



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 29.X.1969 (P 136 572)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 31.XII.1973

Kl. 12q,24

MKP C07d 63/08

Właściciel patentu: Ciba — Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych kwasów karboksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych kwasów karboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 2—7 atomach węgla, X oznacza atom tlenu lub siarki, Y₁ oznacza atom wodoru, grupę metylową lub metoksylową, Y₂ oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a Z₁ i Z₂ oznaczają atom wodoru, atom chlorowca do liczby atomowej 35, grupę alkilową lub alkoksylową o najwyżej 2 atomach węgla, oraz ich soli z nieorganicznymi lub z organicznymi zasadami.

Stwierdzono, że te nowe związki posiadają przy wysokim wskaźniku leczniczym cenne właściwości farmakologiczne. Działają zwłaszcza przeciwkaszlowo i moczopędnie. Skuteczność działania przeciwkaszlowego stwierdzono na podstawie próby wzorcowej [R. Domenjoz, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 215, 19—24 (1952)]. Związek o wzorze ogólnym 1, sól sodowa kwasu 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-metylobenzofurano-2 - karboksylowego hamuje u kota, po podaniu dożylnym, bodziec kaszlowy wywołany silnym lub całkowitym podrażnieniem prądem elektrycznym nerwu krtaniowego górnego (Nervus laryngeus superior) w ciągu godziny.

Działanie moczopędne i wydzielanie się z moczem soli potasowych stwierdzono również na podstawie prób wzorcowych [E. G. Stenger i inni Schweiz. med. Wochenschr. 89, 1126 (1959)]. Te właściwości charakteryzują nowe związki jako od-

2

powiednie do leczenia zaburzeń wywołanych niedostatecznym wydzielaniem się elektrolitów, zwłaszcza chlorku sodowego. Takie zaburzenia są przyczyną obrzęków i nadciśnienia.

Na przykład kwas 5-butyrylo-2,3-dwuwodoro-6,7-dwumetylobenzofurano-2-karboksylowy podany doustnie psu w dawce 5 mg/kg powoduje zwiększenie wydzielania się jonów sodu i jonów chloru w ilości 0,02—0,04 milirównoważnika na minutę na kg wagi ciała oraz moczu w ilości 0,1—0,2 ml na minutę na kg wagi ciała, natomiast wydzielanie jonów potasu podnosi się tylko do 0,004—0,008 milirównoważnika na minutę na kg wagi ciała.

W heterocyklicznych kwasach karboksylowych o wzorze ogólnym 1 Z₁ zajmuje położenie 4 lub położenie 6, a Z₂ położenie 6 lub położenie 7, R oznacza na przykład grupę etylową, propylową, izopropylową, butylową, izobutylową, II-rzęd-butylową, III-rzęd-butylową, pentylową, izopentylową, 1-metylobutylową, 1-etylopropylową, 1,1-dwumetylopropylową, heksylową, izohexylową, heptylową, izoheptylową, lub 1,1-dwuetylopropylową. Z₁ i Z₂ oznaczają jako grupy alkoksylowe grupę metoksylową lub grupę etoksylową.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez poddanie reakcji związku o wzorze ogólnym 2, w którym X, Y₁, Y₂, Z₁ i Z₂ mają znaczenie, podane przy omawianiu wzoru 1, z halogenkiem kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 3 lub z bezwodnikiem kwasu

3

karboksylowego o wzorze ogólnym 4, w którym R ma znaczenie, podane przy omawianiu wzoru 1, a Q oznacza atom chlorowca, według metody Friedela-Craftsa i produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się w sól z zasadą nieorganiczną lub organiczną.

Jako chlorowiec, Q korzystnie jest chlorem lub bromem. Odpowiednimi katalizatorami, stosowanymi w reakcji według Friedela-Craftsa, są na przykład zwłaszcza chlorek glinowy i chlorek cynowy, dalej chlorek cynkowy, stężony kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas polifosforowy lub kwas pirofosforowy. Wymienione kwasy stosuje się przede wszystkim, jeżeli jako środek acylujący używa się bezwodnika kwasu karboksylowego. Reakcję prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku. Jako rozpuszczalniki stosuje się na przykład węglowodory alifatyczne lub cykloalifatyczne, jak heptan lub cykloheksan, nitrowęglowodory, jak nitrometan, nitrocykloheksan lub nitrobenzen albo chlorowcowęglowodory, jak czterochlorek węgla, chlorek etylenu, chlorek metylenu, o-dwuchlorobenzen i dalej dwusiarczki węgla.

Jako substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2 nadają się na przykład związki, w których X oznacza tlen i których rodniki Y_1 , Y_2 , Z_1 i Z_2 mają znaczenie, podane we wzorze 1. Tego rodzaju związkami są na przykład kwas 2,3-dwuwodorobenzofurano-2-karboksylowy [R. Fittig i G. Ebert, Ann. Chem. 216, 116 (1883)] i kwas 2,3-dwuwodoro-6-metoksybenzofurano-2-karboksylowy [W. Will i P. Beck, Chem. Ber. 19, 1783 (1886)]. Dalsze związki tego rzędu wytwarza się na przykład, wychodząc z podstawionych 2-allilofenoli w sposób następujący. Podstawione 2-allilofenole utlenia się kwasem nadciętym do odpowiednich 2-(2,3-epoksypropylo)-fenoli i, ogrzewając, poddaje reakcji przegrupowania 2,3-dwuwodoro-2-hydroksymetylobenzofurany, które utlenia się nadmanganianem potasu do odpowiednich kwasów 2,3-dwuwodorobenzofurano-2-karboksylowych. Na przykład sposobem tym wytwarza się kwas 2,3-dwuwodoro-6-chlorobenzofurano-2-karboksylowy, wychodząc z 2-allilo-5-chlorofenolu poprzez związki pośrednie 2-(2,3-epoksypropylo)-5-chlorofenol i 2,3-dwuwodoro-2-hydroksymetylo-6-chlorobenzofuran.

Dalej związki o wzorze ogólnym 2 można otrzymać przez redukcję ewentualnie podstawionych kwasów benzofurano-2-karboksylowych, na przykład przy użyciu amalgamatu sodowego, do odpowiednich kwasów 2,3-dwuwodorobenzofurano-2-karboksylowych. Na przykład wytwarza się tym sposobem kwas 2,3-dwuwodoro-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy, wychodząc z kwasu 6-metylobenzofurano-2-karboksylowego [K. von Auwers, Ann. Chem. 408, 255 (1955)].

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2, zawierające atom siarki jako X, otrzymuje się w analogiczny sposób przez redukcję odpowiednio podstawionych kwasów benzo[b]tiofeno-2-karboksylowych przy użyciu amalgamatu sodowego. Spośród wyjściowych kwasów benzo[b]tiofeno-2-karboksylowych kilka jest znanych, jak na przykład kwas 6-metylobenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy [Y. Matsuki, T. Kanda, Nippon Kagaku Zasshi 86,

4

99—102 (1965)], a dalsze wytwarza się analogicznie do znanych, na przykład przez karboksylowanie odpowiednio podstawionych benzo[b]tiofenów. Dalej podstawione kwasy benzo[b]tiofeno-2-karboksylowe otrzymuje się przez kondensację, odpowiednio do definicji podanej dla Z_1 i Z_2 , podstawionych o-chlorowcobenzaldehidów, otrzymując odpowiednie podstawione 5-(o-chlorowcobenzylideno)-rodaniny, które ogrzewa się do wrzenia z ługiem sodowym i w razie potrzeby następnie ogrzewa z metanolanem sodowym w glikolu dwuetylenowym w temperaturze 150—160° [M. D. Castle, R. G. Plevy i Y. C. Tatlow J. Chem. Soc. 1968, 1225—1227].

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 i ich sole podaje się doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo. Do wytwarzania soli stosuje się zasady nieorganiczne lub organiczne, jak na przykład wodorotlenki metali alkalicznych lub wodorotlenki metali ziem alkalicznych, węglany lub wodorowęglany, trójetanoloaminę lub cholinę. Dawki dzienne wolnych zasad lub farmakologicznie dopuszczalnych soli tychże wahają się w granicach 1—20 mg per os dla stałocieplnych organizmów. Odpowiednie postacie dawki jednostkowej, jak drażetki, kapsułki, tabletki, czopki lub ampułki zawierają korzystnie 25—250 mg substancji biologicznie czynnej, otrzymanej sposobem według wynalazku, albo farmakologicznie dopuszczalnej soli tejże.

Postacie dawki jednostkowej do stosowania doustnego zawierają jako substancję biologicznie czynną korzystnie 20—80% związku o wzorze ogólnym 1 lub farmakologicznie dopuszczalnej soli takiego związku. W celu wytworzenia tabletek albo rdzeni drażetek, substancję biologicznie czynną miesza się ze stałymi sproszkowanymi nośnikami, jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit; ze skrobią, jak skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana albo amylopektyna, dalej ze sproszkowanym blaszencem lub sproszkowaną pulpą cytrusową; z pochodnymi celulozy albo z żelatyną ewentualnie z dodatkiem takich środków, jak stearynian magnezowy lub stearynian wapniowy lub poliglikole etylenowe.

Rdzenie drażetek powleka się na przykład stężonymi roztworami cukru, które na przykład zawierają jeszcze gumę arabską, talk i/albo dwutlenek tytanu albo też lakierem, rozpuszczonym w łatwo lotnym rozpuszczalniku organicznym albo w mieszaninie rozpuszczalników. Do tych powłok można dodawać barwniki, na przykład dla znakowania różnych dawek substancji biologicznie czynnej. Jako dalsze postacie dawki jednostkowej do podawania doustnego nadają się kapsułki do zamykania z żelatyny oraz miękkie zamknięte kapsułki z żelatyny i środka zmiękczającego, jak gliceryna. Kapsułki do zamykania zawierają substancję biologicznie czynną, korzystnie w postaci granulatu, na przykład w mieszaninie ze środkami takimi, jak talk albo stearynian magnezowy i ewentualnie ze środkami stabilizującymi, jak pirosiarczyn sodowy lub kwas askorbinowy. W miękkich kapsułkach substancja biologicznie czynna korzystnie jest rozpuszczona lub zawieszona w odpowied-

nich cieczach, jak ciekłe poliglikole etylenowe, przy czym można dodać także stabilizatory.

Dalej wchodzi w rachubę do leczenia kaszlu na przykład także tabletki do ssania oraz nie dozwolone jednostkowo postaci do stosowania doustnego, jak na przykład przygotowywane ze znanymi substancjami pomocniczymi syropy od kaszlu i krople od kaszlu.

Jako postaci dawki jednostkowej do stosowania doodbytniczego wchodzi w rachubę na przykład czopki, składające się z połączenia związku o wzorze ogólnym 1 lub odpowiedniej soli tegoż z objętą podstawą tłuszczową, albo także kapsułki żelatynowe doodbytnicze, zawierające kombinację substancji biologicznie czynnej z poliglikolami etylenowymi.

Ampułki do podawania pozajelitowego, zwłaszcza domięśniowego, a także dożylnego zawierają korzystnie rozpuszczalną w wodzie sól związku o wzorze ogólnym i jako substancję biologicznie czynną w stężeniu korzystnie 0,5—5%, ewentualnie razem z odpowiednimi środkami stabilizującymi i substancjami buforowymi w roztworze wodnym.

Następujące przepisy wyjaśniają wytwarzanie postaci farmaceutycznych, zawierających związki o wzorze 1: Otrzymywanie drażetek. 1000 g kwasu 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-metylobenzofurano-2 - karboksylowego miesza się z 550 g laktozy i 292 g skrobi ziemniaczanej. Mieszaninę zwilża się wodnym roztworem 8 g żelatyny i granuluje na sicie. Po wysuszeniu dodaje się mieszając 60 g skrobi ziemniaczanej, 60 g talku, 10 g stearynianu magnezowego i 20 g koloidalnego dwutlenku krzemu. Mieszaninę prasuje się na 10 000 tabletek po 200 mg wagi każda, o zawartości 100 mg substancji biologicznie czynnej każda, a następnie jeśli to pożądane, zaopatruje się częściowymi nacięciami w celu dokładniejszego dostosowania dawkowania.

Jako substancję biologicznie czynną można stosować także takie same ilości kwasu 5-butyrylo-2,3-dwuwodoro-6,7-dwumetylobenzofurano-2 - karboksylowego. Z 1000 g kwasu 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-metylo-benzofurano-2 - karboksylowego, 379 g laktozy i wodnego roztworu 6 g żelatyny wytwarza się granulaty, do którego po wysuszeniu dodaje się, mieszając, 10 g koloidalnego dwutlenku krzemu, 40 g talku, 60 g skrobi ziemniaczanej i 5 g stearynianu magnezowego i prasuje na 10 000 rdzeni drażetek. Powleka się je następnie stężonym syropem, składającym się z 533,5 g krystalicznej sacharozy, 20 g szelaku, 75 g gumy arabskiej, 250 g talku, 20 g koloidalnego dwutlenku krzemu i 1,5 g barwnika i suszy. Otrzymane drażetki ważą po 240 mg i zawierają po 100 mg substancji biologicznie czynnej.

Otrzymywanie kapsułek. W celu wytworzenia 1000 kapsułek po 100 mg substancji biologicznie czynnej każde miesza się 100 g kwasu 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-metylobenzofurano-2 - karboksylowego z 9,5 g talku i 0,5 stearynianu magnezowego, i mieszaninę przesiewa na sicie (na przykład sito IV według Ph. Helv. V) i napełnia równomiernie kapsułki wielkości 0.

Jako substancję biologicznie czynną można stosować także takie same ilości kwasu 5-butyrylo-2,3-

-dwuwodoro-6,7-dwumetylobenzofurano-2 - karboksylowego.

Otrzymywanie syropu od kaszlu. W celu przygotowania syropu od kaszlu o zawartości 0,5% substancji biologicznie czynnej rozpuszcza się w 3 litrach destylowanej wody 1,5 l gliceryny, 42 g p-hydroksybenzoesanu metylu, 18 g p-hydroksybenzoesanu propylu i, lekko ogrzewając, 50 g kwasu 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-metylobenzofurano-2-karboksylowego, po czym dodaje 4 litry 70% roztworu sorbitu, 1000 g krystalicznej sacharozy, 350 g glikozy oraz substancji zapachowej, na przykład 250 g „Orange Pell Soluble Fluid” Eli Lilly and Co, Indianapolis, lub po 5 g naturalnego zapachu cytrynowego i 5 g esencji „Halb und Halb”, produkcji firmy Haarmann und Reimer, Holgmin-den, Niemcy, otrzymany roztwór przesącza się i przesącz uzupełnia wodą destylowaną do 10 litrów.

Otrzymywanie kropli od kaszlu. W celu przygotowania kropli od kaszlu o zawartości 2,5% substancji biologicznie czynnej rozpuszcza się 250 g kwasu 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-metylobenzofurano-2-karboksylowego i 30 g cyklamianu sodowego w mieszaninie 4 litrów metanolu (96%) i 1 litra glikolu propylenowego. Oddzielnie miesza się 3,5 litra 70% roztworu sorbitu z 1 litrem wody i mieszaninę tę dodaje się do uprzednio przygotowanego roztworu substancji biologicznie czynnej. Następnie dodaje się substancję zapachową, na przykład 5 g substancji zapachowej cukierków od kaszlu lub 30 g esencji grapefruit, produkcji firmy Haarmann und Reimer, Holzminden, Niemcy, całość dobrze miesza, przesącza i uzupełnia destylowaną wodą do 10 litrów.

Otrzymywanie masy do czopków. Masę do czopków przygotowuje się z 2,5 g kwasu 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-metylobenzofurano-2 - karboksylowego i 167,5 g stałego tłuszczu i odlewa 100 czopków każdy o zawartości 25 mg substancji biologicznie czynnej.

200 mg kwasu 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-metylobenzofurano-2-karboksylowego rozpuszcza się w 4 ml wodnego 0,1 n roztworu wodorowęglanu sodowego, roztwór ogrzewa się, dopełnia do 10 ml i wyjaławia.

Jako substancję biologicznie czynną można stosować także takie same ilości kwasu 5-butyrylo-2,3-dwuwodoro-6,7-dwumetylobenzofurano-2-karboksylowego.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu. Temperatury wyrażone są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) 25,2 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylobenzofurano-2-karboksylowego roztwarza się 135 ml nitrobenzenu przy czym, mieszając i ochładzając, dodaje się porcjami w ciągu 30 minut 69,5 g chlorku glinowego tak, aby temperatura nie przekroczyła 10°. W tej samej temperaturze dodaje się kroplami w ciągu 30 minut 22,3 g chlorku butyrylu. Potem mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w kąpeli lodowatej w ciągu 5 godzin, po czym pozostawia na 16 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie ogrzewa się 1 godzinę do

temperatury 40° i mieszaninę reakcyjną wlewa do 500,0 g lodu. Do otrzymanej zawiesiny dodaje się 50 ml stężonego kwasu solnego. Po rozłożeniu się zespolonego związku chlorku glinowego mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się trzykrotnie, stosując po 150 ml eteru. Wyciąg eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość roztwarza się w heksanie, wytrząsa, oddziela ponownie od heksanu i przekrystalizowuje z benzenu. Otrzymany kwas 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy topnieje w temperaturze 140—141°.

Związek wyjściowy w przykładzie I a) wytwarza się następująco:

b) 35,0 g kwasu 6-metylobenzofurano-2-karboksylowego [K. von Auwers, Ann. Chem. 408, 255 (1915)] rozpuszcza się w 500 ml nasyconego, wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego i roztwór ochładza lodem do temperatury 5°. Następnie dodaje się 500,0 g 5% amalgamatu sodowego, po 2 godzinach przerywa ochładzanie lodem mieszaniny reakcyjnej i pozostawia ją na 24 godziny w temperaturze 20°. Następnie oddziela się roztwór od rtęci, filtruje i wartość pH przesącza doprowadza się do 1 stężonym kwasem solnym. Wytrącony osad odsącza się, przemywa 300 ml wody i suszy. Otrzymany kwas 2,3-dwuwodoro-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy topnieje w temperaturze 157°, a po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i wody w temperaturze 158°.

Przykład II. a) Analogicznie jak, w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-7-chlorobenzofurano-2-karboksylowy chlorkiem butyrylu w nitrobenzenie w obecności chlorku glinowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-7-chlorobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 161° (z benzenu).

Związek wyjściowy, kwas 2,3-dwuwodoro-7-chlorobenzofurano-2-karboksylowy wytwarza się następująco:

b) 112,0 g 2-allylo-6-chlorofenolu [D. S. Tarbell i J. W. Wilson J. Am. Chem. Soc. 64, 1066 (1942)] dodaje się mieszając w ciągu 30 minut do starannie ochłodzonej mieszaniny 6,5 g bezwodnego octanu sodowego i 160,0 g 40% kwasu nadoctowego. Temperatura reakcji w ciągu 24 godzin nie powinna przekroczyć 15—20°. Następnie dodaje się nadmiar wodnego nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego. Roztwór eterowy przemywa się nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, roztworem chlorku sodowego oraz roztworem siarczanu żelazowego tak, aby rozłożyć cały nadmiar kwasu nadoctowego. (Nadmiar kwasu nadoctowego stwierdza się jodkiem potasowym w wodzie). Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość, surowy 6-chloro-2-(2,3-epoksypropylo)-fenol ogrzewa się w ciągu 20 minut do temperatury 110° i mieszaninę reakcyjną destyluje pod wysoką próżnią otrzymując 2,3-dwuwodoro-2-hydroksymetylo-7-chlorobenzofuran wrze w temperaturze 101—108° 0,02 tor.

c) 15,0 g 2,3-dwuwodoro-2-hydroksymetylo-7-chlorobenzofuranu roztwarza się w 120 ml 4 n roztworu wodorotlenku sodowego przez silne wy-

trzasanie i ochładza do temperatury 5°. Potem do zawiesiny dodaje się jednorazowo roztwór 72,0 g nadmanganianu potasowego w 1,3 litra wody i, ochładzając, wytrząsa energicznie, tak, aby temperatura nie podniosła się ponad 25°. Po odbarwieniu się mieszaniny reakcyjnej odsącza się dwutlenek manganu i mieszaninę przemywa 300 ml gorącej wody. Ochłodzony roztwór doprowadza się stężonym kwasem solnym do wartości pH = 1 i ekstrahuje eterem trzykrotnie, stosując po 500 ml. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny czterochlorku węgla i benzenu, przy czym kwas 2,3-dwuwodoro-7-chlorobenzofurano-2-karboksylowy topnieje w temperaturze 145—146°.

Przykład III. Analogicznie, jak w przykładzie I a), wychodząc z chlorku butyrylu w obecności chlorku glinowego w nitrobenzenie, otrzymuje się następujące końcowe produkty: a) z kwasu 2,3-dwuwodorobenzofurano-2-karboksylowego [R. Fittig i G. Ebert, Ann. Chem. 216, 166 (1883)] kwas 2,3-dwuwodoro-5-butyrylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 133° (z octanu etylu) i b) z kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metoksybenzofurano-2-karboksylowego [W. Will i P. Beck, Chem. Ber. 19, 1783 (1886)] kwas 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-metoksybenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 170° (z mieszaniny toluenu i octanu etylu).

Przykład IV. a) Analogicznie, jak w przykładzie I a), z kwasu 2,3-dwuwodoro-6-chlorobenzofurano-2-karboksylowego przy użyciu chlorku butyrylu w obecności chlorku glinowego w nitrobenzenie wytwarza się kwas 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-chlorobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 110° (z benzenu).

Substancję wyjściową, kwas 2,3-dwuwodoro-6-chlorobenzofurano-2-karboksylowy otrzymuje się następująco: b) Analogicznie, jak w przykładzie II b), mieszaninę 2-allylo-3-chlorofenolu i 2-allylo-5-chlorofenolu [W. N. White, C. D. Slater, J. Org. Chem. 26, 3631 (1961)] przeprowadza się w mieszaninę 2,3-dwuwodoro-2-hydroksymetylo-4-chlorobenzofuranu i 2,3-dwuwodoro-2-hydroksymetylo-6-chlorobenzofuranu, którą destyluje się w temperaturze 95—115°/0,02 tor. Destylat rozdziela się przez chromatografię podziałową na żelu krzemionkowym przy użyciu mieszaniny octanu etylu i benzenu (3:100) jako środka wymagającego.

Wyosobniony 2,3-dwuwodoro-2-hydroksymetylo-6-chlorobenzofuran przeprowadza się analogicznie, jak w przykładzie II c), za pomocą nadmanganianu potasowego w kwas 2,3-dwuwodoro-6-chlorobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 163° (z benzenu).

Przykład V. Analogicznie, jak w przykładzie I a), kwas 2,3-dwuwodoro-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy acyluje się chlorkiem propionylu w nitrobenzenie w obecności chlorku glinowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-propionilo-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 125° (z mieszaniny cykloheksan-octanu etylu).

Związek wyjściowy, kwas 2,3-dwuwodoro-6-me-

tylobenzofurano-2-karboksylowy wytwarza się, jak w przykładzie I b).

Przykład VI. a) Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-7-metoksybenzofurano-2-karboksylowy chlorkiem butyrylu w nitrobenzenie w obecności chlorku glinowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-7-metoksybenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 118° (z benzenu).

Związek wyjściowy, kwas 2,3-dwuwodoro-7-metoksybenzofurano-2-karboksylowy wytwarza się następująco: b) Analogicznie, jak w przykładzie I b), rozpuszcza się kwas 7-metoksybenzofurano-2-karboksylowy [F. M. C. Corp. Neth. 6.500.340, C. A. 64 3485 a] w wodnym roztworze wodorowęglanu sodowego i redukuje amalgamatem sodowym do kwasu 2,3-dwuwodoro-7-metoksybenzofurano-2-karboksylowego o temperaturze topnienia 123° (z benzenu).

Przykład VII. Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy chlorkiem w nitrobenzenie w obecności chlorku glinowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-walerylo-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 137° (z mieszaniny cykloheksan-octan etylu).

Związek wyjściowy wytwarza się, jak w przykładzie I b).

Przykład VIII. a) Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-6,7-dwumetylobenzofurano-2-karboksylowy za pomocą chlorku butyrylu w obecności chlorku glinowego w nitrobenzenie, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6,7-dwumetylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 148° (z octanu etylu).

Związek wyjściowy, kwas 2,3-dwuwodoro-6,7-dwumetylobenzofurano-2-karboksylowy, wytwarza się następująco:

b) 45,0 g 2,3-dwumetylofenolu i 50,0 g kwasu jabłkowego proszkuje się i miesza dobrze. Do mieszaniny dodaje się 100 ml stężonego kwasu siarkowego i, mieszając, ogrzewa powoli tak, aby temperatura reakcji wynosiła po 30 minutach 130°. Roztwór utrzymuje się w ciągu dalszych 30 minut w tej samej temperaturze, potem wlewa do 1 kg lodu i miesza powstałą zawiesinę 30 minut. Wytrącone kryształy odsąca się na nuczcy i przekryształizowuje z etanolu. Otrzymuje się 7,8-dwumetylokumarynę o temperaturze topnienia 128—130°.

c) 34,8 g 7,8-dwumetylokumaryny, otrzymanej według przykładu VIII b), rozpuszcza się w 60 ml chloroformu. Do roztworu tego dodaje się kroplami, mieszając i dorywczo ochładzając lodem, roztwór 32,5 g bromu w 20 ml chloroformu tak, aby temperatura reakcji wynosiła 20—25°. Mieszaninę miesza się dalej w ciągu 20 minut w temperaturze pokojowej, po czym całkowicie odparowuje się chloroform pod próżnią. Pozostałość dodaje się porcjami do zawiesiny z 90,0 g wodorotlenku potasowego w 300 ml etanolu, przy czym utrzymuje się temperaturę reakcji na poziomie 30—40°, stosując ochładzanie. Mieszaninę miesza się następnie 30 minut w temperaturze 40° i w ciągu 30 mi-

nut w temperaturze 80°, po czym wlewa ją do 2 litrów lodowatej wody. Wodny alkaliczny roztwór przemywa się dwukrotnie, stosując po 400 ml eteru, i stężonym kwasem solnym ustala wartość pH = 2—3. Otrzymaną zawiesinę miesza się w ciągu pół godziny w temperaturze pokojowej. Wytrącone kryształy odsąca się na nuczcy i przekryształizowuje z etanolu. Otrzymuje się kwas 6,7-dwumetylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 237—239°.

d) Analogicznie, jak w przykładzie I b), kwas 6,7-dwumetylobenzofurano-2-karboksylowy rozpuszcza się w wodnym roztworze wodorowęglanu sodowego i redukuje przy użyciu amalgamatu sodowego na kwas 2,3-dwuwodoro-6,7-dwumetylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 182° (z etanolu).

Przykład IX. Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy przy użyciu chlorku 2-etylobutyrylu w nitrobenzenie w obecności chlorku glinowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-(2-etylobutyrylo)-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 104° (z heksanu). Związek wyjściowy wytwarza się jak w przykładzie I b).

Przykład X. Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-3,6-dwumetylobenzofurano-2-karboksylowy [Fries, Finkewirth A. 362 52] za pomocą chlorku butyrylu w nitrobenzenie w obecności chlorku glinowego otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-3,6-dwumetylo-5-butyrylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 98—100° (z benzenu).

Przykład XI. Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy za pomocą chlorku izowalerylu w nitrobenzenie w obecności chlorku glinowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-izowalerylo-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 132° (z benzenu).

Związek wyjściowy wytwarza się, jak w przykładzie I b).

Przykład XII. a) Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy za pomocą chlorku pentanokarbonylu w nitrobenzenie w obecności chlorku glinowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-pentanokarbonylo-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 137° (z mieszaniny cykloheksan-octan etylu).

Związek wyjściowy wytwarza się, jak w przykładzie I b).

b) Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy chlorkiem heptanokarbonylu w nitrobenzenie w obecności chlorku glinowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-heptanokarbonylo-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 136° (z benzenu).

Związek wyjściowy wytwarza się, jak w przykładzie I b).

Przykład XIII. a) Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-6-etylobenzofurano-2-karboksylowy chlorkiem butyrylu w nitrobenzenie w obecności chlorku glinowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-etylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 88° (z czterochlorkiem węgla).

Związek wyjściowy, kwas 2,3-dwuwodoro-6-etylobenzofurano-2-karboksylowy, wytwarza się następująco:

b) 50,0 g m-etylofenolu, 55,0 g kwasu jabłkowego i 100 ml stężonego kwasu siarkowego, mieszając, ogrzewa się powoli do temperatury 130° i miesza dalej w ciągu 20 minut w tej samej temperaturze. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 2 kg lodu i ekstrahuje eterem, stosując po 500 ml. Wyciąg eterowy przemywa się 200 ml wody i 200 ml stężonego wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość surową 7-etylokumarynę stosuje się w postaci surowego produktu.

c) 30,4 g 7-etylokumaryny rozpuszcza się w 40 ml chloroformu i, mieszając, dodaje kroplami 29,0 g bromu w 20 ml chloroformu. Temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymuje się w granicach 20—25° przez dorywcze ochładzanie lodową kąpielą. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 20 minut w temperaturze pokojowej i odparowuje pod próżnią uzyskiwaną za pomocą pompy wodnej strumieniowej w temperaturze 50°. Pozostałość przenosi się porcjami do roztworu 80,0 g wodorotlenku potasowego w 160 ml etanolu, ogrzanego do temperatury 30° i utrzymuje temperaturę reakcji 30—40° przez ochładzanie. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się 30 minut w temperaturze pokojowej i 30 minut w temperaturze 80° i wlewa do 1 litra lodowatej wody. Wodny roztwór alkaliczny przemywa się dwukrotnie, stosując po 300 ml eteru, zakwasza stężonym kwasem solnym do wartości pH = 2—3 i odfiltrowuje pod próżnią wytrącony surowy produkt. Surowy produkt przekrystalizowuje się z etanolu i suszy pod próżnią w temperaturze 80°, przy czym otrzymany kwas 6-etylo-5-butyrylobenzofurano-2-karboksylowy topnieje w temperaturze 152—154°.

d) Analogicznie, jak w przykładzie I b), rozpuszcza się kwas 6-etylobenzofurano-2-karboksylowy w wodnym roztworze wodorowęglanu sodowego i redukuje amalgamatem sodowym, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-6-etylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 126° (z benzenu).

Przykład XIV. a) Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-6-fluorobenzofurano-2-karboksylowy chlorkiem butyrylu w nitrobenzenie w obecności chlorku glinowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-fluorobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 144° (z mieszaniny cykloheksan-octan etylu).

Związek wyjściowy, kwas 2,3-dwuwodoro-6-fluorobenzofurano-2-karboksylowy, wytwarza się następująco:

b) 3,5 g aldehydu p-fluorosalicylowego [Hodgson, Niscon, Chem. Soc. 1635 (1929)] ogrzewa się z 3,5 g

węglanu potasowego w 20 ml ketonu metylowoetylenowego pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się kroplami w ciągu 15 minut 7 g bromomalonianu etylu. Mieszaninę gotuje się w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną i pozostawia do następnego dnia. Z kolei keton metylonoetylowy odparowuje się, do pozostałości dodaje 30 ml etanolu, 3,2 ml wody i 4 g wodorotlenku potasowego i ponownie ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Roztwór odparowuje się do 1/3 objętości i rozcieńcza wodą do chwili otrzymania klarownego roztworu. Otrzymany roztwór przemywa się eterem i zakwasza rozcieńczonym kwasem siarkowym wobec kongo. Wytrącony kwas 6-fluorobenzofurano-2-karboksylowy odsącza się, suszy i przekrystalizowuje z benzenu. Temperatura topnienia 263°.

c) Analogicznie, jak w przykładzie I b), rozpuszcza się kwas 6-fluorobenzofurano-2-karboksylowy w wodnym roztworze wodorowęglanu sodowego i redukuje za pomocą amalgamatu sodowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-6-fluorobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 142° (z benzenu).

Przykład XV. a) Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-6-chloro-7-metylobenzofurano-2-karboksylowy chlorkiem butyrylu w nitrobenzenie w obecności chlorku glinowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-chloro-7-metylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 151° (oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym i eluowany mieszaniną benzenu) octanu etylu (kwasu octowego w stosunku 90:5:5 i wreszcie jeszcze przekrystalizowany z cykloheksanu).

Związek wyjściowy, kwas 2,3-dwuwodoro-6-chloro-7-metylobenzofurano-2-karboksylowy, wytwarza się następująco:

b) 30 g 2-hydroksy-6-chlorotoluenu [Ullmann, Panchand A. 350 112], 28,6 g kwasu jabłkowego i 57 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się, mieszając, w ciągu 8 godzin w temperaturze 90—100° lub do chwili zaprzestania wydzielania się gazów. Z kolei mieszaninę wlewa się do lodu i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy zatęża się, a pozostałość przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się maziaste kryształy 7-chloro-8-metylo-kumaryny.

c) 17,2 g 7-chloro-8-metylokumaryny zawiesza się w 35 ml chloroformu i dodaje kroplami w temperaturze 25° 4,7 ml bromu w 10 ml chloroformu w ciągu 20 minut. Miesza się jeszcze dalej w ciągu pół godziny i zatęża pod próżnią. Pozostały olej, mieszając, dodaje się kroplami do roztworu 39,5 g wodorotlenku potasowego w 120 ml etanolu tak, aby temperatura nie podniosła się ponad 40°. Miesza się dalej w ciągu 30 minut w temperaturze 25° i następnie jeszcze 30 minut w temperaturze 80°. Breję wylewa się na lód. Otrzymany roztwór zakwasza się 4 n kwasem siarkowym do wartości pH = 7, przemywa eterem, zakwasza wobec kongo i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy zatęża się i kwas 6-chloro-7-metylobenzofurano-2-karboksylowy

lowy przekrystalizowuje z mieszaniny cykloheksan-octan etylu. Temperatura topnienia 225°.

d) Analogicznie, jak w przykładzie I b), redukuje się kwas 6-chloro-7-metylobenzofurano-2-karboksylowy w wodnym roztworze wodorowęglanu sodowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-6-chloro-7-metylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 133° (z mieszaniny cykloheksan-octan etylu).

Przykład XVI. a) Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-6-metylobenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy chlorkiem butyrylu w nitrobenzenie w obecności chlorku glinowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-metylobenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 122° (z czterochlorku węgla).

Związek wyjściowy, kwas 2,3-dwuwodoro-6-metylobenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy, wytwarza się następująco:

b) Analogicznie, jak w przykładzie I b), redukuje się kwas 6-metylobenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy [Yasuo Matsuki, Tatsuo Kanda, Nippon Kagaku Zasshi 86, 99—102 (1965)] w wodnym roztworze, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-6-metylobenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 158° (z cykloheksanu).

Przykład XVII. a) Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-6-chlorobenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy chlorkiem butyrylu w nitrobenzenie w obecności chlorku glinowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-chlorobenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 155° (z nitrometanu).

Kwas wyjściowy wytwarza się następująco:

b) Mieszaninę 96 g rodaniny, 169 g bezwodnego octanu sodowego i 450 ml lodowatego kwasu octowego ogrzewa się do temperatury 10°. Do otrzymanego roztworu dodaje się 126 g 2,4-dwuchlorobenzaldehydu, rozpuszczonego w 225 ml lodowatego kwasu octowego. Powstaje breja, którą gotuje się 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Gorącą mieszaninę wlewa się do 6 litrów lodowatej wody. Wytrąconą 2-tio-[5-(2,4-dwuchlorobenzylideno)-rodaninę] odsącza się na nuczyci i przemywa wodą.

c) Otrzymaną surową substancję, ogrzewając, rozpuszcza się w 2 l 5% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ponownie ochładza, przy czym wytrącają się ślady 2,4-dwuchlorobenzaldehydu, które odsącza się. Do roztworu dodaje się szybko nadmiar stężonego kwasu solnego, ochładza znowu i odsącza wytrącony kwas 2,4-dwu-chloro- α -merkaptocynamonowy. Kwas ten rozpuszcza się w eterze, roztwór suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje.

d) Pozostałość ogrzewa się z 1350 ml glikolu dwuetylenowego i 117 g metanolu sodowego do temperatury 150—160° i miesza w ciągu godziny w tej temperaturze. Destyluje przy tym metanol. Następnie mieszaninę wlewa się do 5 l lodu i zakwasza kwasem solnym wobec kongo. Wytrąca się kwas 6-chlorobenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy, odsącza się go i przekrystalizowuje z mieszaniny dioksan-octan etylu. Temperatura topnienia 283°.

Kwas 6-chlorobenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy re-

dukuje się analogicznie, jak w przykładzie I b), otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-6-chlorobenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 196—198°.

Przykład XVIII. a) Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-4-chlorobenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy chlorkiem butyrylu, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-4-chloro-5-butyrylobenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 178° (z metanolu).

Związek wyjściowy wytwarza się następująco:

b) Analogicznie, jak w przykładzie XVII b), z 2,6-dwuchlorobenzaldehydu i rodaniny w obecności octanu sodowego i lodowatego kwasu octowego wytwarza się 2-tio-5-(2,6-dwuchlorobenzylideno)-4-tiazolidynon.

c) Otrzymany związek w przykładzie XVIII b) traktuje się analogicznie, jak w przykładzie XVIII c), z tym, że przez gotowanie w ciągu 10 godzin pod chłodnicą zwrotną w jednostopniowym procesie otrzymuje się kwas 4-chlorobenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 257—259° (z etanolu).

Kwas ten redukuje się analogicznie, jak w przykładzie I b), otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-chlorobenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 158—160° (z benzenem).

Przykład XIX. a) Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-6-etoksybenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy chlorkiem butyrylu, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-etoksybenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 144° (z benzenem).

Związek wyjściowy wytwarza się następująco:

b) 389 g 6-etoksybenzo[b]tiofenu-3(2H) zawieszają się w 1750 ml izopropanolu i ogrzewa do temperatury 35°. Następnie dodaje się 76 g borowodoru sodu i mieszaninę odstawia na około 15 godzin. Po rozcieńczeniu 1500 l wody roztwór wytrząsa się z eterem. Po odparowaniu eterowego wyciągu pozostaje 400 g fioletowych kryształów, które rozciera się z 700 g kwasu polifosforowego w ciągu 1 godziny. Po dodaniu nadmiaru lodu mieszaninę ekstrahuje się eterem, wyciąg odparowuje i następnie destyluje, przy czym otrzymuje się 6-etoksybenzo[b]tiofen o temperaturze wrzenia 120°/0,1 tor.

c) W atmosferze azotu 320 g 20-procentowej zawiesiny butylolitu w heksanie rozcieńcza się 1000 ml eteru i ochładza do temperatury —15 do —20°. Następnie 108 g 6-etoksybenzo[b]tiofenu rozpuszcza się w 800 ml eteru i, mieszając, dodaje kroplami do zawiesiny w ciągu 1 godziny. Otrzymaną mieszaninę wlewa się do 4000 g stałego dwutlenku węgla (suchy lód), zawieszono go w 2000 ml eteru. Po powolnym ogrzaniu do temperatury pokojowej mieszaninę zakwasza się wobec kongo stężonym kwasem solnym i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy odparowuje się, otrzymując kwas 6-etoksybenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 208—211° (z etanolu).

d) Kwas 6-etoksybenzo[b]tiofeno-2-karboksylowy redukuje się analogicznie, jak w przykładzie I b), otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-6-etoksybenzo[b]

tioteno-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 118—119°.

Przykład XX. 12,6 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylobenzofurano-2-karboksylowego rozтворя się za pomocą 70 ml nitrobenzenu, przy czym, mieszając i ochładzając, dodaje się porcjami 35 g chlorku glinowego w ciągu 30 minut, tak, aby temperatura nie podniosła się ponad 10°. W temperaturze tej dodaje się kroplami w ciągu 30 minut 16 g bromku butyrylu.

Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 5 godzin w lodowatej kąpieli, z kolei odstawia na okres 16 godzin w temperaturze pokojowej, ogrzewa jeszcze w ciągu 1 godziny do temperatury 40° i wlewa do 500,0 g lodu. Po rozłożeniu się zespolonego związku chlorku glinowego, mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się trzykrotnie, stosując po 150 ml eteru. Wyciąg eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozтворя się szlamuje się w heksanie, wytrząsa ponownie oddziela od heksanu i przekrystalizowuje z benzenu. Otrzymany kwas 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy topnieje w temperaturze 140—141°.

Przykład XXI. 12,6 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylobenzofurano-2-karboksylowego rozтворя się za pomocą 70 ml nitrobenzenu i zadaje porcjami w ciągu 30 minut, mieszając i ochładzając, 35 g glinowego chlorku tak, aby temperatura nie podniosła się ponad 10°. W tej samej temperaturze dodaje się kroplami w ciągu 30 minut 16,5 g bezwodnika kwasu masłowego.

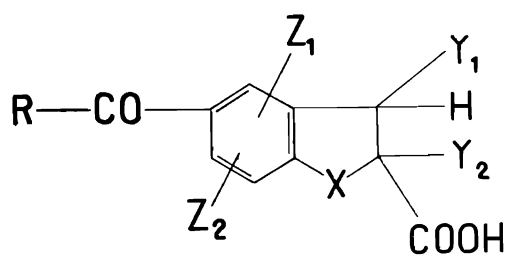
Następnie kontynuuje się mieszanie mieszaniny reakcyjnej w ciągu 5 godzin w lodowatej kąpieli, z kolei odstawia na przeciąg 16 godzin w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa jeszcze 1 godzinę do temperatury 40° i wlewa do 500,0 g lodu. Do otrzymanej zawiesiny dodaje się 50 ml stężonego kwasu solnego. Po rozłożeniu się zespolonego związku chlorku glinowego, mieszaninę reakcyjną

ekstrahuje się trzykrotnie, stosując po 150 ml eteru. Wyciąg eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozтворя się w heksanie, wytrząsa, oddziela ponownie od heksanu i przekrystalizowuje z benzenu. Otrzymany kwas 2,3-dwuwodoro-5-butyrylo-6-metylobenzofurano-2-karboksylowy topnieje w temperaturze 140—141°.

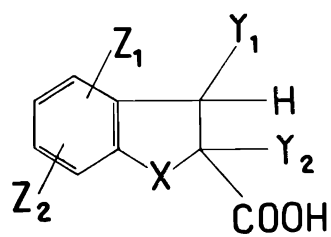
Przykład XXII. Analogicznie, jak w przykładzie I a), acyluje się kwas 2,3-dwuwodoro-2,3-dwumetylobenzofurano-2-karboksylowy [Russel Gaertner, J. Am. Chem.-Soc., 74, 5319 (1952)] chlorkiem kwasu masłowego w nitrobenzenie w obecności chlorku glinowego, otrzymując kwas 2,3-dwuwodoro-2,3-dwumetylo-5-butyrylobenzofurano-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 110—113°.

Zastrzeżenie patentowe

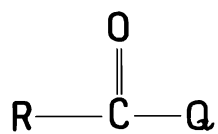
Sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych kwasów karboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 2—7 atomach węgla, X oznacza atom tlenu lub siarki, Y₁ oznacza atom wodoru, grupę metylową lub metoksyłową, Y₂ oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a Z₁ i Z₂ oznaczają atom wodoru, chlorowca do liczby atomowej 35, grupę alkilową lub alkoksylową o najwyżej 2 atomach węgla, ewentualnie w postaci ich soli z zasadami nieorganicznymi lub organicznymi, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X, Y₁, Y₂, Z₁ i Z₂ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z halogenkiem kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 3 lub z bezwodnikiem kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Q oznacza atom chlorowca, według metody Friedel-Craftsa, a otrzymany produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się w sól z zasadą nieorganiczną lub organiczną.



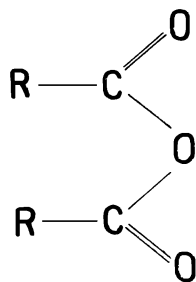
Wzór. 1



Wzór. 2



Wzór. 3



Wzór 4