



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 06.II.1968 (P 125 088)

Pierwszeństwo: 07.II.1967 (Szwajcaria)

Opublikowano: 10.II.1973

Kl. 12p, 9

MKP C07d 85/56

UKD

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania pochodnych furazanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych furazanu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, a R_2 oznacza niższą grupę alkilową podstawioną w pozycji orto- lub meta-.

Związki te charakteryzują się cennymi właściwościami farmakologicznymi. Wykazują one działanie hamujące na centralny układ nerwowy, przeciwdrgawkowe oraz rozluźniające mięśnie; mogą być one stosowane do zmniejszania słabych stanów pobudzenia, a także rozluźniania napięć mięśniowych występujących na przykład w chorobach reumatycznych oraz w przypadkach zapalenia tkanki włóknistej, zapalenia torebek stawowych, zapalenia mięśni, zapalenia stawów kręgosłupa, zwyrodnienia dysków kręgowych i kręca karku.

W związkach o wzorze ogólnym 1 niższą grupą alkilową R_1 lub R_2 może być na przykład grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, izobutyłowa, II-rzęd. butylowa, III-rzęd. -butylowa, n-pentylowa, izopentylowa albo 2,2-dwumetylopropylowa, przy czym grupa R_1 może być podstawiona w pozycji orto-, meta- lub para-

Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 polega według wynalazku na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w postaci soli metalu alkalicznego, lub związek o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w postaci soli metalu al-

2

kalicznego, poddaje się reakcji z 2 równoważnikami molowymi hydroksyloaminy.

Jako sole związków o wzorze ogólnym 2, stosować można w procesie na przykład sole sodowe lub potasowe. Reakcję korzystnie jest prowadzić w środowisku rozpuszczalnika i w obecności substancji ułatwiającej proces kondensacji. Szczególnie dogodnymi rozpuszczalnikami są takie, których cząsteczki zawierają grupy wodorotlenowe, na przykład alkohole alifatyczne i woda. Jako substancje ułatwiające proces kondensacji stosować można na przykład wodorotlenki metali alkalicznych, takie jak wodorotlenek sodowy lub potasowy, wodorotlenki metali ziem alkalicznych, takie jak wodorotlenek wapniowy lub barowy, albo też węglany metali alkalicznych. Korzystne jest stosowanie hydroksyloaminy w nadmiarze, w postaci soli z kwasem mineralnym (na przykład w postaci chlorowodoru), którą przeprowadza się w wolną zasadę działaniem środka ułatwiającego proces kondensacji, użytego w odpowiednim nadmiarze.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2, podstawione grupami R_1 i R_2 o znaczeniu wyżej podanym, lub sole metali alkalicznych tych związków wytwarzać można na przykład w reakcji pochodnych acetofenonu, podstawionych w pierścieniu grupami R_1 i R_2 , z azotynem butylowym, przebiegającej w środowisku etanolowym i w obecności etanolanu sodowego.

Jako sole związków o wzorze ogólnym 3 stoso-

wać można na przykład sole sodowe lub potasowe. Reakcję korzystnie jest prowadzić w środowisku rozpuszczalnika i w obecności substancji ułatwiającej proces kondensacji. Szczególnie dogodnymi rozpuszczalnikami są takie, których cząsteczki zawierają grupy wodorotlenowe, na przykład alkohole alifatyczne lub woda. Jako substancje ułatwiające proces kondensacji stosować można na przykład wodorotlenki metali alkalicznych, takie jak wodorotlenek sodowy lub potasowy, wodorotlenki metali ziem alkalicznych, takie jak wodorotlenek wapniowy lub barowy albo węglany metali alkalicznych. Korzystne jest stosowanie hydroksyloaminy w nadmiarze, w postaci soli z kwasem mineralnym (na przykład w postaci chlorowodoru), którą przeprowadza się w wolną zasadę działaniem środka ułatwiającego proces kondensacji, użytego w odpowiednim nadmiarze.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 3, podstawione grupami R_1 i R_2 o znaczeniu wyżej podanym lub sole metali alkalicznych tych związków wytwarzać można na przykład w reakcji pochodnych fenyloacetonitrylu podstawionych w pierścieniu grupami R_1 i R_2 z azotynem butylowym, przebiegającej w środowisku i w obecności etanolu sodowego.

Odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, a X_1 , X_2 i X_3 oznaczają wodór lub resztę acylową kwasu organicznego, a zwłaszcza kwasu karboksylowego, poddaje się cyklizacji i ewentualnie równoczesnej hydrolizie. Grupami acylowymi kwasów karboksylowych X_1 , X_2 i X_3 mogą być na przykład grupy acetylowa lub benzoilowa. Reakcję korzystnie jest prowadzić w środowisku rozpuszczalnika i w obecności substancji ułatwiającej proces kondensacji.

W przypadku, gdy X_1 lub X_2 albo oba te podstawniki oznaczają grupy acylowe kwasów karboksylowych, a X_3 oznacza wodór lub grupę acylową kwasu karboksylowego, szczególnie dogodnymi substancjami ułatwiającymi proces kondensacji są wodorotlenki metali alkalicznych, na przykład sodowy lub potasowy, wodorotlenki metali ziem alkalicznych na przykład wapniowy lub barowy, albo też węglany metali alkalicznych. Korzystne jest stosowanie tych substancji w środowisku rozpuszczalników, których cząsteczki zawierają grupy wodorotlenowe, na przykład wody lub niższych alkoholi alifatycznych, takich jak metanol albo etanol. Jako substancję ułatwiającą proces kondensacji stosować można także tlenochlorek fosforu. Jego użycie jest korzystne, jeżeli X_1 , X_2 i X_3 oznaczają wodór. Niektóre związki wyjściowe o wzorze ogólnym 4 wytwarzać można na przykład w sposób następujący.

Pochodną fenyloglioksymu podstawionego w pierścieniu benzenowym grupami R_1 i R_2 przeprowadza się działaniem chloru w odpowiednią pochodną fenylochloroglioksymu, z której następnie, w reakcji z chlorkiem benzoilu w środowisku bezwodnego benzenu, syntetyzuje się odpowiednią pochodną 0'-benzoilo-1-chloro-2-fenyloglioksymu. Tę ostatnią poddaje się działaniu 6 n roztworu amoniaku, w wyniku czego wywiązuje się chlorowódor i po-

wstaje odpowiednia 0-benzoilowa pochodna fenyloaminoglioksymu.

Druga odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, a X_3' oznacza resztę acylową kwasu organicznego, a zwłaszcza kwasu karboksylowego, poddaje się hydrolizie.

Grupę acylową kwasu karboksylowego X_3' może stanowić na przykład grupa formylowa, acetylowa lub benzoilowa. Grupą X_3' może być również rodnik wywodzący się z jednofunkcyjnych pochodnych kwasu węglowego, na przykład grupa alko-
 10 ksykarbonylowa, taka jak metoksykarbonylowa i etoksykarbonylowa, lub aryloksykarbonylowa, taka jak fenoksykarbonylowa.

Hydroliza związków o wzorze ogólnym 5 zachodzi na przykład pod działaniem wodorotlenków metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych lub kwasów mineralnych, najlepiej w środowisku rozpuszczalnika, którego cząsteczki zawierają grupy wodorotlenowe. Odpowiednimi wodorotlenkami są na przykład wodorotlenki metali alkalicznych — sodowy lub potasowy, metali ziem alkalicznych —
 20 wapniowy lub barowy, a odpowiednimi kwasami na przykład rozcieńczony kwas solny lub siarkowy. Jako rozpuszczalniki charakteryzujące się obecnością w cząsteczkach grup wodorotlenowych stosować można na przykład wodę lub niższe alkohole alifatyczne takie jak metanol lub etanol.

Wyjściowe związki o wzorze ogólnym 5 można na przykład wytwarzać w reakcji pochodnych chlorku lub bromku fenacylu podstawionych w pierścieniu grupami R_1 i R_2 z amidami niższych kwasów alifatycznych, zachodzącej w obecności gazowego amoniaku. W wyniku tej reakcji otrzymuje się pochodne 2-alkilo-4-fenyloimidazolu podstawione w pierścieniu grupami R_1 i R_2 , które działaniem azo-
 35 tynów alkilowych przeprowadza się następnie w odpowiednie pochodne 2-alkilo-4-fenylo-5-nitrozoimidazolu o wzorze ogólnym 6a, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, zaś R_3 oznacza niższą grupę alkilową. Otrzymane pochodne nitrozowe poddaje się dalej reakcji z hydroksyloaminą, w wyniku której otwiera się pierścień imidazolowy i tworzy się 3-benzoksymo-5-alkilo-1-oks-2,4-diazol o wzorze ogólnym 7, w którym R_1 i R_2 mają
 40 znaczenie wyżej podane, zaś R_3 oznacza niższą grupę alkilową. Związki te można następnie przeprowadzić, bez ich wydzielania, w pochodne 4-alkanokarbonyloamino-3-fenylofurazanu o budowie odpowiadającej wzorowi ogólnemu 5, ogrzewając mieszaninę do temperatury wrzenia.

Wyjściowe związki o wzorze ogólnym 5, w których X_3' jest grupą formyloaminową można otrzymywać w prosty sposób w reakcji pochodnej 4-fenylo-5-nitrozoimidazolu o wzorze 6a z hydroksyloaminą, przebiegającej w podwyższonej temperaturze, w roztworze wodno-alkoholowym, w wyniku
 60 której powstaje odpowiednia pochodna 3-fenylo-4-formyloaminofurazanu o wzorze 5.

Wyjściowe związki o wzorze ogólnym 5, w których X_3' jest rodnikiem wywodzącym się z jednofunkcyjnych pochodnych kwasu węglowego, wytwarza się w reakcji estrów alkilowych kwasu

benzoilooctowego podstawionych w pierścieniu benzenowym R_1 i R_2 z hydroksyloaminą. W wyniku reakcji następuje zamknięcie pierścienia z wytworzeniem odpowiedniej pochodnej 3-fenylizoksazol-5-onu podstawionego w pierścieniu benzenowym grupami R_1 i R_2 , którą następnie przeprowadza się działaniem kwasu azotawego w oksym. Ogrzewając ten ostatni w nasyconym roztworze wodorowęglanu sodowego przeprowadza się go w pochodną kwasu 3-fenylfurazanokarboksylowego-4 o wzorze ogólnym 8, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane. Z kwasu tego, działając nań kolejno chlorkiem tionylu, bezwodnym alkoholem, wodzianem hydrazyny i wreszcie kwasem azotawym, wytwarza się pochodne azydku kwasu 3-fenylfurazanokarboksylowego-4. Ze związków tych otrzymuje się działaniem niższego alkoholu, w reakcji przebiegającej z wydzieleniem azotu (metoda Curtiusa), odpowiednio podstawione estry alkilowe kwasu 3-fenylfurazanokarbaminowego-4 o wzorze 5.

Trzecia odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, a R_3 oznacza wodór lub niższy rodnik alkilowy, poddaje się reakcji z chlorowodorkiem hydroksyloaminy. Reakcję tę korzystnie jest prowadzić w warunkach analogicznych do podanych w opisie pierwszych dwóch metod syntezy związków o wzorze ogólnym 1.

Wyjściowe związki o wzorze ogólnym 6 można wytwarzać w reakcji pochodnych 4-fenylimidazolu podstawionych w pierścieniu benzenowym grupami R_1 i R_2 z azotynem alkilowym lub z kwasem azotawym. Sposób otrzymywania pochodnych 2-alkilo-4-fenylimidazolu o wzorze ogólnym 6a podano poprzednio w opisie metod wytwarzania substancji wyjściowych dla syntezy związków o wzorze ogólnym 5.

Czwarta odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 7, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie jak podano dla wzoru 1, zaś R_4 oznacza niższą grupę alkilową, ogrzewa się do wrzenia w obecności mocnego kwasu mineralnego.

Sposób otrzymywania związków wyjściowych o wzorze ogólnym 7 podano wyżej w opisie metod wytwarzania substancji wyjściowych dla syntezy związków o wzorze ogólnym 5. Związki te można ponadto otrzymywać z odpowiednich pochodnych fenylgliksymu podstawionego w pierścieniu benzenowym grupami R_1 i R_2 . Przez działanie na nie bromem lub chlorem uzyskuje się odpowiednie pochodne podstawione chlorowcem w pozycji 2, które następnie przeprowadza się, w reakcji z amoniakiem, w pochodne 2-amino-1-fenylgliksymu. Te ostatnie acyluje się z kolei bezwodnikami lub chlorkami kwasowymi otrzymując pochodne β -izomeru 0,0-dwuacylo--2-amino-1-fenylgliksymu, które przez ogrzewanie w stężonym kwasie solnym przeprowadza się w pochodne 3-benzoksymo-5-alkilo-1-oksa-2,4-diazolu o wzorze ogólnym 7.

Piąta odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 9, w którym R_1 i R_2 mają zna-

czenie wyżej podane poddaje się w znany sposób degradacji Hofmanna.

Wyjściowe amidy o wzorze ogólnym 9 wytwarzać można w prosty sposób działając na opisane wyżej kwasy karboksylowe o wzorze ogólnym 8 chlorkiem lub bromkiem tionylu albo tlenochlorkiem lub tlenobromkiem fosforu, a następnie poddając otrzymane halogenki kwasowe działaniu amoniaku.

Szósta odmiana sposobu wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 polega według wynalazku na redukcji w znany sposób związków o wzorze ogólnym 10a lub wzorze 10b, w których to wzorach R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane. Najkorzystniejszym sposobem jest redukcja cynkiem w środowisku rozcieńczonego kwasu octowego lub chlorkiem cynawym w mieszaninie kwasów octowego i solnego, przebiegająca w temperaturze otoczenia. Jako środowisko reakcji stosować można kwas octowy lub jego mieszaniny z organicznymi rozpuszczalnikami, takimi, jak dioksan lub niższe alkohole.

Wyjściowe pochodne 3-amino-4-fenylfuroksanu o wzorze ogólnym 10a można otrzymywać w prosty sposób, na przykład przez utlenianie pochodnych 1-amino-2-fenylgliksymu podstawionych w pierścieniu benzenowym grupami R_1 i R_2 . Jako środki utleniające stosować można chlorowce, na przykład chlor lub brom oraz roztwory żelazicyjanku potasowego. Odpowiednie pochodne 3-amino-4-fenylfuroksanu można także wytwarzać działając na fenylgliksym podstawiony w pierścieniu benzenowym grupami R_1 i R_2 amoniakiem i żelazicyjankiem potasowym.

Otrzymane pochodne 3-amino-4-fenylfuroksanu o wzorze ogólnym 10a przeprowadza się w ich izomery o wzorze ogólnym 10b działaniem podwyższonej temperatury lub promieni ultrafioletowych.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować jako substancje farmakologicznie czynne doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo. Dzienna dawka wynosi 50—6000 mg.

Preparaty farmakologiczne do stosowania doustnego powinny zawierać najlepiej 60—90% związku o wzorze ogólnym 1. W celu ich otrzymania substancję czynną miesza się ze stałymi sproszkowanymi nośnikami, takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit; skrobią, taką jak skrobia ziemniaczana, kukurydziana lub amylopektyną, sproszkowanym blaszeńcem lub pulpą cytrusową; pochodnymi celulozy lub żelatyną i ewentualnie środkami poślizgowymi, takimi jak stearyniany magnezu i wapnia lub glikol polietylenowy o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym (do wyrobu tabletek i drażetek). Tabletki i drażetki powleka się na przykład stężonymi roztworami cukru, zawierającym ewentualnie dodatki gumy arabskiej, talku i dwutlenku tytanu lub roztworami lakierów w łatwo-
lotnych organicznych rozpuszczalnikach albo mieszaninach rozpuszczalników. Polewy mogą być także barwione, na przykład w celu znaczenia różnych dawek substancji czynnej.

Formami użytkowymi leków do stosowania doodbytniczego są czopki, w skład których wchodzi substancja czynna i substancje pomocnicze. Odpowiednimi substancjami pomocniczymi są na-

turalne lub syntetyczne trójglicerydy, na przykład masło kakaowe lub glikole polietylenowe, na przykład produkt znany pod nazwą handlową Carbowax, o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym albo też wyższe alkohole tłuszczowe.

Preparaty do stosowania pozajelitowego powinny zawierać najlepiej 1—10 procent substancji czynnej, wodę oraz środki ułatwiające rozpuszczanie lub emulgatory. Jako środki ułatwiające rozpuszczanie lub emulgatory mogą być stosowane na przykład glikol propylenowy; benzoesan sodowy lub sole sodowe kwasów hydroksybenzoesowych; rozpuszczalne w wodzie sole kwasów żółciowych, takie jak dehydrocholan sodowy, dezoksycholan morfolinowy, cholan etanoloaminy, fosfatyd inozynowy; oleiste preparaty lecytynowe, ewentualnie z dodatkiem częściowo zestryfikowanych glicerydów wyższych kwasów tłuszczowych, takich jak jedno- i dwuoleinian gliceryny i ich pochodnych polioksyetylenowych. Szczególnie dogodną do zdyspersgowania postacią leku jest preparat zawierający 1—5 procent substancji czynnej i 10—25 procent pochodnej polioksyetylenowej kwasu rycolnolowego lub jej glicerydu, na przykład produktu znanego pod nazwą handlową Cremophor EL^(R).

Preparaty farmakologiczne w postaci tabletek wytwarzać można w sposób następujący:

Miesza się 50,000 kg 3-amino-4-(3,4-ksylilo)-furanu z 2,000 kg wysuszonej skrobi ziemniaczanej. Otrzymaną masę zwilża się roztworem 1,200 kg kwasu stearynowego w 4 l etanolu i miesza w ciągu 15 minut, po czym dodaje się roztwór zawierający 1,200 kg żelatyny w 16 l wody destylowanej i całość ugniata w ciągu 20 minut. Odpowiednio zwilżoną masę przepuszcza się przez sito o 25 oczkach na 1 cm², a następnie suszy. Suchy granulat przesiewa się stosując sito o 60 oczkach na 1 cm² i miesza w ciągu godziny z 4,000 kg skrobi ziemniaczanej, 1,200 kg talku i 0,400 kg pochodnej sodowej karboksymetylocelulozy. Uzyskaną masę tabletkuje się, uzyskując 100 000 tabletek po 600 mg, z których każda zawiera 500 mg substancji aktywnej.

Sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym I i nie opisanych dotąd w literaturze półproduktów stosowanych w ich syntezie ilustrują poniżej podane przykłady, które nie ograniczają zakresu wynalazku.

Przykład I. Do roztworu 11,6 g sodu w 230 ml bezwodnego etanolu dodaje się kolejno 52,0 g azotynu butylowego i 75 g 3,4'-dwumetyloacetofenonu, chłodząc całość lodem. Po trzygodzinnym utrzymywaniu w temperaturze łaźni lodowej roztwór otrzymanej soli sodowej (3,4-ksylilo-glioksaldoksymu) zastyga w postaci galaretowatej masy o barwie czerwono-brunatnej, którą pozostawia się na dalsze 16 godzin w temperaturze otoczenia. Odparowuje się następnie rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze łaźni wynoszącej 30—40°C, a pozostałość, po usunięciu etanolu, ługuje się trzykrotnie benzenem.

Benzen odparowuje się z uzyskanego roztworu pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodaje się 600 ml wody. Powstały mętny roztwór zadaje się eterem w celu usunięcia nierozpuszczal-

nych, czerwono-brunatnych substancji żywicznych. Warstwę wodną oddziela się i dodaje się do niej ostrożnie 103 g wodorotlenku potasowego i 103 g chlorowodoru hydroksyloaminy. Z otrzymanego roztworu oddestylowuje się resztki rozpuszczonego eteru, a pozostałość ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 2,5 godzin, po czym chłodzi się ją. Wytrącone kryształy odfiltrowuje się, przemywa wodą, suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C, a następnie przekrystalizowuje z mieszaniny izopropanolu z chlorkiem metylenu uzyskując czysty 3-amino-4-(3,4-ksylilo)-furan o temperaturze topnienia 111—113°C.

Przykład II. Do roztworu 2,13 g sodu w 50 ml bezwodnego etanolu dodaje się kolejno 10,0 g azytonu butylowego i 13,0 g (2,6-ksylilo)-acetonitrylu. Otrzymany jasnożółty roztwór utrzymuje się w temperaturze pokojowej, przy mieszaniu, w ciągu 24 godzin, a następnie odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, ogrzewając na łaźni o temperaturze 40°C. Po usunięciu resztek etanolu z pozostałości rozpuszcza się ją w 50 ml benzenu, a następnie odparowuje się benzen pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskaną sól sodową oksymu (2,6-ksylilo)-glioksylonitrylu o postaci oleistej, rozpuszcza się w 150 ml wody. Roztwór wodny przeemywa się dwukrotnie eterem, a do oddzielonej warstwy wodnej dodaje się ostrożnie 19,0 g wodorotlenku potasowego i 19,0 g chlorowodoru hydroksyloaminy.

Otrzymany roztwór ogrzewa się do wrzenia; resztki rozpuszczonego eteru odparowuje się, a pozostałość utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2,5 godzin. Oleisty produkt krzepnie po oziębieniu. Kryształy odfiltrowuje się, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny cykloheksanu i eteru naftowego, uzyskując 3-amino-4-(2,6-ksylilo)-furan o temperaturze topnienia 65—66°C.

Przykład III. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, wytwarza się następujące związki:

a) z 2'-metyloacetofenonu i azytonu butylowego otrzymuje się w reakcji przebiegającej w obecności etanolanu sodowego sól sodową (o-tolilo)-glioksaldoksymu, który w reakcji z hydroksyloaminą tworzy 3-amino-4-(o-tolilo)-furan o temperaturze topnienia 86—88°C (po krystalizacji z mieszaniny benzenu z cykloheksanem).

b) z 3'-metyloacetofenonu otrzymuje się sól sodową (m-tolilo)-glioksaldoksymu, którą przeprowadza się następnie w 3-amino-4-(m-tolilo)-furan o temperaturze topnienia 76—77°C.

Przykład IV. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, wytwarza się następujące związki:

a) z o-toliloacetonitrylu, azotynu butylowego i etanolanu sodowego wytwarza się sól sodową oksymu (o-tolilo)-glioksylonitrylu, która z hydroksyloaminą tworzy 3-amino-4-(o-tolilo)-furan o temperaturze topnienia 86—88°C (po krystalizacji z mieszaniny benzenu z cykloheksanem).

b) z m-toliloacetonitrylu wytwarza się sól sodo-

wą oksymu (m-tolilo)-glioksylonitrylu, którą przeprowadza się następnie w 3-amino-4-(m-tolilo)-furan o temperaturze topnienia 76–77°C.

c) z (o-etylofenylo)-acetonitrylu [patrz B. Van Zanten i in., *Rec. trav. chim.* **79**, 1211 (1960)] wytwarza się sól sodową oksymu (o-etylofenylo)-glioksylonitrylu, którą przeprowadza się następnie w 3-amino-4-(o-etylofenylo)-furan o temperaturze 55–56°C (po krystalizacji z mieszaniny benzenu z benzyną).

Przykład V. Rozpuszcza się 0,1 g izomeru α -(3,4-ksylilo)-amino-glioksymu w 5 ml 2 n roztworu wodorotlenku sodowego. Uzyskany roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia i utrzymuje w tym stanie w ciągu 1,5 godziny. Mieszaninę poreakcyjną chłodzi się, a następnie ekstrahuje eterem. Warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy, po czym odparowuje się rozpuszczalnik. Krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolu, uzyskując 3-amino-4-(3,4-ksylilo)-furan o temperaturze topnienia 111–114°C.

Reakcja zamknięcia pierścienia zajść może także pod działaniem tlenochloru fosforu. W procesie takim otrzymuje się jednakże mieszaninę, z której wydzielenie produktu jest trudne.

Przykład VI. Sporządza się zawiesinę 0,35 g α -(3,4-ksylilo)- α -benzoilo- β -benzoiloaminoglioksymu w 10 ml 20% wodnego roztworu ługu sodowego, którą ogrzewa się na łaźni wodnej w temperaturze około 80°C, przy mieszaniu, w ciągu 5–10 minut. Produkt wypływa początkowo na powierzchnię roztworu, później jednak tworzy zawiesinę. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej ekstrahuje się z niej produkt eterem. Warstwę organiczną suszy się, sączy, a następnie odparowuje z niej rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolu, uzyskując czysty 3-amino-4-(3,4-ksylilo)-furan o temperaturze topnienia 109–112°C.

Substancję wyjściową wytwarza się w sposób następujący.

Rozpuszcza się 0,58 g izomeru α -(3,4-ksylilo)-aminoglioksymu w mieszaninie 10 ml czystego dioksanu i 1,35 g kolidyny, a następnie dodaje się w temperaturze otoczenia 1,57 g chlorku benzoilu i całość pozostawia na 4 godziny. Mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się wodą i dodaje chloroformu. Warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy siarczanem sodowym, sączy i odparowuje rozpuszczalnik. Surowy dwubenzoesan przekrystalizowuje się z acetonu i benzenu, uzyskując produkt o temperaturze topnienia 196–198°C.

Przykład VII. Sporządza się zawiesinę 0,5 g α -(3,4-ksylilo)- α -acetylo- β -acetyloaminoglioksymu w 10 ml 20% wodnego roztworu ługu sodowego. Zawiesinę tę utrzymuje się w stanie wrzenia, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 0,5 godziny. Substancje krystaliczne przechodzą przy tym w postać oleistą. Po ochłodzeniu oleisty produkt tworzy kryształy. Produkt ekstrahuje się eterem, warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy siarczynem sodowym i odparowuje z niej rozpuszczalnik. Uzyskuje się

3-amino-4-(3,4-ksylilo)-furan o temperaturze topnienia 111–113°C.

Substancję wyjściową otrzymuje się w sposób następujący:

Roztwór 72 g surowej soli sodowej (3,4-ksylilo)-glioksalałdoksymu [M. Furukawa, T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)* **8**, 867 (1960)] w 200 ml mieszaniny wody z lodem zadaje się 300 ml alkoholu i 27,0 g chlorowodoru hydroksyloaminy. Otrzymaną zawiesinę miesza się w ciągu około 12 godzin, a następnie odbarwia się powstały roztwór węglem aktywnym. Alkohol odparowuje się, a pozostałość rozcieńcza się wodą. Wytrącony produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy, a następnie dodaje 100 ml chloroformu. Otrzymaną zawiesinę ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut. Po ochłodzeniu odsącza się produkt, który następnie przemywa się małą ilością zimnego chloroformu. Otrzymuje się (3,4-ksylilo)-glioksym w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 164–165°C.

Do zawiesiny 18,5 g (3,4-ksylilo)-glioksymu w 160 ml bezwodnego eteru dodaje się roztwór sporządzony z 9,6 g ciekłego czterotlenku azotu (N_2O_4) i 50 ml bezwodnego eteru. Uzyskany roztwór miesza się w ciągu 10 minut chłodząc go w łaźni lodowej, a następnie w ciągu dalszych 30 minut w temperaturze pokojowej, po czym odparowuje do sucha. Pozostałość przemywa się małą ilością eteru, uzyskując tlenek oksymu (3,4-ksylilo)-glioksylonitrylu o temperaturze topnienia 77–78°C.

Roztwór 8,8 g tlenku oksymu (3,4-ksylilo)-glioksylonitrylu w 330 ml eteru schładza się do temperatury 0–5°C i, utrzymując tę temperaturę, dodaje się w ciągu 10 minut, przy mieszaniu, 11,3 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku. Otrzymaną zawiesinę o żółtawym zabarwieniu miesza się w temperaturze otoczenia w ciągu 16 godzin, a następnie dodaje się, chłodząc całość wodą z lodem, 6 n wodnego roztworu kwasu solnego. Kwaśną warstwę wodną oddziela się, przemywa ją eterem, oczyszcza dodając niewielką ilość węgla aktywnego i sączy. Bezbarwny przesącz zubożetnia się starannie wodorowęglanem sodowym. Wytrącony krystaliczny, bezbarwny produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C. Uzyskuje się niemal bezbarwny i praktycznie czysty izomer α -(3,4-ksylilo)-aminoglioksymu o temperaturze topnienia 152–154°C.

Sporządza się zawiesinę 1 g α -(3,4-ksylilo)-aminoglioksymu w 10 ml bezwodnika octowego i miesza się ją w temperaturze otoczenia w ciągu 2 godzin. Rozpuszczalnik odparowuje się następnie do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolu. Uzyskuje się α -(3,4-ksylilo)- α -acetylo- β -acetamidoglioksym o temperaturze topnienia 159–161°C.

Przykład VIII. 100 mg N-[4-(o-tolilo)-furan-3-yl]-acetamidu rozpuszcza się w 1 ml 2 n roztworu wodorotlenku sodowego i ogrzewa całość w temperaturze 80°C w ciągu 30 minut. Produkt wytrąca się w postaci oleistych kropli, krystalizuje

zujących po ochłodzeniu do temperatury 0°C. Kryształy odsącza się, przemywa wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu z cykloheksanem uzyskuje się 3-amino-4-(o-tolilo)-furazan o temperaturze topnienia 86–88°C.

Stosowany w procesie N-[4-(o-tolilo)-furazan-3-yl]-acetamid wytwarza się w sposób następujący.

Mieszaninę 75 g bromku o-metylofenacylu i 64 g acetamidu ogrzewa się powoli na łaźni grzejnej do temperatury 170°C, a następnie rozpoczyna się przepuszczanie amoniaku przez stopioną mieszaninę, niewielkim strumieniem. Po upływie 6 godzin mieszaninę wylewa się na 300 g rozdrobnionego lodu i całość ekstrahuje chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa ją wodą i ekstrahuje 1 litrem 1 n roztworu kwasu solnego. Kwaśny ekstrakt wodny odbarwia się węglem aktywnym, a następnie alkalizuje stężonym roztworem amoniaku. Wytrącony 2-metylo-4-(o-tolilo)-imidazol odsącza się, suszy i przekrystalizowuje z mieszaniny kwasu octowego z cykloheksanem.

Do ochłodzonego lodem roztworu 4,1 g metalicznego sodu w 95 ml bezwodnego alkoholu dodaje się 21,1 g azotynu butylowego i 36 g 2-metylo-4-(o-tolilo)-imidazolu. Otrzymany roztwór utrzymuje się w temperaturze łaźni lodowej w ciągu 2 godzin, a następnie w temperaturze otoczenia w ciągu 5 dni.

Całość wlewa się następnie do roztworu sporządzonego z 20 ml 2 n roztworu wodorotlenku sodowego i 1 l wody, a otrzymaną zawiesinę ekstrahuje się trzykrotnie eterem. Przez odparowanie rozpuszczalnika z warstwy organicznej odzyskuje się 29 g nie przereagowanej substancji wyjściowej. Do warstwy wodnej dodaje się węgla aktywnego, całość sączy się, a przesącz zobojętnia strumieniem dwutlenku węgla. Wytrącony produkt barwy brunatnej odsącza się, suszy, a następnie oczyszcza przez krótkie ogrzewanie w temperaturze wrzenia z chlorkiem metylenu. Uzyskuje się 6,7 g 2-metylo-4-nitrozo-5-(o-tolilo)-imidazolu barwy zielonej.

Sporządza się zawiesinę 2 g otrzymanej w opisanym wyżej sposób pochodnej nitrozowej w 15 ml etanolu i dodaje do niej roztwór 1,5 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 6 ml wody. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w temperaturze 90°C w ciągu 5 minut, w wyniku czego pochodna nitrozowa przechodzi do roztworu. Roztwór o barwie brunatnej zatęża się, a następnie ekstrahuje eterem. Z warstwy organicznej odzyskuje się 1,6 g surowego produktu, z którego przez wielokrotną krystalizację z metanolu otrzymuje się czysty 3-acetyloamino-4-(o-tolilo)-furazan.

Przykład IX. Sporządza się zawiesinę 0,5 g 2-metylo-4-nitrozo-5-(o-tolilo)-imidazolu w 4 ml etanolu i dodaje do niej roztwór 0,3 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 2 ml wody. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w temperaturze 90°C w ciągu 5 minut, w wyniku czego pochodna nitrozowa przechodzi do roztworu. Do roztworu tego (o barwie brunatnej) dodaje się 0,3 ml stężonego wodnego roztworu kwasu solnego, a następnie całość ogrzewa do wrzenia i utrzymuje w tym sta-

nie, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu odparowuje się alkohol, a do pozostałości dodaje się wody i ekstrahuje eterem. Warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy siarczanem sodowym, odbarwia węglem aktywnym, suszy i wreszcie odparowuje się z niej rozpuszczalnik. Krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolu, uzyskując 3-amino-4-(o-tolilo)-furazan o temperaturze topnienia 86–88°C.

Przykład X. Do roztworu 550 mg (3 milimole) 3-amino-4-(o-tolilo)-furazanu w 50 ml kwasu octowego dodaje się roztwór 4,5 ml SnCl_2 w mieszaninie kwasów octowego i solnego (sporządzony według Ber. 50, 1539 (1917)). Całość utrzymuje się w temperaturze 20°C w ciągu 48 godzin, a następnie odparowuje się rozpuszczalnik. Do pozostałości dodaje się, chłodząc ją lodem, 25 ml 5 n roztworu wodorotlenku sodowego, a następnie ekstrahuje się mieszaninę dwukrotnie 100 ml porcjami eteru. Warstwę eterową suszy się nad węglanem potasowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość samorzutnie krystalizuje. Otrzymany 3-amino-4-(o-tolilo)-furazan topnieje w temperaturze 86–88°C. Zgodnie z wynikami analizy przeprowadzonej metodą chromatografii cienkowarstwowej, związek ten jest identyczny z opisanym w przykładzie III a).

Wyjściowy 3-amino-4-(o-tolilo)-furoksan wytwarza się w sposób następujący:

Do chłodzonego lodem roztworu 28,7 g azotynu butylowego w 760 ml 1 n etanolowego roztworu etanolanu sodowego dodaje się sukcesywnie, przy intensywnym mieszanii, 34 g (0,25 mola) (o-tolilo)-acetonitrylu. Wydzielające się ciepło reakcji powoduje wzrost temperatury mieszaniny do 40°C. Całość miesza się następnie w temperaturze otoczenia w ciągu 1 godziny, po czym sączy, a przesącz odparowuje do sucha. Osad pozostały na sączku oraz suchą pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika rozpuszcza się w 200 ml mieszaniny wody z lodem i przemywa eterem. Wodny roztwór zakwasza się 2 n roztworem kwasu solnego. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu go z chloroformu uzyskuje się z 95% wydajnością surowy oksym (o-tolilo)-glioksylonitrylu.

Do mieszaniny 50 ml wody i 20 ml metanolu dodaje się 1,75 g (10 milimoli) otrzymanego w opisanym wyżej sposób oksymu (o-tolilo)-glioksymonitrylu, 3,5 g (50 milimoli) hydroksyloaminy i 4,2 g (40 milimoli) wodorowęglanu sodowego. Całość ogrzewa się utrzymując temperaturę 60°C w ciągu 4 godzin, po czym odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość ekstrahuje 2-krotnie 100 ml porcjami eteru. Roztwór eterowy przemywa się, suszy nad siarczanem magnezowym, a następnie odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z chloroformu, uzyskując z 75% wydajnością surowy 1-amino-2-(o-tolilo)- α -glioksym.

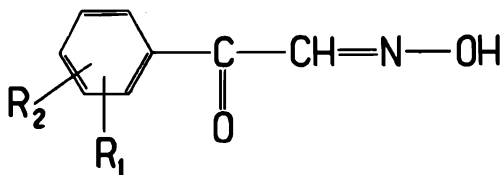
9,3 g (48 mole) 1-amino-2-(o-tolilo)- α -glioksymu rozpuszcza się w 100 ml schłodzonego do temperatury około 0°C 2 n roztworu kwasu siarkowego. Do otrzymanego roztworu dodaje się przy inten-

sywnym mieszanii 220 ml 2 molowego roztworu wody bromowej. Wypada przy tym żółty mazisty osad, który po dodaniu 100 ml cykloheksanu i 5 minutowym mieszanii w temperaturze otoczenia, odsąca się. Osad przemywa się wodą, a następnie rozpuszcza w 250 ml benzenu. Roztwór benzenowy suszy się nad siarczanem magnezowym, a następnie odparowuje się rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z czterochlorku węgla, uzyskując z 50% wydajnością 3-amino-4-(o-tolilo)-furoksan o temperaturze topnienia 121°C.

Przykład XI. Roztwór 600 mg (3 milimole) 3-amino-4-(3,4-ksylilo)-furoksanu w 30 ml mieszaniny kwasu octowego z dioksanem (1:1) miesza się z 650 mg (10 milimoli) pyłu cynkowego w temperaturze 20°C, w ciągu 18 godzin. Mieszaninę po reakcyjną sączy się, a osad przemywa się dioksanem. Z przesączu odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość przekrystalizowuje się z benzenu, uzyskując z 65% wydajnością 3-amino-4-(3,4-ksylilo)-furan o temperaturze topnienia 112–114°C. Zgodnie z wynikami analizy przeprowadzonej metodą chromatografii cienkowarstwowej i analizy widma w podczerwieni związek ten jest identyczny z otrzymanywanym w sposób opisany w przykładzie I.

Wyjściowy 3-amino-4-(3,4-ksylilo)-furoksan wytwarza się w sposób następujący.

19,2 g (0,1 mola) mieszaniny izomerów α - i β -(3,4-ksylilo)-glioksydu (patrz przykład VII) rozpuszcza się w 200 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku. Chłodząc lodem i mieszając dodaje się następnie roztwór 32 g (0,4 mola) żelazicyjanku potasowego w 500 ml wody. Całość miesza w ciągu dalszych 15 minut, po czym sączy. Osad przemywa się zimną wodą i niewielką ilością benzenu. Po krystalizacji z 500 ml chloroformu uzyskuje się z 45% wydajnością czysty 3-amino-4-(3,4-ksylilo)-furoksan o temperaturze topnienia 121°C. Przez 2-godzinne utrzymywanie w stanie wrzenia w roztworze toluenowym lub przez stopienie można przeprowadzić ten związek w jego izomer 4-amino-3-(3,4-ksylilo)-furoksan o temperaturze topnienia 111°C, a ten zredukować następnie do 3-amino-4-(3,4-ksylilo)-furanu.



Wzór 2

1. Sposób wytwarzania pochodnych furazanu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, a R_2 oznacza niższą grupę alkilową podstawioną w pozycji o- lub m-, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w postaci soli metalu alkalicznego, lub związek o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w postaci soli metalu alkalicznego, poddaje się reakcji z 2 równoważnikami molowymi hydroksyloaminy.

2. Odmiana sposobu według zastr. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastr. 1, a X_1 , X_2 i X_3 oznaczają wodór lub resztę acylową kwasu organicznego, a zwłaszcza kwasu karboksylowego, poddaje się cyklizacji i ewentualnie równoczesnej hydrolizie.

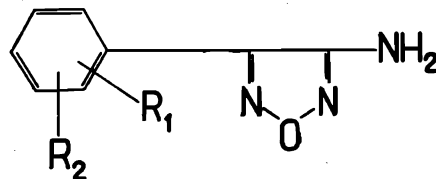
3. Odmiana sposobu według zastr. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastr. 1, a X_3 oznacza resztę acylową kwasu organicznego, a zwłaszcza kwasu karboksylowego lub rodnik wywodzący się z jednofunkcyjnej pochodnej kwasu węglowego, poddaje się hydrolizie.

4. Odmiana sposobu według zastr. 1, **znamienna tym**, że związek nitrozowy o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastr. 1, a R_3 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, poddaje się reakcji z chlorowodorkiem hydroksyloaminy.

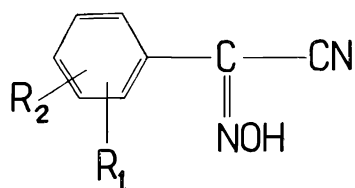
5. Odmiana sposobu według zastr. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 7, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastr. 1, a R_4 oznacza niższą grupę alkilową, ogrzewa się do wrzenia w obecności mocnego kwasu mineralnego.

6. Odmiana sposobu według zastr. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 9, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastr. 1, poddaje się w znany sposób degradacji Hofmanna.

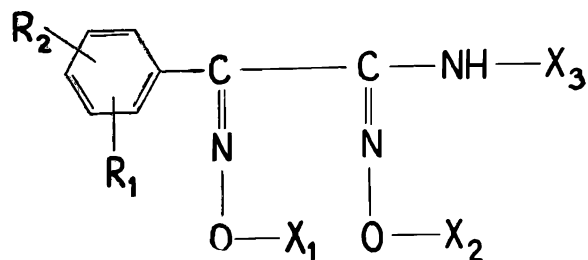
7. Odmiana sposobu według zastr. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 10a lub wzorze 10b, w których to wzorach R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastr. 1, poddaje się w znany sposób redukcji.



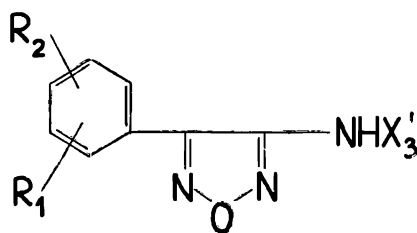
Wzór 1



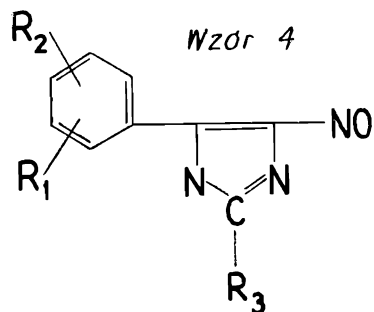
Wzór 3



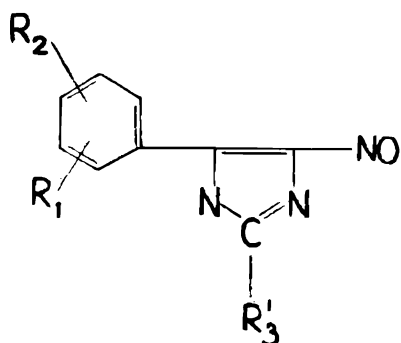
Wzór 4



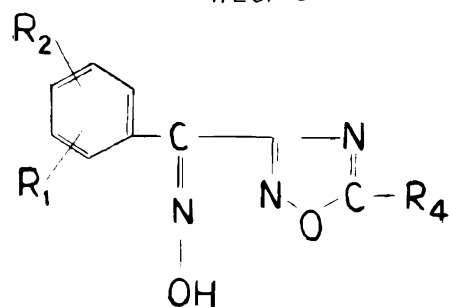
Wzór 5



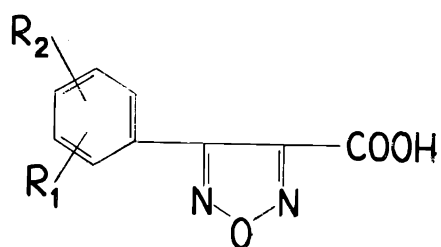
Wzór 6



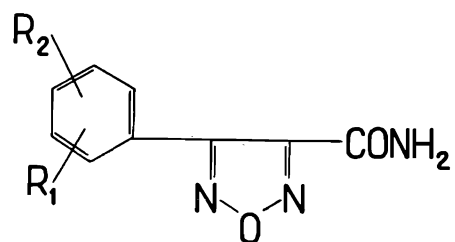
Wzór 6a



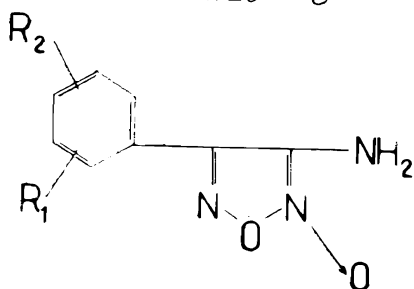
Wzór 7



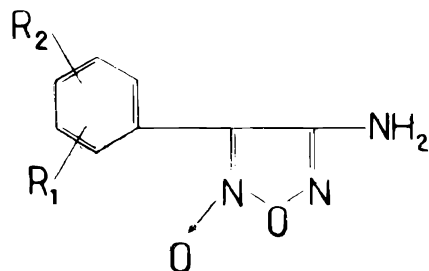
Wzór 8



Wzór 9



Wzór 10a



Wzór 10b