. Odsącza się powstały zielony osad, który odsącza się, przemywa wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu produktu z etanolu otrzymuje się 0,9 części kwasu 5-hydroksy-6-acetylochromono-2-karboksylowego o temperaturze topnienia 262°C. Budowę związku potwierdza badanie magnetycznego rezonansu jądrowego.

Analiza. Produkt zawiera 58,0% C i 3,26% H.

Wzorowi $C_{12}H_8O_6$ odpowiada: 58,1% C i 3,23% H.

0,5 części otrzymanego produktu miesza się z 5 częściami objętościowymi szczawianu dwuetylu w 20 częściach objętościowych bezwodnego etanolu i mieszaninę dodaje do roztworu 0,5 części sodu w 50 częściach objętościowych bezwodnego etanolu. Powstały roztwór miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, a następnie chłodzi i wlewa do dużej objętości eteru.

Mieszaninę ekstrahuje się parokrotnie wodą, zakwasza otrzymane wyciągi wodne i ekstrahuje trzykrotnie 50 częściami chloroformu. Wyciągi chloroformowe przemywa się wodą, suszy i odparowuje, otrzymując oleistą pozostałość. Olej ten rozpuszcza się w 20 częściach bezwodnego etanolu i roztwór nasyca chlorowodorem, przepuszczając strumień bezwodnego chlorowodoru. Mieszaninę pozostawia się na noc i następnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym odparowuje się etanol i do pozostałości dodaje lodowatej wody, otrzymując lepkie ciało stałe. Po zdekantowaniu stały produkt przekrystalizowuje się z etanolu, otrzymując 2,8-dwuetyloksykarbonylo-4,10-dwuketo-4H, 10H-benzo[1,2—b:3,4—b']-dwupiran, identyczny z produktem otrzymanym przez reakcję 2,4-dwuacetyloresorcyny ze szczawianem dwuetylu metodą opisaną w przykładzie I.

Przykład X. 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketonitro-4H, 6H-benzo-[1,2—b:5,4—b']-dwupiran o wzorze 15. 15 części sproszkowanego chlorku glinowego dodaje się miesząc do roztworu 3,5 części 2-nitroresorcyny i 5,5 części bezwodnika maleinowego w 200 częściach dwuchlorku etylenu.

Mieszaninę pozostawia się na przeciąg 20 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewa w ciągu 1 godziny w temperaturze 80°C, chłodzi i przesącza. Żółty osad dodaje się miesząc do mieszaniny 20 części rozdrobnionego lodu i 100 części chloroformu i pozostawia do rozdzielania się na 2 warstwy. Po upływie 30 minut usuwa się warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahuje chloroformem. Wyciągi chloroformowe łączy się z warstwą organiczną, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje chloroform pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymuje się czerwonawo-brązowy olej, który rozpuszcza się w 50 częściach alkoholu amyloвого i dodaje 3 części dwutlenku selenu. Mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin, po czym oddziela substancje nieorganiczne przez odwirowanie i dekantację. Z warstwy organicznej oddestylowuje się rozpu-

szczalnik z parą wodną, pozostałość oczyszcza przez rozpuszczenie w roztworze kwaśnego węglanu sodowego, dodanie węgla aktywowanego i przesączenie. Z przesączu wytrąca się za pomocą stężonego kwasu solnego 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-nitro-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran. Produkt ten jest identycznie ze związkem otrzymanym przez reakcję 4,6-dwuacetylo-2-nitro-rezorcyliny ze szczawianem dwuetylu, według sposobu opisanego w przykładzie I.

Przykład XI. 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran.

a) 3,7-dwuacetylo-2,8-dwumetylo-4,6-dwuketo-10-metylo-4H-6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran.

Mieszaninę 10,4 części 4,6-dwuacetylo-2-metylo-rezorcyliny, 15 części octanu sodu i 90 części bezwodnika octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, a następnie chłodzi i wlewa na lód. Powstały brązowy olej dekantuje się od warstwy wodnej, przemywa wodą, traktuje 150 częściami 15% kwasu solnego i ogrzewa do wrzenia. Po ochłodzeniu odsąca się powstałe brązowe ciało krystaliczne, miesza w ciągu 15 minut z wrzącym etanolem i po ochłodzeniu odsąca. Otrzymuje się 3,7-dwuacetylo-2,8-dwumetylo-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran o temperaturze topnienia 280–285°C.

Analiza. Produkt zawiera 67,5% C i 4,56% H.

Wzorowi $C_{19}H_{16}O_6$ odpowiada 67,0% C i 4,71% H.

b) 2,8-dwumetylo-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran.

Mieszaninę 0,9 części otrzymanego w sposób wyżej podany 3,7-dwuacetylo-2,8-dwumetylo-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu, 2,0 części węglanu sodowego i 40 części wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny. Otrzymany roztwór zakwasza się, odsąca wydzielony osad, przemywa go wodą i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując 0,5 części 2,8-dwumetylo-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran w postaci żółtego ciała stałego.

c) Półwodzian 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu. 1,2 części silnie rozdrobnionego dwutlenku selenu dodaje się do mieszaniny 1,0 części otrzymanego w wyżej podany sposób 2,8-dwumetylo-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu w 20 częściach dioksanu i otrzymaną mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin.

Po ochłodzeniu mieszaniny odsąca się wytrącony selen i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałe ciało stałe ekstrahuje się wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, wyciąg zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym i odsąca wydzielony półwodzian 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu. Produkt ten topnieje w temperaturze 292–294°C i jest identyczny z produktem otrzymanym przez reakcję 4,6-dwuacetylo-2-metylo-rezorcyliny ze szczawianem dwuetylu w sposób opisany w przykładzie I.

Przykład XII. 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-metylo-4H -6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran.

a) 2,8-dwumetylo-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran

Mieszaninę 2,3 części sproszkowanego sodu, 2,08 części 4,6-dwuacetylo-2-metylo-rezorcyliny i 70 części octanu etylu miesza się i utrzymuje w stanie łagodnego wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Otrzymany roztwór chłodzi się i rozcieńcza 100 częściami eteru dwuetylowego. Odsąca się wytrącony osad i ekstrahuje go wodą, zakwasza wyciąg wodny rozcieńczonym kwasem solnym i powstały olej ekstrahuje octanem etylu. Organiczny roztwór suszy się nad siarczanem sodowym, przesąca i oddestylowuje rozpuszczalnik, otrzymując olej, który ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut z 20 częściami etanolu i 0,5 częściami stężonego kwasu solnego. Po ochłodzeniu odsąca się wytrącony 2,8-dwumetylo-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran identyczny z produktem otrzymanym w sposób opisany w przykładzie XI b.

b) 2,8-dwumetylo-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran utlenia się dwutlenkiem selenu w sposób opisany w przykładzie XI c. Otrzymuje się półwodzian 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu.

Przykład XIII. 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-metylo-4H -6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran.

a) 2,8-dwustytylo-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran.

Zawiesinę 2,6 części 2,8-dwumetylo-4,6-dwuketo-10-metylo-4H -6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu, wytworzonego w sposób opisany w przykładzie XI lub XII i 2,12 części aldehydu benzoowego w 20 częściach etanolu dodaje się mieszając do roztworu etanolu sodu w etanolu, otrzymanego przez rozpuszczenie 0,46 części sodu w 20 częściach etanolu. Mieszaninę ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin i pozostawia w temperaturze pokojowej na przeciąg 18 godzin.

Oddziela się ciecz od oleju przez dekantację i olej rozciera z eterem, bez dalszego oczyszczania. Otrzymuje się 2,8-dwustytylo-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran.

b) 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran.

Surowy 2,8-dwustytylo-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran, otrzymany w sposób wyżej opisany, rozpuszcza się w 50 częściach pirydyny i dodaje 105 części 5% roztworu wodnego nadmanganianu potasowego. Mieszaninę miesza się kilka godzin w temperaturze pokojowej, sprawdzając co pewien czas, czy obecny jest nadmiar nadmanganianu potasowego i w razie potrzeby dodając jego 5% roztwór. Gdy proces utleniania ustanie, zakwasza się roztwór rozcieńczonym kwasem solnym i odbarwia dwutlenkiem siarki. Odsąca się powstały osad, przemywa go wodą i ekstrahuje wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego. Po zakwaszeniu wyciągu odsąca się otrzymany osad i suszy, uzyskując półwodzian 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-metylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu, identyczny z produktami otrzymanymi w przykładach XI i XII.

Przykład XIV. 6-bromo-2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiran.

a) 2,8-dwuetoksykarbonylo-4, 16-dwuketo-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiran. Roztwór 1,76 części jednowodzianu 2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiranu, wytworzonego w sposób opisany w przykładzie II oraz 0,5 części stężonego kwasu siarkowego w 150 częściach etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Otrzymane ciało stałe odsącza się po ochłodzeniu, uzyskując 1,85 części 2,8-dwuetoksykarbonylo-4,10-dwuketo-5-hydroksy-4H-10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiranu w postaci brązowego ciała stałego o temperaturze topnienia 171°C.

Analiza. Produkt zawiera 57,0% C i 3,81 % H.

Wzorowi $C_{16}H_{14}O_9$ odpowiada 57,7% C i 3,77% H.

b) 6-bromo-2,8-dwuetoksykarbonylo-4, 10-dwuketo-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiran.

Do roztworu 0,5 części otrzymanego w wyżej podany sposób 2,8-dwuetoksykarbonylo-4,10-dwuketo-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiranu w 10 częściach lodowatego kwasu octowego dodaje się roztwór 0,1 części bromu w 5 częściach lodowatego kwasu octowego i ogrzewa w temperaturze 100°C w ciągu 6 godzin, a następnie odparowuje kwas octowy. Oleisty produkt rozciera się z zimnym etanolem i odsącza otrzymane ciało stałe, uzyskując 0,4 części 6-bromo-2,8-dwuetoksykarbonylo-4,10-dwuketo-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiranu w postaci bladobrzowego produktu stałego o temperaturze topnienia 199–202°C.

c) Trójwodzian 6-bromo-2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiranu.

Roztwór 0,4 części otrzymanego w wyżej podany sposób 2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiranu w 25 częściach uwodnionego etanolu poddaje się hydrolizie za pomocą kwaśnego węgla sodowego. Po zakwaszeniu otrzymanego roztworu rozcieńczonym kwasem solnym otrzymuje się 0,1 części trójwodzianu 6-bromo-2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiranu o temperaturze topnienia 312°C (rozkład).

Analiza. Produkt zawiera 37,0% C i 1,82% H.

Wzorowi $C_{14}H_8O_9Br \cdot 3H_2O$ odpowiada 37,25% C i 2,44% H.

d) Sól dwusodowa 6-bromo-2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiranu.

Roztwór otrzymanego jak wyżej 0,08 części trójwodzianu 6-bromo-2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-hydroksy-4H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiranu i 0,035 części kwaśnego węgla sodowego w 10 częściach wody wymraża się do sucha, otrzymując 0,08 części soli dwusodowej 6-bromo-2,8-dwukarboksy-4,10-dwuketo-5-hydroksy-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiranu.

Przykład XV. 10-butylo-2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran.

a) 4,6-dwuacetylo-2-n-butylozorcyna.

Mieszaninę 5,0 części 2,6-dwuacetyloksybutylobenzenu i 6,65 części chlorku glinowego ogrzewa się w temperaturze 130°C w ciągu 1 godziny. Po oziębieniu, do stopu dodaje się lód i 3,0 części stężonego kwasu solnego; otrzymuje się zielonkawy osad. Osad ten rozpuszcza się w eterze naftowym (60–80°C) i wymraża. W temperaturze poniżej 0°C odsącza się żółte kryształy o temperaturze topnienia 43–49°C, które krystalizuje się z rozcieńczonego etanolu otrzymując 4,6-dwuacetylo-2-n-butylozorcynę, w postaci bezbarwnych igieł, o temperaturze topnienia 61,64°C. Analiza dla wzoru $C_{14}H_{18}O_4$.

Obliczono: 67,18% C, 7,25% H, Otrzymano: 67,0% C, 7,25% H.

b) 10-butylo-2,8-dwuetoksykarbonylo-4, 6-dwuketo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran.

Do roztworu 2,1 części sodu w 60 częściach suchego etanolu dodaje się mieszając, 2,5 części 4,6-dwuacetylo-2-n-butylozorcyny w 7,3 częściach szczawianu dwuetylu i 50 częściach suchego etanolu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i miesza w ciągu 4 godzin.

Po oziębieniu, mieszaninę reakcyjną przelewa się do rozdzielacza zawierającego octan etylu i rozcieńczony kwas solny. Warstwę octanową oddziela suszą siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik.

Otrzymany olej rozpuszcza się w 100 częściach etanolu zawierającego 2,0 części stężonego kwasu solnego i roztwór ten ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Po zatężeniu do objętości 50 ml roztwór pozostawiono do oziębienia. Krystaliczny osad krystalizuje się z etanolu otrzymując 10-butylo-2,8-dwuetoksykarbonylo-4,6-dwuketo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 155–157°C.

Analiza dla wzoru $C_{22}H_{22}O_8$.

Obliczono: 63,76% C, 5,35% H; Otrzymano: 63,7% C, 5,33% H.

c) Półwodzian 10-butylo-2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-4H-6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu

Roztwór 2,0 części 10-butylo-2,8-dwuetoksykarbonylo-4,6-dwuketo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu i 1,22 części wodorowęglanu sodowego w rozcieńczonym etanolu ogrzewa się tak długo aż chromatografia cienkowarstwowa wykaże, że cała ilość estru uległa hydrolizie. Oziębiony roztwór zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym otrzymując biały osad.

Osad ten odsącza się i gotuje z etanolem, otrzymując 0,8 części nierozpuszczonego półwodzianu 10-butylo-2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu o temperaturze topnienia 314°C (rozkład).

Analiza dla wzoru $C_{18}H_{14}O^{1/2} \cdot 2H_2O$:

Obliczono: 58,9% C, 4,1% H; Otrzymano: 59,4% C, 3,9% H.

d) Sól dwusodowa 10-butylo-2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-4H-6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu.

Roztwór 0,6 części półwodzianu 10-butylo-2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:

5,4—b']-dwupiranu i 0,27 części wodorowęglanu sodowego w 50 częściach wody wymraża się do sucha, otrzymując sól dwusodową 10-butylo-2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-4H, 6H-benzo-[1,2—b : 5,4'—b']-dwupiranu.

Przykład XVI. 2,6,10-trójkarboksy-4,8,12-trójketo-4H, 8H, 12H-benzo-[1,2—b : 3,4—b' : 5,6—b'']-trójpiran o wzorze 16.

a) Półwodzian 2, 6, 10-trójkarboksy-4, 8, 12-trójketo-4H, 8H, 12H-benzo-[1,2—b : 3,4—b' : 5,6—b'']-trójpiranu.

Do roztworu 2,76 części sodu w 50 częściach etanolu dodaje się mieszając, 2,52 części trójacetylofloroglucyny w 11,0 częściach szczawianu dwuetylu i 50 częściach suchego etanolu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i miesza w ciągu 4 godzin.

Po ochłodzeniu, mieszaninę tę wlewa się do rozdzielacza zawierającego mieszaninę octanu etylu i rozcieńczonego kwasu solnego. Warstwę octanową oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje otrzymując olej. Olej ten rozpuszcza się w mieszaninie 50 części etanolu i 0,5 części stężonego kwasu solnego, a otrzymany roztwór ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 30 minut. Po zagęszczeniu do objętości 30 ml i pozostawieniu do ochłodzenia wytrąca się brązowy, krystaliczny osad, który rozpuszcza się ponownie w rozcieńczonym etanolu, do roztworu dodaje się wodorowęglan sodowy i ogrzewa go aż do momentu, gdy chromatografia cienkowarstwowa wykazuje, że hydroliza zakończyła się.

Po ochłodzeniu i zakwaszeniu roztworu otrzymuje się półwodzian 2,6,10-trójkarboksy-4, 8, 12-trójketo-4H, 8H, 12H-benzo-[1,2—b : 3,4—b' : 5,6—b'']-trójpiranu w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 275—277°C.

Analiza dla wzoru $C_{18}H_{10}O_{12} \cdot \frac{1}{2} H_2O$:

Obliczono: 51,1% C, 1,65% H. Otrzymano: 51,2% C, 1,70% H.

b) Sól trójsodowa 2, 6, 10-trójkarboksy-4,8,12-trójketo-4H, 8H, 12H-benzo-[1,2—b : 3,4—b' : 5,6—b'']-trójpiranu.

Postępując jak w przykładzie XVII d/0,088 części półwodzianu 2,6,10-trójkarboksy-4,8,12-trójketo-4H, 8H, 12H-benzo-[1,2—b : 3,4—b' : 5,6—b'']-trójpiranu przeprowadza się w sól trójsodową 2,6,10-trójkarboksy-4,8,12-trójketo-4H, 8H, 12H-benzo-[1,2—b : 3,4—b' : 5,6—b'']-trójpiranu.

Przykład XVII. 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-n-pentylo-4H -6H-benzo[1—b : 3,4—b']dwupiran.

a) 2,6-dwuacetylo-3-n-pentylbenzen.

Roztwór 3,7 części 2-n-pentylorazorcyny, 3,25 części chlorku acetylu i 3,25 części pirydyny w 50 częściach chloroformu ogrzewa się do wrzenia, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 18 godzin. Oziębiony roztwór wylewa się do wody.

Warstwę chloroformową oddziela się, przemywa kolejno rozcieńczonym kwasem solnym, wodą, roztworem wodorotlenku sodowego i wodą, a następnie suszy nad siarczanem sodowym. Chloroform destyluje się a pozostały olej destyluje otrzymując 2,6-dwuacetylo-3-n-pentylbenzen o temperaturze topnienia przy 1,75 mm Hg.

Analiza dla wzoru $C_{18}H_{20}O_4$:

Obliczono: 68,16% C, 7,63% H. Otrzymano: 68,1% C, 7,71% H.

b) 4,6-dwuacetylo-2-n-pentylorazorcyna.

Postępując jak w przykładzie XVIIa/4,4 części 2,6-dwuacetylo-3-n-pentylbenzen przekształca się w 4,6-dwuacetylo-2-n-pentylorazorcynę. Związku tego nie oczyszcza się i w stanie surowym używa go do kolejnej reakcji.

c) 2,8-dwukarboksy-4, 6-dwuketo-10-n-pentylo-4H, 6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b']-dwupiran.

Postępując jak w przykładzie XVIII a/1,34 części surowej 4,6-dwuacetylo-2-n-pentylorazorcyny przekształca się w 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-n-pentylo-4H, 6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b']-dwupiran o temperaturze topnienia 268°C (rozkład).

Analiza dla wzoru $C_{19}H_{16}O_8$:

Obliczono: 61,29% C, 4,33% H. Otrzymano: 61,1% C, 4,76% H.

d) Sól dwusodowa 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-n-pentylo-4H, 6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b'] dwupiranu.

Postępując jak w przykładzie XVIIId/0,046 części 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-n-pentylo-4H, 6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b'] dwupiranu przekształca się w sól dwusodową 2,8-dwukarboksy-4,6-dwuketo-10-n-pentylo-4H, 6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b'] dwupiranu.

Przykład XVIII. 2,8-dwukarboksy-5-metoksy-4,6-dwuketo-10-propylo-4H, 6H-benzo-[1,2—b : 5,4—b'] dwupiran.

a) 2,6-dwuacetylo-3-alliloksy-5-benzylksyfenol. Mieszaninę 13,5 części 2,4-dwuacetylo-5-alliloksyorazorcyny, 7,5 części bezwodnego węglanu potasowego, 13 części chlorku benzylu, 05 części jodku potasowego i 60 części suchego acetonu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszając, w ciągu 43 godzin. Pozostałość po usunięciu większości acetonu miesza się z wodą, zakwasza i otrzymany żółty olej ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy ekstrahuje się z kolei 2N roztworem wodorotlenku sodowego i po zakwaszeniu otrzymuje się 2,6-dwuacetylo-3-alliloksy-5-benzylksyfenol w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 92—92,5°C.

Analiza dla wzoru $C_{26}H_{20}O_5$:

Obliczono: 70,6% C, 5,92% H. Otrzymano: 70,6% C, 5,84% H.

b) 2,6-dwuacetylo-3-alliloksy-5-benzylksyanizol.

Mieszaninę 6 części 2,6-dwuacetylo-3-alliloksy-5-benzylksyfenolu, 6,6 części bezwodnego węglanu potasowego, 7,5 części siarczanu dwumetylu i 100 części suchego acetonu ogrzewa się do wrzenia, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 16 godzin. Mieszaninę rozcieńcza się wodą, zakwasza i ekstrahuje eterem, ekstrakt przemywa się wodą, suszy, a eter oddestylowuje. Pozostały, stopniowo krzepnący olej krystalizuje się z rozcieńczonego etanolu z dodatkiem węgla aktywnego, otrzymując 2,6-dwuacetylo-3-alliloksy-5-benzylksyanizol w postaci graniastoslupów o temperaturze topnienia 77—78°C.

Analiza dla wzoru $C_{21}H_{22}O_5$:

Obliczono: 71,2% C, 6,26% H. Otrzymano: 71,2% C, 6,29% H.

c) 4,6-dwuacetylo-5-metoksy-2-propylorazorcyna. 6,6 części 2,6-dwuacetylo-3-allioksy-5-benzylorazorcyny i 15 części tetraliny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, w atmosferze azotu w ciągu 4 godzin. Oziębiając mieszaninę rozcieńcza się benzyną lekką (40–60°C) i ekstrahuje kilkakrotnie 2N roztworem wodorotlenku sodowego. Połączone ekstrakty alkaliczne przemawia się lekką benzyną, zakwasza i ekstrahuje eterem. Po odparowaniu eteru otrzymuje się 2,4 części czerwonego oleju, który rozpuszcza się w 100 częściach etanolu zawierającego 2 krople stężonego kwasu solnego i uwodornia pod ciśnieniem 3 kg/cm² w ciągu 1 godziny, z dodatkiem 0,5 części 5% katalizatora palladowego na węglu. Mieszaninę poręakcyjną przesącza się, odparowuje rozpuszczalnik, a pozostały czerwony olej (1,7 części) ekstrahuje kilkakrotnie, na gorąco, lekką benzyną (temperatura topnienia 40–60°).

Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika destyluje się w temperaturze 150–170°C przy 0,6 mm Hg, a lepki, oleisty destylat krystalizuje z rozcieńczonego etanolu otrzymując 4,6-dwuacetylo-5-metoksy-2-propylorazorcynę w postaci igieł, o temperaturze topnienia 80°C.

Analiza dla wzoru $C_{14}H_{18}O_5$:

Obliczono: 63,1% C, 6,81% H. Otrzymano: 63,3% C, 6,6% H.

d) 2,8-dwuetyloksykarbonylo-5-metoksy-4,6-dwuketo-10-propylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran.

Postępując jak w przykładzie XVIIb/4,0 części 4,6-dwuacetylo-5-metoksy-2-propylorazorcyny przekształca się w 2,8-dwuetyloksykarbonylo-5-metoksy-4,6-dwuketo-10-propylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran o temperaturze topnienia 168–168,5°C.

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

Obliczono: 61,4% C, 5,15% H. Otrzymano: 61,4% C, 5,08% H.

e) 2,8-dwukarboksy-5-metoksy-4,6-dwuketo-10-propylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran.

Postępując jak w przykładzie XVIIc/3,4 części 2,8-dwuetyloksykarbonylo-5-metoksy-4,6-dwuketo-10-propylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu przekształca się w 2,8-dwukarboksy-5-metoksy-4,6-dwuketo-10-propylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiran o temperaturze topnienia 278–279°C (rozkład).

Analiza dla wzoru $C_{18}H_{14}O_9$:

Obliczono: 57,8% C, 3,77% H. Otrzymano: 57,8% C, 3,74% H.

f) Sól dwusodowa 2,8-dwukarboksy-5-metoksy-4,6-dwuketo-10-propylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu.

Postępując jak w przykładzie XVIIId/0,567 części 2,8-dwukarboksy-5-metoksy-4, 6-dwuketo-10-propylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu przekształca się w sól dwusodową tego związku.

Przykład XIX. 2,8-dwukarboksy-5-metoksy-4, 10-dwuketo-6-propylo-4H-10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiranu.

a) 2,4-dwuacetylo-6-allilo-5-metoksyrezorcyna.

Mieszaninę 15,5 części 2,4-dwuacetylo-5-allilorazorcyny, 8,6 części bezwodnego węglanu po-

tasowego, 10 części jodku metylu i 80 części acetonu ogrzewa się do wrzenia, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 16 godzin. Pozostałość po usunięciu większości acetonu rozcieńcza się wodą, zakwasza i ekstrahuje eterem, otrzymując, po odparowaniu rozpuszczalnika, 17 części oleistej pozostałości. Olej ten ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 17 częściami tetraliny, w ciągu 3,5 godziny.

Mieszaninę oziębia się i wylewa do 2 N roztworu wodorotlenku sodowego. Warstwę wodną przemawia się benzenem i ekstrahuje kilkakrotnie octanem etylu. Połączone ekstrakty odparowuje się a stałą pozostałość krystalizuje z rozcieńczonego etanolu otrzymując 2,4-dwuacetylo-6-allilo-5-metoksyrezorcynę w postaci długich, włóknistych igieł o temperaturze topnienia 84,5–85°C.

Analiza dla wzoru $C_{14}H_{16}O_5$:

Obliczono: 63,6% C, 6,10% H. Otrzymano: 63,9% C, 6,18% H.

b) 2,4-dwuacetylo-5-metoksy-6-propylorazorcyna.

Etanolewy roztwór 1,3 części 2,4-dwuacetylo-6-allilo-5-metoksyrezorcyny poddaje się uwadarnianiu pod ciśnieniem 3 kg/cm² w ciągu 2 godzin, z dodatkiem 0,5 części 5% katalizatora palladowego na węglu. Mieszaninę reakcyjną przesącza się i odparowuje a pozostały zielony olej krystalizuje się z rozcieńczonego etanolu otrzymując 2,4-dwuacetylo-5-metoksy-6-propylorazorcynę w postaci długich igieł o temperaturze topnienia 48–49°C.

Analiza dla wzoru $C_{14}H_{18}O_5$:

Obliczono: 63,1% C, 6,76% H. Otrzymano: 62,7% C, 6,85% H.

c) 2,8-dwuetyloksykarbonylo-5-metoksy-4,10-dwuketo-6-propylo-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiran.

Postępując jak w przykładzie XVIIb/4,0 części 2,4-dwuacetylo-5-metoksy-6-propylorazorcyny przekształca się w 2,8-dwuetyloksykarbonylo-5-metoksy-4,10-dwuketo-6-propylo-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiran o temperaturze topnienia 154–155°C.

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

Obliczono: 61,4% C, 5,15% H. Otrzymano: 61,2% C, 5,08% H.

d) Półwodzian 2,8-dwukarboksy-5-metoksy-4,10-dwuketo-6-propylo-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiranu.

Postępując jak w przykładzie XVII c/0,5 części 2,8-dwuetyloksykarbonylo-5-metoksy-4, 10-dwuketo-6-propylo-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiran przekształca się w półwodzian 2,8-dwukarboksy-5-metoksy-4, 10-dwuketo-6-propylo-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiranu o temperaturze topnienia 268–270°C.

Analiza dla wzoru $C_{18}H_{14}O_9 \cdot \frac{1}{2} H_2O$:

Obliczono: 56,4% C, 3,9% H. Otrzymano: 55,8% C, 3,47% H.

e) Sól dwusodowa 2,8-dwukarboksy-5-metoksy-4,10-dwuketo-6-propylo-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiranu.

Postępując jak w przykładzie XVII d/0,132 części 2,8-dwukarboksy-5-metoksy-4, 10-dwuketo-6-propylo-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupiran przekształca się w sól sodową.

Przykład XX. 2,8-dwukarboksy-10-etylo-5-metylo-4,6-dwuketo-4H, 6H-benzo[1,2-b:5,4-b']-dwupiran.

a) 1,3-bis-[1,2-trans-dwukarboksywinyloksy]-2-etylo-5-metylo-benzen.

Do roztworu 3 części 2-etylo-5-metylorezorcyny i 6,5 części acetylenodwukarboksyylanu dwumetylo w 10 częściach dioksanu dodaje się 3 krople 40% wodnego roztworu wodorotlenku benzylo-3 krople 40% wodnego roztworu wodorotlenku benzylo trójmetyloamoniowego i ogrzewa go na łaźni wodnej, w ciągu 15 minut. Po oziębieniu, do mieszaniny dodaje się 30 części 25% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ponownie ogrzewa na łaźni wodnej, w ciągu 20 minut. Ochłodzoną mieszaninę przemywa się eterem w celu usunięcia dioksanu, zakwasza kwasem siarkowym i ekstrahuje eterem. Odparowanie drugiego ekstraktu eterowego daje 1,3-bis/1,2-trans-dwukarboksywinyloksy/-2-etylo-5-metylobenzen o temperaturze topnienia 162–165°C.

Analiza dla wzoru $C_{17}H_{16}O_8$:

Obliczono: 53,65% C, 4,21% H. Otrzymano: 53,0% C, 4,33% H.

b) Półwodzian 2,8-dwukarboksy-10-etylo-5-metylo-4, 6-dwuketo-4H-6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu.

Do roztworu 25 części kwasu chlorosulfonowego dodaje się małymi porcjami, mieszając, 3 części 1,3-bis- /1,2-trans-dwukarboksywinyloksy/-2-etylo-5-metylobenzenu. Roztwór odstawia się na 10 minut, rozcieńcza ostrożnie 25 częściami stężonego kwasu siarkowego, ogrzewa szybko do temperatury 50°C, oziębia i wylewa do 350 części lodu. Wytrącony osad odsącza się i suszy otrzymując brązowy proszek. Produkt ten gotuje się w rozcieńczonym etanolu, odsącza i suszy, rozpuszcza się w roztworze wodorowęglanu sodowego, wytrąca kwasem solnym, ponownie odsącza i suszy otrzymując półwodzian 2,8-dwukarboksy-10-etylo-5-metylo-4,6-dwuketo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu o temperaturze topnienia 312°C. (rozkład).

Analiza dla wzoru $C_{17}H_{12}O_8 \cdot \frac{1}{2} H_2O$:

Obliczono: 57,7% C, 3,68% H. Otrzymano: 57,6% C, 3,54% H.

c) Sól dwusodowa 2,8-dwukarboksy-10-etylo-5-metylo-4,6-dwuketo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu.

Postępując jak w przykładzie XVII d/0,38 części półwodzianu 2,8-dwukarboksy-10-etylo-5-metylo-4,6-dwuketo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupiranu przekształca się w sól dwusodową tego związku.

Przykład XXI. 2,7-dwukarboksy-4,9-dwuketo-4H,9H-benzo-[1,2-b:4,5-b']-dwupiran o wzorze 17.

a) 2,7-dwuetyloksykarbonylo-4,9-dwuketo-4H, 9H-benzo-[1,2-b:4,5-b']-dwupiran.

Postępując jak w przykładzie XVII b/2,4 części 1,4-dwuacetylo-2,5-dwuhydroksybenzenu przekształca się w 2,7-dwuetyloksykarbonylo-4,9-dwuketo-4H, 9H-benzo-[1,2-b:4,5-b']-dwupiran o temperaturze topnienia 244–245°C.

Analiza dla wzoru $C_{18}H_{14}O_8$:

Obliczono: 60,34% C, 3,94% H. Otrzymano: 60,2% C, 3,78% H.

b) Półwodzian 2,7-dwukarboksy-4,9-dwuketo-4H, OH, benzo-[1,2-b:4,5-b']-dwupiranu.

5 Postępując jak w przykładzie XVII c/0,5 części 2,7-dwuetyloksykarbonylo-4,9-dwuketo-4H, 9H-benzo-[1,2-b:4,5-b']dwupiran przekształca się w półwodzian 2,7-dwukarboksy-4,9-dwuketo-4H,9H-benzo-[1,2-b':4,5-b']dwupiranu o temperaturze topnienia 340°C.

Analiza dla wzoru $C_{18}H_{16}O_8 \cdot \frac{1}{2} H_2O$:

Obliczono: 53,0% C, 2,25% H. Otrzymano: 53,4% C, 2,36% H.

c) Sól dwusodowa 2,7-dwukarboksy-4,9-dwuketo-4H, 9H-benzo-[1,2-b:4,5-b']dwupiranu.

Postępując jak w przykładzie XVII d/0,154 części półwodzianu 2,7-dwukarboksy-4,9-dwuketo-4H, 9H-benzo-[1,2-b:4,5-b']-dwupiranu przekształca się w sól dwusodową tego związku.

20 Przykład XXII. Kwas 4,10-dwuketo-5-metoksy-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']-dwupirano-2,8-dwukarboksyloxy.

Mieszaninę 200 mg 4,10-dwuketo-5-metoksy-4H, 10H-benzo-[1,2-b:3,4-b']dwupirano-2, 8-dwukarboksyamidu 2 ml 1,4-dioksanu i 2 ml 40%-owego objętościowego kwasu siarkowego miesza się w ciągu 40 godzin w temperaturze 100°C. Mieszaninę poreakcyjną odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 112 mg szarego osadu kwasu 4,10-dwuketo-5-metoksy-4H, 10H-benzo[1,2-b:3,4-b']-dwupirano-2,8-dwukarboksyloxy identycznego z autentyczną próbką.

30 Przykład XXIII. Kwas 4,6-dwuketo-10-etylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']-dwupirano-2,8-dwukarboksyloxy.

35 200 mg 4,6-dwuketo-10-etylo-4H, 6H-benzo/1,2-b:5,4-b']-dwupirano-2,8-dwukarbonitrylu dodaje się do 5 ml kwasu bromowodorowego i uzyskaną mieszaninę miesza się w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę poreakcyjną odsącza się, pozostałość przemywa się wodą i suszy. Otrzymuje się 166 mg jasno-różowego osadu kwasu 4,6-dwuketo-10-etylo-4H, 6H-benzo-[1,2-b:5,4-b']dwupirano-2,8-dwukarboksyloxy identycznego z autentyczną próbką.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych benzodwupironów o ogólnym wzorze 1, w którym jedna lub 50 więcej sąsiednich par symboli P, Q, R i T oznacza grupę łańcuchową $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$, a pozostałe symbole P, Q, R i T, które stanowią takie same lub różne grupy, oznaczają atom wodoru lub chlorowca, grupę hydroksylową, nitrową, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, 55 niższą grupę alkoksylową, niż grupę alkenyloksylową, niższą grupę fenyloalkoksylową, niższą grupę alkoksyalکیلową, albo sąsiadujące pary symboli P, Q, R i T łącznie z przyległymi atomami węgla 60 pierścienia benzenowego oznaczają 5- lub 6-członowych pierścien heterocykliczny zawierający atom tlenu, lub ich dopuszczalnych w farmacji soli, estrów lub amidów **znamienny tym**, że prowadzi się cyklizację związku o ogólnym wzorze 9, w którym 65 G_1, G_2, G_3, G_4, G_5 i G_6 mają znaczenia wyżej

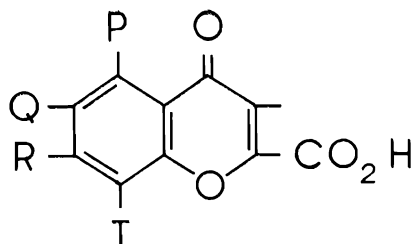
podane dla P, Q, R i T z tym, że dwie lub więcej przyległe pary symboli G_1, G_2, G_3, G_4, G_5 i G_6 oznaczają pary grup $-\text{COCH}_2\text{COCOR}''$ i $-\text{OM}$ lub $-\text{H}$ i $-\text{O}-\text{C}(\text{COOH})=\text{CH}-\text{COOH}$, w których M oznacza atom wodoru, atom metalu alkalicznego lub grupę alkilową a R'' oznacza grupę $-\text{OM}$, w której M ma wyżej podane znaczenie, lub odwodarnia się związek o ogólnym wzorze 10, w którym $G_{z_1}, G_{z_2}, G_{z_3}$ i G_{z_4} mają znaczenia podane dla P, Q, R, T z tym, że jedna lub więcej sąsiadujących par symboli $G_{z_1}, G_{z_2}, G_{z_3}$ i G_{z_4} , oznacza grupę łańcuchową $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{O}-$ lub utlenia się albo hydrolizuje związek o ogólnym wzorze 11, w którym $G_{a_1}, G_{a_2}, G_{a_3}$ i G_{a_4} mają znaczenia podane dla P, Q, R i T z tym, że jedna lub więcej sąsiadujących par symboli $G_{a_1}, G_{a_2}, G_{a_3}$ i G_{a_4} oznacza grupę łańcuchową $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CVO}-$, a V oznacza grupę nitrylową, estrową, alkilową, hydroksymetylową, chlorowcometylową, formylową, acetylową, alkenylową lub strylową, lub wytwarza się związek o ogólnym wzorze 12,

w którym $G^{b_1}, G^{b_2}, G^{b_3}$ i G^{b_4} mają znaczenia podane dla P, Q, R i T z tym że co najmniej jedna z par symboli G^{b_1} , do G^{b_4} oznacza grupę łańcuchową $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$, a jeden z pozostałych symboli G^{b_1} do G^{b_4} oznacza grupę hydroksylową, przez dealkilację związku o wzorze 13, w którym G^{b_1} do G^{b_4} mają to samo znaczenie co P, Q, R i T z tym, że co najmniej jeden z symboli $G^{c_1}-G^{c_4}$ oznacza grupę alkoksylową, lub związek o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się w dopuszczalne farmakologicznie sól, ester lub amid.

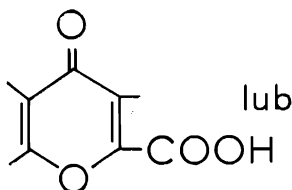
2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że cyklizację prowadzi się w obecności kwasowego katalizatora cyklizacji i obojętnego rozpuszczalnika.

3. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że cyklizację prowadzi się w obecności czynnika dehydratującego w bezwodnym środowisku.

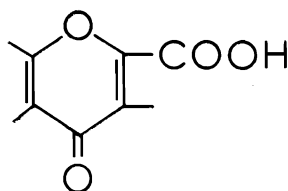
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że dealkilację prowadzi się na drodze reakcji z chlorowcowodorem.



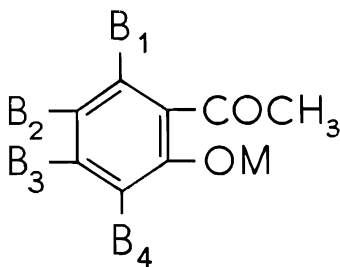
WZÓR 1



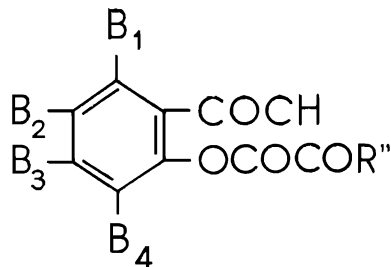
WZÓR 2



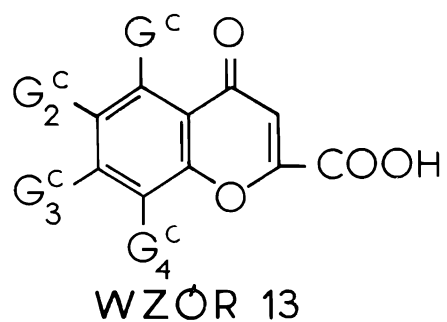
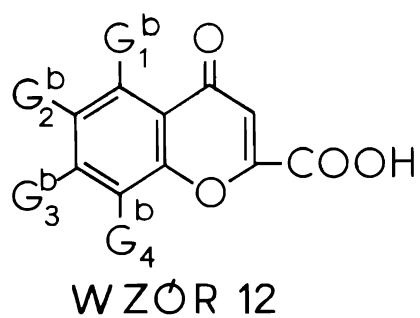
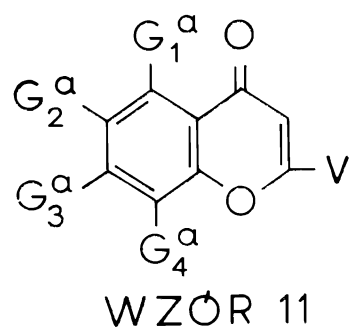
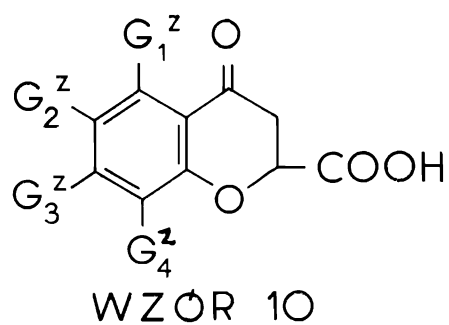
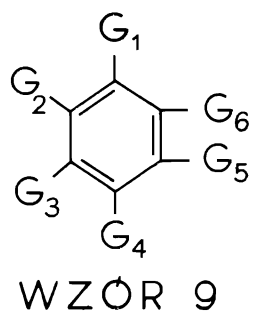
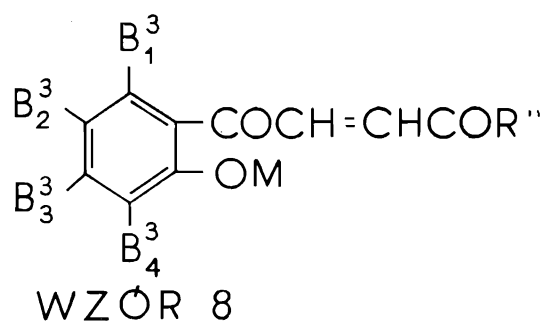
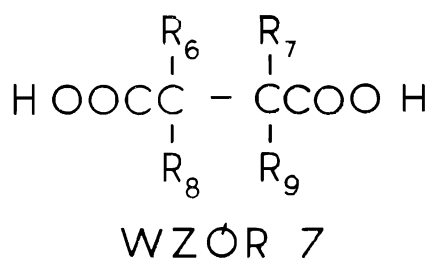
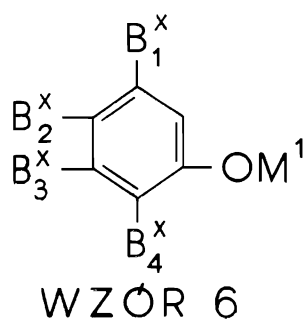
WZÓR 3

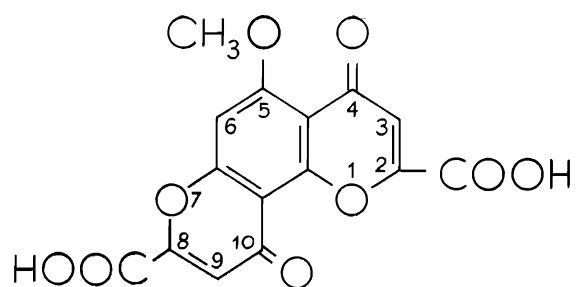


WZÓR 4

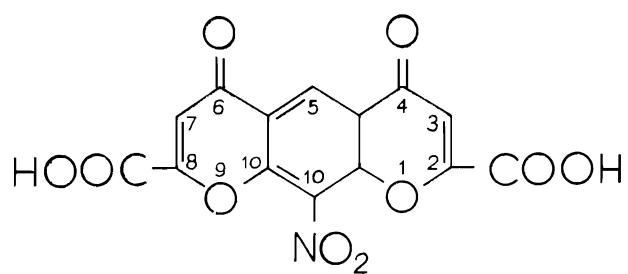


WZÓR 5

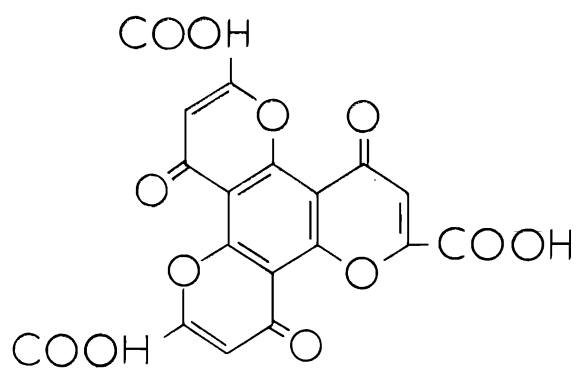




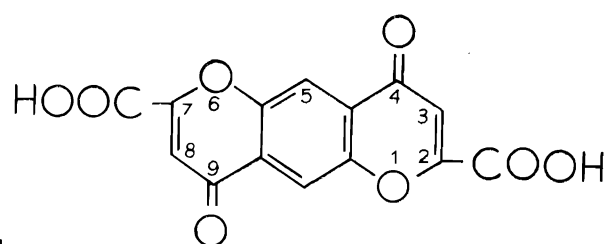
WZOR 14



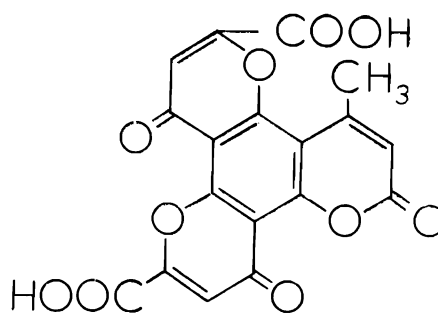
WZOR 15



WZOR 16



WZOR 17



WZOR 18