

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67938

Patent dodatkowy
do patentu _____

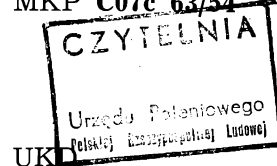
Zgłoszono: 30.X.1967 (P 123 312)

Pierwszeństwo: 31.X.1966 dla zastrz. 2
07.VIII.1967 dla zastrz. 1, 3,
5—8, 10—13 Szwajcaria

Opublikowano: 31.XII.1973

KL. 12o,11

MKP C07c 63/54



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

Sposób wytwarzania nowych podstawionych kwasów fenylooctowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych podstawionych kwasów fenylooctowych, stanowiących nowe związki o cennych właściwościach farmakologicznych.

Wytwarzane sposobem według wynalazku podstawione kwasy fenylooctowe oraz ich estry mają ogólny wzór 1, w którym R_1 oznacza wodór albo niższą grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową, R_2 oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub alkoxyłową albo atom chlorowca, a R_3 , R_4 i R_5 niezależnie od siebie oznaczają atomy wodoru lub niższe grupy alkilowe. Związki te, jak również sole kwasów karboksylowych o wzorze ogólnym 1 z nieorganicznymi i organicznymi zasadami dotychczas nie były opisane.

Jak stwierdzono, związki te charakteryzują się cennymi właściwościami farmakologicznymi, zwłaszcza wykazują działanie znieczulające, przeciwwrządkowe i przeciwzapalne przy korzystnym wskaźniku terapeutycznym. Podaje się je doustnie, do-
odbytnie lub pozajelitowo.

W związkach o wzorze ogólnym 1 R_1 oznacza niższą grupę alkilową, na przykład grupę metylową, etylową n-propylową, izopropylową, n-butylową, izobutylową, II-rzęd. butylową n-pentylową, izopentylową, neopentylową, n-heksylową lub izohexylową, niższą grupę alkenylową, na przykład grupę allylową, 2-metyloallylową lub krotylową, niższą grupę alkinyłową, na przykład grupę 2-propinylo-

2

wą, 2-butynylową lub 3-butynylową. R_2 jako niższa grupa alkilowa stanowi na przykład grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butylową, izobutylową lub III-rzęd. butylową, chlorowca, na przykład atom chloru, bromu i fluoru, R_3 i R_4 oznaczają niższe grupy alkilowe, na przykład grupy metylowe, etylowe, n-propylowe lub izopropylowe. R_5 oznacza niższą grupę alkilową, na przykład grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butylową, izobutylową, III-rzęd. butylową, n-pentylową, izopentylową lub heksylową.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie z monomerem lub polimerem nasyconego alifatycznego γ -dwuketo-związku o najwyżej 10 atomach węgla, lub z jego zdolną do reakcji, funkcijną pochodną cykliczną lub o łańcuchu otwartym, a zwłaszcza z cyklicznym lub o łańcuchu otwartym, acetalem albo ketalem, acyalem, α -chlorowcoeterem eterem lub esterem enolu o wzorze ogólnym 3, w którym najwyżej 2 rodniki R każdej jednostki oznaczają niższe grupy alkilowe, a pozostałe oznaczają atomy wodoru, X i X' niezależnie od siebie oznaczają rodniki o wzorach R_6-O- i R_6-CO-O , w których R_6 oznacza rodnik węglowodorowy ewentualnie podstawiony chlorowcem, albo atomy chloru lub bromu, albo X' razem z Y' oznaczają również rodnik keto $=O$, Y i Y' niezależnie od siebie oznaczają rodniki o wzorach R_6-O-

lub R_6-C-O- o podanym powyżej znaczeniu lub razem oznaczają rodnik epoksy-O-, lub każdy ten symbol razem z Z lub Z' tworzy dodatkowe wiązanie odpowiadające punktowanej linii, a Z i Z' oznaczają atomy wodoru, o ile nie mają znaczenia poprzednio podanego i n oznacza zero lub niższą liczbę całkowitą lub z mieszaniną tych substancji w podwyższonej temperaturze ewentualnie w obecności rozcieńczalnika i ewentualnie środka kondensującego. Otrzymany wolny kwas karboksylowy o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z zasadami nieorganicznymi lub organicznymi.

W sposobie według wynalazku γ -dwuketo-związkami są aldehyd bursztynowy, aldehyd 2-metylobursztynowy, aldehyd 2,3-dwumetylobursztynowy, aldehyd lewulinowy, aldehyd 4-ketoheksanal i heksanodion-2,5.

Spośród związków o wzorze ogólnym 3, które można wprowadzić do reakcji zamiast monomerów lub polimerów nasyconych alifatycznych γ -dwuketo-związków o najwyżej 10 atomach węgla należy wymienić na przykład pochodne o łańcuchu otwartym monomeru aldehydu bursztynowego jego acetale jak jedno-dwuetylowy acetal aldehydu bursztynowego, dwu-dwumetylowy acetal aldehydu bursztynowego, dwu-dwumetylowy acetal aldehydu bursztynowego, acylale, jak 1,1-dwuocetan aldehydu bursztynowego (aldehyd 4,4-dwuacetoksymasłowy), eter enolu jak 1,4-dwufenoksy-butadien, ester enolu jak 1,4-dwuacetoksybutadien. Związki o wzorze ogólnym 3, w którym Y i Y' tworzą razem rodnik epoksy stanowią pochodne czterowodorofuranu, które zależnie od znaczenia X i X' reagują jak acetale lub acylale aldehydu bursztynowego i innych zgodnie z definicją związków γ -dwuketo, albo też jak α -chlorowco-etry o łańcuchu otwartym. Związkami takimi są na przykład 2,5-dwualkoksyczterowodorofurany ewentualnie podstawione niższymi grupami alkilowymi i ich pochodne; jak 2,5-dwumetoksy-, 2,5-dwuetyloksy-, 2,5-dwupropoksy-, 2,5-dwubutoksy-, 2,5-dwualliloksy-, 2,5-dwu-(2-chloroetoksy)-, 2,5-dwufenoksy- i 2,5-dwu-(3,4-ksyliloksy)-czterowodorofuran 2-metylo-2,5-dwumetoksyczterowodorofuran i 3-metylo-2,5-dwumetoksy-czterowodorofuran, dalej 2,5-dwuacyloksy-czterowodorofuran, jak 2,5-dwuacetoksy-czterowodorofuran a także 2,5-dwuchlorowco-czterowodorofurany, jak 2,5-dwuchloroczterowodorofuran i 2,5-dwubromoczterowodorofuran oraz także związki, które jednocześnie zalicza się do 2 rodzajów związków, jak 2-chloro-5-(2-chloroetoksy)-czterowodorofuran i 2-alliloksy-5-chloro-czterowodorofuran. Związki o wzorze ogólnym 3, w którym „n” oznacza 1 lub jest większe od 1, a zwłaszcza mieszaniny tych związków o różnej wartości „n” powstają na przykład przy potraktowaniu spolimeryzowanego aldehydu bursztynowego substancjami acetalującymi lub acylującymi, albo ich mieszaniną w ilości mniejszej niż równoważnikowa dla występujących (obecnych) jednostek aldehydu bursztynowego.

Środowiskiem reakcji w sposobie według wynalazku przy zastosowaniu wolnych γ -dwuketo-związków może być każdy dowolny rozpuszczalnik, w którym te związki rozpuszczają się, jak metanol, etanol lub kwas octowy, natomiast acetale i acy-

lale γ -dwuketo-związków, a także cykliczne, pochodne rodzaju acetalu poddaje się reakcji korzystnie w kwasie octowym jako rozpuszczalniku lub środku kondensującym, albo w obecności katalitycznych ilości kwaśnego środka kondensującego, takiego jak kwas p-toluenosulfonowy, ewentualnie w obecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, takiego jak benzen, toluen, o-dwuchlorobenzen lub acetonitryl. Reakcja związków o wzorze ogólnym 3, w którym X i ewentualnie X' stanowią atomy chlorowca następuje na przykład w obojętnych rozpuszczalnikach, jak chloroform lub poprzednio wymienione. Temperatura reakcji korzystnie mieści się w zakresie od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia wprowadzonego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, przy czym dolna granica temperatur jest ważna dla wymienionych na końcu związków chlorowcowych.

Znane są różne związki o wzorze ogólnym 2, takie jak kwas (p-aminofenilo)-octowy, kwas p-aminohydratropowy, a także niektóre niższe estry alkilowe tych obydwu kwasów, np. kwas 2-(p-aminofenilo)-masłowy i kwas 2-(p-aminofenilo)-walerianowy. Dalsze związki o wzorze ogólnym 2 wytwarza się analogicznie jak te związki znane lub też innymi znanymi sposobami.

W przypadku wytwarzania sposobem według wynalazku związków o wzorze 1, w którym R_1 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a R_2 , R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru, związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_5 mają wyżej podane znaczenie a R_2 oznacza atom wodoru, poddaje się reakcji z monomerem lub polimerem aldehydu bursztynowego lub z jego zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną cykliczną lub o łańcuchu otwartym.

Odmiana sposobu według wynalazku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na ogrzewaniu soli związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_5 mają wyżej podane znaczenie i kwasu o wzorze 4, zwłaszcza kwasu śluzowego lub kwasu cukrowego lub mieszaniny tych związków, aż do odszczerpienia zasadniczo czterech moli wody i dwóch moli dwutlenku węgla, a otrzymany wolny kwas karboksylowy ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą. Reakcja ta przebiega korzystnie w temperaturze w granicach 100°—300°C, ewentualnie w obecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika, o średniej lub wyższej temperaturze wrzenia, takiego jak na przykład ksyleny, mieszaniny ksylenów lub eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego. Ewentualnie reakcję prowadzi się dwustopniowo, przy czym po ogrzaniu oddziela się najpierw jako produkt główny lub uboczny, odpowiedni związek p-(2-karboksy-1-piryloyl), a następnie przez dalsze ogrzewanie dekarboksyluje się go. Sole kwasu śluzowego lub cukrowego i sole związków o wzorze ogólnym 2 można również przeprowadzić w odpowiednie związki o wzorze ogólnym 1 przez suchą destylację lub sublimację, przy czym ewentualnie obniża się ciśnienie tak, aby uzyskać korzystną temperaturę reakcji.

Inna odmiana sposobu według wynalazku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 , R_2 , R_3 ,

R_1 i R_5 mają wyżej podane znaczenie ogrzewa się do odszczepienia równomolowej ilości dwutlenku węgla i otrzymamy wolny kwas karboksylowy o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą. Odszczepienie grupy karboksylowej związanej w pozycji 2 pierścienia pirolowego następuje już przy stosunkowo niskiej temperaturze 170° — 230°C , korzystnie w 200°C . Odszczepienie można przeprowadzić bez rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, ewentualnie można dodać na przykład wysokowrzące trzeciorzędne zasady heterocykliczne, jak kolidynę lub chinolinę, a jako katalizator na przykład tlenek miedzi lub sproszkowaną miedź.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 5 otrzymuje się na przykład przez kondensację związków o wzorze ogólnym 2 z ewentualnie zgodnie z definicją dla R_3 i R_4 podstawionymi w pozycji 3-, 4- lub 5- niższymi estrami alkilowymi kwasu 2,5-dwualkoksyczterowodoro-2-furano-karboksylowego, analogicznie jak podano wyżej i następną hydrolizę otrzymanego, ewentualnie odpowiednio do definicji dla R_1 , R_2 , R_3 i R_4 podstawionego estru alkilowego kwasu 1-(p-(1-karboksymetylo)-fenylo)-pirolo-2-karboksylowego lub kwasu 1-(p-(alkoksylkarbonylometylo)-fenylo)-pirolo-2-karboksylowego. Już wcześniej wspomniano, że przy reakcji związków o wzorze 2 z kwasem słuzowym lub cukrowym można ewentualnie wydzielić jako produkty pośrednie związki (p-2-karboksy-1-pirylowe). Związki te stanowią także substancje wyjściowe dla związków o wzorze ogólnym 5, przy czym R_3 i R_4 oznaczają zawsze atomy wodoru.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową wytwarza się przez poddanie reakcji związku o wzorze ogólnym 1a, w którym R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, w obecności zasadniczo podwójnie molowej lub równomolowej ilości środka kondensującego w zależności od tego czy R_5 oznacza atom wodoru czy niższą grupę alkilową, a zasadniczo równomolową ilością zdolnego do reakcji estru związku zawierającego grupę wodorotlenową o wzorze $R'-\text{OH}$, w którym R_1' ma znaczenie podane przy wzorze 1 dla R_1 z wyjątkiem wodoru, to jest oznacza niższą grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową, i z powstałej soli metalu alkalicznego uwalnia się kwas karboksylowy odpowiadający ogólnemu wzorowi 1 i o ile jest to pożądane, ponownie przeprowadza się go w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą. Jako zasadniczo dwukrotnie molowe lub równomolowe ilości alkalicznych środków kondensujących lub równomolowe ilości zdolnych do reakcji estrów należy rozumieć takie ilości, które przy uwzględnieniu dostępności substancji wyjściowej o wzorze ogólnym 1a oraz zdolności do oddzielaniażądanego jednoalkilowanego produktu, z jednej strony od substancji wyjściowej, a z drugiej strony od ewentualnie powstałego jednocześnie dwualkilowanego produktu, dają możliwie korzystne wydajności czystego produktu końcowego.

Praktycznie chodzi tu o około 1,8—2,6-krotnie lub 0,9—1,3-krotnie molowe ilości środków kondensu-

jących, lub o 0,6—1,5-krotnie molowe ilości zdolnych do reakcji estrów w odniesieniu do substancji wyjściowej o wzorze ogólnym 1a. Jako alkaliczne środki kondensujące nadają się, na przykład amidki 5 metali alkalicznych i metale alkaliczne, zwłaszcza amidek sodowy lub sól, w ciekłym amoniaku jako w środowisku reakcyjnym w zakresie temperatur od około -80°C do temperatury pokojowej korzystnie w granicach -50°C do -30°C . Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 1a otrzymuje się na przykład według wyżej podanych sposobów wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1. Jako zdolne do reakcji estry hydroksy-związków o wzorze ogólnym $R_1'-\text{OH}$, to jest niższych alkanoli, alkenoli i alkinoli 15 nadają się na przykład halogenki, jak bromki, jodki i chlorki, dalej estry kwasu sulfonowego, jak ester kwasu metanosulfonowego oraz ester kwasu p-toluenosulfonowego, a także siarczan metylu i siarczan etylu.

20 Według następnej odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się, jeżeli związek o wzorze ogólnym 6, w którym A_1 oznacza niższą grupę alkoksylkarbonyłową ($-\text{CO}-\text{O}-$ alkil) lub grupę cyjanową, A_2 oznacza niższą grupę 25 alkoksylkarbonyłową, niższą grupę alkoksaliłową ($-\text{CO}-\text{CO}-\text{O}-$ alkil), grupę cyjanową lub acetylową, a R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, poddaje się reakcji z wodorotlenkiem metalu alkalicznego w organicznym, organicznowodnym lub wodnym środowisku, a w przypadku 30 gdy A_1 i A_2 nie oznaczają grupy cyjanowej, to także poddaje się reakcji z alkanolanem metalu alkalicznego w środowisku bezwodnym, lub gdy A_2 nie oznacza rodnika acetylowego, to związek o wzorze 35 6 poddaje się reakcji z kwasem mineralnym zawierającym wodę, przy czym przy zastosowaniu wodorotlenku metalu alkalicznego, z otrzymanej najpierw soli metalu alkalicznego kwasu dwukarboksylowego lub estru jednoalkilowego kwasu dwukarboksylowego uwalnia się kwas i ogrzewa do odszczepienia równomolowej ilości dwutlenku węgla i ewentualnie tlenu węgla i o ile to pożądane otrzymany wolny kwas karboksylowy przeprowadza się w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

45 Reakcję z wodorotlenkami metali alkalicznych, zwłaszcza z wodorotlenkiem sodowym lub potasowym prowadzi się korzystnie w podwyższonej temperaturze. Jako środowisko reakcyjne służy na przykład niższy alkanol, jak metanol, etanol, izopropanol lub n-butanol, dalej alkanodiol lub jego 50 eter jednoalkilowy, na przykład glikol etylenowy, 2-metoksyetanol lub 2-etoksyetanol, przy czym do wymienionych rozpuszczalników, ewentualnie dodaje się wody w stosunku objętościowym do około 10 : 1 do 1 : 2. Środowiskiem reakcyjnym może być także woda lub wodne roztwory typu eterowego, jak dioksanowe lub czterowodorofuranowe.

W reakcjach estrów o wzorze 6, np. estrów dwualkilowych kwasu malonowego, estrów alkilowych 60 kwasu acetylooctowego lub estrów alkilowych kwasu alkoksylalkilooctowego z alkanolami metali alkalicznych korzystnie jest, gdy składnikiem wyjściowym dla estru i alkanolanu, a także środowiskiem reakcji jest ten sam alkanol, na przykład metanol, etanol i n-butanol. Reakcję estryfikacji można rów-

niez prowadzić, gdy składnikiem estru jest wyżej wrzący niższy alkanol inny niż alkanol stosowany jako środowisko reakcyjne i oddestylować jego część jednocześnie z produktami reakcji. Estryfikacja przebiega wtedy częściowo i ester o wzorze ogólnym 1 zostaje zhydrolizowany na odpowiedni kwas. Środowiskiem reakcyjnym zamiast niższego alkanolu może być także obojętny rozpuszczalnik organiczny, taki jak benzen lub toluen. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, na przykład w temperaturze wrzenia środowiska reakcyjnego.

Podczas gdy w reakcji z wodorotlenkami metali alkalicznych w energicznych warunkach reakcji, na przykład we wrzącej mieszaninie glikolu etylenowego z małą ilością wody, w przytoczonym powyżej sposobie powstają bezpośrednio sole lub estry kwasów jednokarboksylowych o wzorze ogólnym 1, to w środowisku wodnym lub w środowisku niższych alkanoli otrzymuje się najpierw sole kwasów dwukarboksylowych, albo, jeżeli poddaje się reakcji ester dwualkilowy kwasu dwukarboksylowego o wzorze ogólnym 6 tylko z równomolową ilością wodorotlenku metalu alkalicznego, otrzymuje się sole estrów jednoalkilowych kwasów dwukarboksylowych. Z nich, sposobem według wynalazku uwalnia się odpowiednie kwasy dwukarboksylowe lub estry jednoalkilowe kwasu dwukarboksylowego o wzorze ogólnym 6a, w którym „m” oznacza zero lub 1, a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, po czym rozkłada je na związki o wzorze ogólnym 1. Występujące jako produkty pośrednie, związki o wzorze 6a, np. kwasy dwukarboksylowe otrzymuje się nie tylko ze związków o wzorze ogólnym 6, lecz także można je wytworzyć przez hydrogenolizę odpowiednich estrów dwubenzylowych, a także przez łagodną kwaśną hydrolizę estrów dwu-III-rzęd. butylowych, podczas gdy estry jednoalkilowe kwasów dwukarboksylowych o wzorze ogólnym 6a otrzymuje się na przykład przez hydrogenolizę odpowiednich estrów benzylo-alkilowych lub też przez hydrolizę odpowiednich estrów dwualkilowych w warunkach łagodnych, na przykład za pomocą równomolowych ilości octanu metalu alkalicznego, w niższym alkanolu, odpowiadającym grupie R_5 . Sole metali alkalicznych kwasów dwukarboksylowych o wzorze ogólnym 6a można także otrzymać analogicznie, jak w poniżej podanym sposobie wytwarzania kwasów karboksylowych odpowiadających wzorowi 1 lub soli metali alkalicznych, jeżeli zamiast niższych estrów alkilowych kwasu (p-sulfinyloimino-fenilo)-octowego o wzorze ogólnym 12, ewentualnie podstawionych odpowiednio do definicji dla R_1 i R_2 , odpowiednie estry dwualkilowe kwasu (p-sulfinyloiminofenilo)-malonowego, estry dwualkilowe kwasu (p-sulfinyloiminofenilo)-oksalooctowego lub estry alkilowe kwasu (p-sulfinyloiminofenilo)-cyjanooctowego poddać reakcji z butadienem lub z butadienami o wzorze ogólnym 13, podstawionymi alkilami, a te poddać działaniu z wodorotlenkami metali alkalicznych, korzystnie w organicznym lub wodno-organicznym środowisku w podwyższonej temperaturze do uzyskania produktów przyłączenia, analogów związków o wzorze ogólnym 14.

Podana powyżej metoda obejmuje więc również sposób, według którego ogrzewa się związek o wzorze ogólnym 6a, w którym m, oznacza 0 lub 1, a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, otrzymany ze związku o wzorze ogólnym 6 lub w inny sposób, do odszczepienia równomolowej ilości dwutlenku węgla, i ewentualnie tlenku węgla w obecności lub też katalizatora i rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika; otrzymany wolny kwas karboksylowy, o ile to pożądane, przeprowadza w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 6 wytwarza się na przykład wychodząc z niższych estrów alkilowych kwasu (p-(1-pirylo)-fenilo)-octowego, ewentualnie podstawionych odpowiednio do definicji dla R_2 , R_3 i R_4 i odpowiadających ogólnemu wzorowi 1a, albo wychodząc z ewentualnie odpowiednio podstawionych (p-(1-pirylo)-fenilo)-acetonitryli, które z kolei analogicznie do pierwszego sposobu wytwarzania otrzymuje się z odpowiednich (p-aminofenilo)-acetonitryli. Estrы alkilowe lub nitryle kondensuje się z niższymi węglanami alkilowymi, niższymi estrami dwualkilowymi kwasu szczawowego lub octanami alkali za pomocą alkanolanów metali alkalicznych, przy czym otrzymuje się związki o wzorze ogólnym 6 w którym R_1 oznacza atom wodoru. Związki metali alkalicznych tych produktów pośrednich poddaje się reakcji ze zdolnymi do reakcji estrami hydroksy-związków o wzorze R_1' -OH do otrzymania związków o wzorze ogólnym 6, mających rodnik R_1 inny niż wodór. Kolejność różnych operacji prowadzących w końcu do związków o wzorze ogólnym 6 można różnie zmieniać, na przykład można wyjść z estrów dwualkilowych kwasu p-nitrofenylomalonowego lub z estrów alkilowych kwasu p-nitrofenilo-cyjanooctowego, te najpierw zredukować do odpowiednich związków p-aminofenylowych, a następnie poddać reakcji zamknięcia pierścienia do otrzymania odpowiednich związków p-(1-pirylo)-fenylowych. Dalej podstawione estrы alkilowe kwasu cyjanooctowego można przeprowadzić poprzez różne stopnie reakcji w znany sposób, na przykład przez reakcję z chlorowodorem i zawierającym wodę niższym alkanolem w odpowiednio podstawione estrы dwualkilowe kwasu malonowego. Ponieważ estrы alkilowe kwasu (p-nitrofenilo)-cyjanooctowego nie tylko wytwarza się z odpowiednich estrów alkilowych kwasu (p-nitrofenilo)-octowego lub (p-nitrofenilo)-acetonitryli, to jest nie tylko ze związków, z których otrzymuje się szybciej końcowe substancje o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 stanowi atom wodoru, lecz także przez kondensację p-nitrochlorobenzenu z estrami alkilowymi kwasu cyjanooctowego, końcowe przeprowadzenie związków o wzorze ogólnym 6 w związki o wzorze ogólnym 1 ma także wówczas praktyczne znaczenie, gdy w wymienionych związkach R_1 stanowi atom wodoru.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 6 można także wytworzyć in situ, to jest bezpośrednio przed ich bezpośrednim rozszczepieniem w sposób według wynalazku za pomocą wodorotlenków metali alkalicznych na sole metali alkalicznych kwasów o wzorze ogólnym 1, w takim samym procesie

ze związków analogicznych do związków o wzorze ogólnym 14, produktów addycyjnych ewentualnie odpowiednio do definicji dla R_1 i R_2 podstawionych estrów dwualkilowych kwasu (p-sulfinyloiminofenylo)-malonowego, estrów dwualkilowych kwasu (p-sulfinyloiminofenylo)oksalooctowego, estrów alkilowych kwasu (p-sulfinyloiminofenylo)-acetylooctowego i estrów alkilowych kwasu (p-sulfinyloiminofenylo)-cyjanooctowego z butadienem lub podstawionymi alkilem butadienami o wzorze ogólnym 13, ponieważ zmniejszenie pierścienia z powstaniem grupy 1-pirylowej następuje już w warunkach reakcji, które nie wystarczają dla rozszczepienia sposobem według wynalazku na sole metali alkalicznych kwasów jednokarboksylowych lub w warunkach ostrzejszych od tych w których następuje to rozszczepienie.

Według następnej odmiany sposobu według wynalazku związku o wzorze ogólnym 1a wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 7, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy wzorze 1, w obecności soli srebrowej, tlenku srebrowego, miedzi lub platyny jako katalizatora, z wodą, niższym alkanolem lub z innym związkiem zawierającym grupę hydroksylową, otrzymany przy tym niższy ester alkilowy lub ester z innym związkiem hydroksylowym w każdym przypadku hydrolizuje się i otrzymany kwas karboksylowy ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą. Na przykład roztwór dwuazoketonu o wzorze ogólnym 7 dodaje się powoli do wodnego roztworu azotanu srebra i tiosiarczanu sodowego lub zawiesiny tlenku srebrowego w wodnym roztworze tiosiarczanu sodowego, przy czym temperatura wodnego roztworu lub zawiesiny wynosi około 60–70°. Według korzystnej odmiany sposobu, roztwór dwuazoketonu w niższym alkanolu zadaje się w temperaturze wrzenia alkanolu świeżo przyrządzonym tlenkiem srebrowym, aż do ustania wydzielania się azotu, i powstały niższy ester alkilowy ewentualnie hydrolizuje się na przykład za pomocą alkanolowego ługu potasowego lub sodowego w podwyższonej temperaturze.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 7 otrzymuje się przez reakcję odpowiednio do definicji dla R_2 , R_3 i R_4 podstawionego chlorku p-(1-pirylo)-benzoilu z dwuazometanem w znany sposób. Potrzebne chlorki kwasowe otrzymuje się przez kondensację odpowiednio do definicji dla R_2 podstawionego kwasu p-aminobenzoesowego ze związkiem o wzorze ogólnym 3, i następne potraktowanie otrzymanego, ewentualnie podstawionego kwasu p-(1-pirylo)-benzoesowego chlorkiem tionylu w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak pirydyna lub chlorkiem oksalilu.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową wytwarza się również, jeżeli związek o wzorze ogólnym 8, w którym R_7 i R_8 oznaczają wodór lub niższe grupy alkilowe, łącznie o najwyżej 4 atomach węgla, a R_2 , R_3 i R_5 mają znaczenie podane przy wzorze 1, poddać działaniu katalitycznie aktywowanego wodoru, aż do pobrania zasadniczo równomolowej ilości lub działaniu wodoru in statu nascendi i otrzymany kwas karboksylowy ewentualnie przeprowadza się w sól

z nieorganiczną lub organiczną zasadą. Na przykład związek o wzorze ogólnym 8 uwodornia się w obecności katalizatora — metalu szlachetnego, jak platyna na węglu, w środowisku lodowatego kwasu octowego lub etanolu pod ciśnieniem normalnym lub umiarkowanie podwyższonym lub redukuje się za pomocą sodu i niższego alkanolu lub za pomocą amalgamatu sodowego i wody.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 8 można wytworzyć na przykład z metaloorganicznych związków p-(1-pirylo)-fenyłowych, jak na przykład z ewentualnie odpowiednio do definicji dla R_2 , R_3 i R_4 podstawionego p-(1-pirylo)-fenylolitu lub bromku p-(1-pirylo)-fenylo-magnezowego przez reakcję z kwasem pirogronowym lub z innymi niższymi kwasami 2-ketoalkanokarboksylowymi, do otrzymania ewentualnie podstawionych kwasów 2-(p-(1-pirylo)-fenylo)-2-hydroksyalkanokarboksylowych, ewentualne przeprowadzenie tych kwasów w niższe estry alkilowe i w każdym razie końcowe odszczepienie wody, na przykład przez ogrzanie z kwasem mineralnym. Wspomniane kwasy 2-(p-(1-pirylo)-fenylo)-2-hydroksyalkanokarboksylowe i ich niższe estry alkilowe odpowiadają ogólnemu wzorowi 8a dalej omówionemu. Podstawione kwasy 2-hydroksyalkanokarboksylowe o wzorze 8a można także otrzymać przez inną reakcję polegającą na reakcji ewentualnie odpowiednio do definicji dla R_2 , R_3 i R_4 podstawionych kwasów p-(1-pirylo)-fenyloglioksalowych z niższymi halogenkami alkilomagnezowymi. Podstawione kwasy 2-hydroksyalkanokarboksylowe o wzorze ogólnym 8a, w którym R_6 i R_7 oznaczają atomy wodoru otrzymuje się również, na przykład przez przyłączenie cyjanowodoru do podstawionych acetofenonów o wzorze 10, hydrolizę otrzymanej cyjanohydryny za pomocą stężonych kwasów mineralnych w niskiej temperaturze do powstania odpowiednich, podstawionych 2-hydroksyalkanoamidów i dalszą hydrolizę tych ostatnich roztworami wodnymi wodorotlenków metali alkalicznych w podwyższonej temperaturze.

Inny sposób otrzymywania substancji wyjściowych o wzorze ogólnym 8, w którym R_6 i R_7 oznaczają atomy wodoru, a pozostałe podstawniki mają wyżej podane znaczenie, polega na redukcji kwasu p-nitroloatropowego do kwasu p-aminoatropowego i kondensacji tego ostatniego ze związkiem o wzorze ogólnym 3. Wyjściowe substancje o wzorze ogólnym 8 w którym R_7 i R_8 oznaczają niższe grupy alkilowe można wytworzyć na przykład przez kondensację p-nitrofenyloacetonitrylu z niższymi dwu-alkiloketonami w obecności alkoholatów sodowych, hydrolizę otrzymanych nitryli, redukcję grupy nitrowej i ponowną kondensację ze związkami o wzorze ogólnym 3.

Według odmiany tego sposobu, zamiast związku o wzorze 8, redukuje się związek o wzorze ogólnym 8a, w którym R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 i R_7 mają znaczenie podane przy wzorze 1 i 8, i otrzymany kwas karboksylowy ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą. Redukcja związków o wzorze ogólnym 8a następuje na przykład za pomocą chlorku cynawego w mieszaninie kwasów solnego i octowego lub za pomocą jodu i fosforu w lodowatym kwasie octowym. Redukcję

proceedzi się korzystnie w podwyższonej temperaturze, na przykład w temperaturze wrzenia wymienionych składników reakcyjnych.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 8a wymieniono już powyżej jako produkty pośrednie przy wytwarzaniu związków o wzorze ogólnym 8. Wyżej wspomniana odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 jest zatem jednostopniowym wariantem w dwustopniowym procesie reakcji, według którego związki o wzorze ogólnym 8a przeprowadza się najpierw przez odszczepienie wody w związek o wzorze ogólnym 8, a ten uwodarnia się lub redukuje do związków o wzorze ogólnym 1.

Podczas gdy według podanych sposobów można otrzymać zarówno kwasy karboksylowe, jak i ich niższe estry alkilowe, to według powyższego sposobu kwasy karboksylowe odpowiadające ogólnemu wzorowi 1 i ich sole z nieorganicznymi i organicznymi zasadami otrzymuje się przez hydrolizę funkcjonalnej pochodnej kwasu karboksylowego o wzorze 1, z otrzymanej soli ewentualnie uwalnia się kwas i ewentualnie otrzymany kwas przeprowadza w sól. Jako substancje wyjściowe dobiera się na przykład niższe estry alkilowe, odpowiadające także ogólnemu wzorowi 1 lub także funkcjonalne pochodne wolnych kwasów karboksylowych o wzorze ogólnym 1, które w sposób analogiczny do podanych, można łatwo wytworzyć podanymi sposobami i ewentualnie ich odmianę. Zwłaszcza dotyczy to nitryli, a także amidów jak i estrów z innymi związkami hydroksylowymi jako niższymi alkanolami.

W sposobie tym hydrolizuje się korzystnie związek o wzorze ogólnym 9, w którym A_3 oznacza grupę cyjanową, ewentualnie podstawioną grupę karbamilową lub grupę estru kwasu karboksylowego, albo estru imidowego, a R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy wzorze 1, w alkalicznym lub kwaśnym środowisku i z otrzymanej soli ewentualnie uwalnia się kwas karboksylowy odpowiadający ogólnemu wzorowi 1 lub przeprowadza otrzymany kwas karboksylowy w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

Dające się zastosować jako substancje wyjściowe dla hydrolizy — nitryle, estry, to jest oprócz niższych estrów alkilowych na przykład estry cykloalkilowe i fenyłowe, a także N,N-dwupodstawione amidy, zwłaszcza niższe N,N-dwualkiloamidy, piroolidyny, piperydyny i morfolidy można otrzymać, jeżeli zamiast wolnych kwasów karboksylowych lub ich niższych estrów alkilowych o wzorze ogólnym 1 zastosować odpowiednie pochodne funkcyjne. Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 9, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową, służą do wytwarzania nitryli wywodzących się z kwasów o wzorze ogólnym 1. Należy wówczas, tak jak przy wytwarzaniu estrów alkilowych, zastosować równomolową w stosunku do nitrylu ilość alkalicznego środka kondensującego.

Jako środki kondensujące wchodzi w rachubę, na przykład amidek sodowy, wodorek litowy, wodorek sodowy, butylolit, fenylolit, trójfenyłometylosód, metanolan sodowy, metanolan potasowy, izopropylan sodowy, III-rzęd. amylan sodowy, wodo-

rotlenek potasowy lub sodowy, a jako środowisko reakcji, na przykład także obojętne rozpuszczalniki organiczne, jak eter etylowy, benzen, toluen lub łącznie z wymienionymi powyżej alkoholami metalicznymi jako środkami kondensującymi również niższe alkanole, jak etanol lub metanol. Nitryle o wzorze ogólnym 9 wytwarza się, jeżeli zamiast wolnych kwasów dwukarboksylowych lub jednoalkilowych estrów kwasów dwukarboksylowych o wzorze 6a dekarboksyluje się odpowiednie kwasy nitrylowe. Wymienione związki otrzymuje się na przykład przez częściową hydrolizę odpowiednich estrów alkilowych kwasu cyjano-octowego za pomocą ługu sodowego w temperaturze pokojowej lub umiarkowanie podwyższonej.

Analogicznie, przez reakcję 2-(p-(1-pirylo)-fenylo)-acetyloacetonitrylu, który może być podstawiony odpowiednio do definicji dla R_1 , R_2 i R_3 , z bezwodnymi roztworami alkoholów metalu alkalicznego otrzymuje się nitryl odpowiedniego kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 1. Na koniec nitryle o wzorze ogólnym 9, kwasów karboksylowych o wzorze ogólnym 1, nadające się do hydrolizy otrzymuje się przez reakcję odpowiednio do definicji dla R_1 , R_2 , R_3 i R_4 podstawionych halogenków p-(1-pirylo)-benzylu z cyjankami metalu alkalicznego. Zamiast hydrolizować nitryle o wzorze ogólnym 9 bezpośrednio do kwasów karboksylowych, można je także najpierw przeprowadzić przez potraktowanie alkalicznym roztworem nadtlenu wodoru w odpowiednie amidy o wzorze ogólnym 9, a te ewentualnie w podobnym procesie hydrolizować na kwasy karboksylowe o wzorze ogólnym 1. Imidoestry o wzorze ogólnym 9 lub ich chlorowodorki, dające się zastosować także jako substancje wyjściowe, powstają przy kolejnym działaniu chlorowodoru i niższego alkanolu na odpowiedni nitryl w bezwodnym środowisku, zwłaszcza w absolutnym eterze.

Jeszcze inna odmiana sposobu według wynalazku wytwarzania kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1a polega na ogrzewaniu związku o wzorze ogólnym 10, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy wzorze 1, według metody Willgerodt'a lub Willgerodt'a-Kindler'a z wielosiarczkiem amonowym lub z amoniakiem, albo z pierwszorzędą lub drugorzędą aminą i siarką i otrzymany najpierw amid lub ewentualnie jedno- lub dwupodstawiony tioamid hydrolizuje się, z otrzymanej soli kwasu karboksylowego o wzorze 1 ewentualnie uwalnia się kwas i ewentualnie przeprowadza go w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

Reakcję związku o wzorze ogólnym 10 z wielosiarczkiem amonowym przeprowadza się na przykład w środowisku, w którym jeden lub korzystnie obydwa składniki reakcji są co najmniej częściowo rozpuszczalne w rozpuszczalniku takim jak dioksan, w zamkniętym naczyniu w temperaturze 160—220°C. Według odmiany metody Kindler'a, związek o wzorze ogólnym 10 poddaje się reakcji z wodnym lub bezwodnym amoniakiem albo z niższą jedno- lub dwualkiloaminą lub piperydyną i z siarką, także w zamkniętym naczyniu i ewentualnie w obecności pirydyny w temperaturze 140—180°C. We-

dług najczęściej stosowanej postaci wykonania odmiany metody Kindler'a, jako aminę stosuje się morfolinę, której temperatura wrzenia 138° czyni zbyt trudnym stosowanie naczyń ciśnieniowych. Na przykład związek o wzorze ogólnym 10 i siarkę w nadmiarze morfoliny utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 5—40 godzin i hydrolizuje najpierw otrzymany morfolid tiokwasu o wzorze ogólnym 11, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy wzorze 1, na przykład przez ogrzewanie do wrzenia z alkanolowym lub wodnoalkanolowym roztworem wodorotlenku potasowego lub sodowego.

Związki o wzorze ogólnym 10, potrzebne jako substancje wyjściowe otrzymuje się na przykład przez kondensację ewentualnie odpowiednio do definicji dla R_2 podstawionego 4'-aminocetofenonu ze związkiem o wzorze ogólnym 3, analogicznie jak w pierwszym sposobie wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1.

Następna odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 12, w którym R'_5 oznacza niższą grupę alkilową, a R_1 i R_2 mają znaczenie podane przy wzorze 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 13, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy wzorze 1 i produkt reakcji o wzorze ogólnym 14, w którym R'_5 oznacza niższą grupę alkilową, a R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy wzorze 1, traktuje się wodorotlenkiem metalu alkalicznego, z otrzymanej soli metalu alkalicznego ewentualnie uwalnia się kwas karboksylowy o wzorze ogólnym 1 i ewentualnie przeprowadza go w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą. Na przykład związek o wzorze ogólnym 12 ogrzewa się z co najmniej równomolową ilością związku o wzorze 13, takiego jak butadien, izopren lub 2,3-dwumetylobutadien, przez dłuższy okres czasu, w organicznym rozpuszczalniku, takim jak acetonitryl lub cykloheksan aż do dokonania przyłączenia. Surowy produkt reakcji o wzorze 14 ogrzewa się na przykład z wodorotlenkiem potasu w niższym alkanolu, jak etanol pod chłodnicą zwrotną, przy czym następuje zmniejszenie pierścienia i jednocześnie hydroliza grupy estrowej.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 12 otrzymuje się przez reakcję niższych estrów alkilowych o wzorze ogólnym 2 z chlorkiem tionylu.

Sposobem według wynalazku kwas karboksylowy o wzorze ogólnym 1 można przeprowadzić w niższy ester alkilowy. Na przykład kwas karboksylowy o wzorze ogólnym 1 poddaje się reakcji z niższym dwuazoalkanem, zwłaszcza dwuazometanem, lub w obecności środka odszczepiającego wodę, takiego jak chlorowódor, kwas siarkowy, kwas p-toluenosulfonowy lub dwucykloheksylokarbodiimid, poddaje reakcji z niższym alkanolem. Według jednej odmiany estryfikacji kwasy karboksylowe o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się najpierw w zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną, a tę ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas poddaje się reakcji z niższym alkanolem.

Na przykład przez ogrzewanie kwasu karboksylowego z chlorkiem tionylu w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak pirydyna lub z chlor-

kiem oksalilu otrzymuje się odpowiedni chlorek kwasu karboksylowego, który przy reakcji z niższym alkanolem daje odpowiedni niższy ester alkilowy. Według innej odmiany estryfikacji kwas karboksylowy przeprowadza się najpierw w sól metalu, zwłaszcza w sól metalu alkalicznego, sól srebrną lub ołowiową, a tę poddaje się ze zdolnym do reakcji estrem niższego alkanolu, na przykład z niższym halogenkiem alkilu, z niższym estrem alkilowym kwasu p-toluenosulfonowego lub z siarczanem metylu. Ewentualnie reakcję prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku, jak benzen, toluen, eter czterowodorofuran lub dioksan i uzupełnia ją przez ogrzewanie.

Niższe estry alkilowe związku o ogólnym wzorze 1 wytwarza się również przez alkoholizację nityli o wzorze ogólnym 9, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy wzorze 1, a A_3 oznacza grupę cyjanową. Alkoholiza następuje w wyniku jednoczesnego lub kolejnego działania kwasu mineralnego, niższego alkanolu i ewentualnie wody. Na przykład na nityl o wzorze ogólnym 9 działa się na zimno chlorowodorem, powstały chlorowodorek chloroimidu poddaje się reakcji z niższym bezwodnym alkanolem do otrzymania odpowiedniego chlorowodoru estru imidoalkilowego i ten ostatni rozkłada wodą na odpowiedni niższy ester alkilowy o ogólnym wzorze 1.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową otrzymuje się sposobem według wynalazku w postaci racematów optycznie czynnych odmian + i —, o ile w danym sposobie nie stosuje się optycznie czynnych substancji wyjściowych. Racematy można znanym sposobem rozszczepić na optycznie czynne enancjomery. Na przykład racemiczne wolne kwasy karboksylowe o wzorze ogólnym 1 poddaje się reakcji z optycznie czynnymi organicznymi zasadami, jak (+) i (—) α -fenyloetyloaminą, (+) i (—) α -metylobenzyloaminą, cynchonidyną, cynchoniną lub brucyną, w organicznych rozpuszczalnikach lub w wodzie uzyskując pary soli diastereomerycznych, z których ewentualnie po zagęszczeniu i ewentualnie ochłodzeniu, oddziela się sól trudniej rozpuszczalną. Jako organiczny rozpuszczalnik dobiera się taki, w którym występują możliwie największe różnice rozpuszczalności obydwóch soli enancjomerycznych tak, aby uzyskać możliwie najlepsze rozdzielanie i ewentualnie także obniżyć ilość wprowadzonej optycznie czynnej zasady do pól równoważnika molowego. Na przykład tworzenie się soli przeprowadza się w niższym alkanolu, jak etanol lub izopropanol, w acetonie lub dioksanie albo w mieszaninach tych lub innych rozpuszczalników. Optycznie czynne odmiany wykazują w swoich właściwościach farmakologicznych znaczne różnice. Na przykład kwas (+)-2-(p-(1-pirylo)-fenylo)-masłowy wykazuje silniejsze działanie usmierzające ból i przeciwzapalne niż kwas (—)-2-(p-(1-pirylo)-fenylo)-masłowy.

Jako dające się wytworzyć sole kwasów karboksylowych o wzorze ogólnym 1 należy wymienić na przykład sól sodową, potasową, litową magnezową, wapniową i amonową, a także sole z etyloaminą, trójetylaminą, 2-aminoetanolem, 2,2'-iminodwu-

etanolem, 2-dwumetyloaminoetanolem, 2-dwuetyloaminoetanolem, etylenodwuamina, benzyloamina, prokaina, pirolidyna, piperydyna, morfolina, 1-etylopiperydyna lub 2-piperydinoetanolem albo z zasadowymi jonitami.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 oraz sole wolnych kwasów odpowiadających temu wzorowi podaje się doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo. Dawki dzienne dla dorosłego pacjenta wahają się między 50 mg a 3000 mg. Odpowiednie postacie dawek jednostkowych, jak drażetki, tabletki, czopki, lub ampułki zawierają jako środek biologicznie czynny korzystnie 10—500 mg związku o wzorze ogólnym 1 lub soli wolnego kwasu odpowiadającego temu wzorowi z farmaceutycznie dopuszczalną, nieorganiczną lub organiczną zasadą. Ze związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 nie oznacza wodoru i z odpowiednich soli można jako środek biologicznie czynny stosować nie tylko racemat, lecz także optycznie aktywny enancjomer.

W postaciach dawek jednostkowych do stosowania doustnego, zawartość środka biologicznie czynnego wynosi korzystnie 10—90%. W celu wytworzenia takich dawek, środek biologicznie czynny łączy się na przykład ze stałym sproszkowanym nośnikiem, takim jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia, jak ziemniaczana, kukurydziana lub amylopektyna, dalej sproszkowany blaszeniec lub sproszkowana miazga cytrusowa, pochodne celulozy lub żelatyna, ewentualnie z dodatkami środków nadających poślizg, jak stearynian magnezowy lub wapniowy albo poliglikole etylenowe i formuje na tabletki lub rdzenie drażetek. Rdzenie powleka się na przykład stężonym roztworem cukru, który może zawierać nadto gumę arabską, talk i ewentualnie dwutlenek tytanu albo szelakiem rozpuszczonym w lotnych rozpuszczalnikach organicznych, albo w mieszaninach takich rozpuszczalników. Do powłok tych można dodać barwników, na przykład dla znakowania różnych dawek środka biologicznie czynnego. Jako dalsze postacie dawek doustnych nadają się kapsułki zamykane z żelatyny, a także miękkie zamknięte kapsułki z żelatyny i zmiękczacza, takiego jak gliceryna. Pierwsze kapsułki zawierają środek biologicznie czynny w postaci granulatu w mieszaninie ze środkiem nadającym poślizg, jak talk lub stearynian magnezowy i ewentualnie stabilizatory, jak pirosiarczyn sodowy ($Na_2S_2O_5$) lub kwas askorbinowy. W kapsułkach miękkich środek biologicznie czynny jest rozpuszczony lub zawieszony korzystnie w odpowiednich cieczach, jak ciekle poliglikole etylenowe, przy czym również można dodać stabilizatory.

Jako postacie jednostkowego dawkowania do stosowania doodbytniczego wchodzi w rachubę na przykład czopki, składające się z połączenia środka biologicznie czynnego z masą podstawową czopków na bazie naturalnych lub syntetycznych trójglicerydów (na przykład masło kakaowe), poliglikoli etylenowych lub odpowiednich wyższych alkoholi tłuszczowych i kapsułki doodbytnicze żelatynowe zawierające połączenie środka biologicznie czynnego z poliglikolami etylenowymi.

Roztwory do ampułek do podawania pozajelitowego, zwłaszcza domięśniowego lub dożylnego za-

wierają na przykład związek o wzorze ogólnym 1 w stężeniu korzystnym 0,5—5% w postaci wodnej dyspersji sporządzonej za pomocą zwykłych środków pośredniczących w rozpuszczaniu i ewentualnie środków emulgujących oraz ewentualnie stabilizatorów, albo też zawierają wodny roztwór farmaceutycznie dopuszczalnej rozpuszczalnej w wodzie soli wolnego kwasu odpowiadającego wzorowi 1.

Jako dalsze postacie do stosowania pozajelitowego wchodzi w rachubę przygotowane ze zwykłymi substancjami pomocniczymi płyny do zmywania, nalewki i maście do stosowania przez skórę.

Przytoczone przykłady wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, nie ograniczając jednak zakresu wynalazku. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 179 g (1 mol) kwasu 2-(p-aminofenilo)-masłowego (Fournau, Sandulesco, Bl. (4), 452 i 132 g (1 mol) 2,5-dwumetoksy-czterowodorofuranu w 200 ml lodowatego kwasu octowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną destyluje się na łaźni olejowej początkowo pod ciśnieniem 12 torów, a następnie pod próżnią. Frakcję przechodzącą pod ciśnieniem 0,5—1 tora w temperaturze 180—200°C stanowi surowy kwas 2-(p-(1-pirylo)-fenylo)-masłowy, który krystalizuje w trakcie destylacji. Temperatura topnienia 105—110°. Przez przekrystalizowanie z mieszaniny benzenu i cykloheksanu (1:1, 660 ml) przy odbarwieniu węglem aktywowym, przemycie kryształów taką samą mieszaniną rozpuszczalników (110 ml) i wysuszeniu w ciągu 15 godzin w temperaturze 50° pod ciśnieniem 0,5 tora otrzymuje się czysty kwas 2-(p-(1-pirylo)-fenylo)-masłowy o temperaturze topnienia 112—113° i bezpośrednio dodatniej reakcji z odczynnikami Ehrlich'a (p-dwumetyloaminobenzaldehyd).

W analogiczny sposób, przez reakcję kwasu p-aminohydatropowego (rac., F. Nexdel, H. Pawłowski, Chem. Ber. 87, 217—220 (1954) z równomolową ilością 2,5-dwumetoksy-czterowodorofuranu otrzymuje się kwas p(1-pirylo)-hydatropowy o temperaturze topnienia 166—168°.

Jeżeli analogicznie jak w pierwszym ustępie kwas 2-(p-aminofenilo)-masłowy podda się reakcji z równomolową ilością 2,5-dwumetoksy-3-metyloczterowodorofuranu, to otrzymuje się kwas 2-(p-(3-metylo-1-pirylo)-fenylo)-masłowy o temperaturze topnienia 138—139°. 2,5-dwumetoksy-3-metyloczterowodorofuran o temperaturze wrzenia 157—158°C/760 tor, $n_D^{25} = 1,4169$, otrzymuje się wychodząc z 3-metylofuranu przez przeprowadzenie go w 2,5-metoksy-3-metylo-2,5-dwuwodorofuran, o temperaturze wrzenia 171—172°/760 tor, $n_D^{25} = 1,4358$, analogicznie jak odpowiedni związek 2-metylowy (Clauson-Kass, Limborg, Dietrich, Acta Chem. Scand. 6, 545 (1952), i redukcję analogicznie jak przy wytwarzaniu 2,5-dwumetoksy-2-metyloczterowodorofuranu (Clauson-Kass, Elm ng, Acta Chem. Scand. 6, 867 (1952).

Przez reakcję kwasu 2-(p-aminofenilo)-walerianowego z równomolową ilością 2,5-dwumetoksy-czterowodorofuranu otrzymuje się analogicznie kwas

2-(p-(1-pirylo)-fenylo)-walerianowy o temperaturze topnienia 108—109°.

Przykład II. 30,2 g (0,20 mola) kwasu (p-aminofenylo)-octowego (Radziszewski, Ber. 2, 209; Bedson, J. Chem. Soc. 37, 92) i 26,4 g (0,20 mola) 2,5-dwumetoksyczterowodorofuranu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 40 ml odowatego kwasu octowego w ciągu 30 minut. Po ochłodzeniu roztwór reakcyjny wlewa się do 160 ml wody. Wytrącone kryształy odsacza się, przemywa wodą i suszy w temperaturze 70° w ciągu 15 godzin. Powstały brunatny proszek ekstrahuje się benzenem w aparacie Soxhleta. Po odparowaniu ekstraktu otrzymuje się kwas (p-(1-pirylo)-fenylo)-octowy o temperaturze topnienia 180—182° i o dodatniej reakcji z odczynnikiem Ehrlicha.

Przykład III. 3,58 g (0,020 mola) kwasu 2-(p-aminofenylo)-masłowego i 2,28 g (0,020 mola) acetyloacetonu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 7 ml kwasu octowego w ciągu 30 minut.

Klarowną, czerwoną mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha w łaźni wodnej (100°) pod ciśnieniem 10 torów. Pozostałość stałą (5,3 g) rozpuszcza się w 150 ml eteru, roztwór eterowy przemywa 15 ml 3 n kwasu solnego, a następnie kilkakrotnie wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość krystaliczną, czerwono brunatną, topniejącą w temperaturze około 143° sublimuje się w temperaturze 140—150° pod ciśnieniem 0,1 tora. Sublimat przekształca się z mieszaniny benzenu i cykloheksanu a następnie z mieszaniny metanolu i wody, po czym ponownie sublimuje otrzymując kwas 2-(p-(2,5-dwumetylo-1-pirylo)-fenylo)-masłowy o temperaturze topnienia 154—155°.

Przykład IV. 21,4 g estru etylowego kwasu (p-aminofenylo)-octowego, 15,9 g 2,5-dwumetoksyczterowodorofuranu i 30 ml lodowatego kwasu octowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod rozrzedzeniem uzyskiwanym za pomocą pompy wodno-strumieniowej. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym w temperaturze 122—130°/0,02 tora przechodzi ester etylowy kwasu (p-(1-pirylo)-fenylo)-octowego. Po przekształtowaniu z metanolu jego temperatura topnienia wynosi 55—56°.

W analogiczny sposób (lecz ogrzewając pod chłodnicą zwrotną tylko w ciągu 1/2 godziny) wychodząc z 24,8 g kwasu 2-(4-amino-3-chlorofenylo)-masłowego (temperatura topnienia 115—116°) i 15,3 g 2,5-dwumetoksyczterowodorofuranu otrzymuje się kwas 2-(3-chloro-4-(1-pirylo)-fenylo)-masłowy o temperaturze topnienia 78—80° (z metanolu i wody);

z 20,0 kwasu 2-(4-amino-3-chlorofenylo)-propionowego (temperatura topnienia 112—113°) i 13,2 g 2,5-dwumetoksyczterowodorofuranu otrzymuje się kwas 2-(3-chloro-4-(1-pirylo)-fenylo)-propionowy o temperaturze topnienia 78—79° (z czterochloru węgla i eteru naftowego);

z 33,0 g estru metylowego kwasu p-aminofenylo-octowego (temperatura wrzenia 130—135°/10⁻³ tora) i 26,4 g 2,5-dwumetoksyczterowodorofuranu otrzymuje się ester metylowy kwasu p-(1-pirylo)-fenylo-

octowego o temperaturze topnienia 43—44° i temperaturze wrzenia 120—126°/0,1 tora;

z 17,9 g estru metylowego kwasu 2-(p-aminofenylo)-propionowego (temperatura wrzenia 140—145°/0,006 tora) i 13,2 g 2,5-dwumetoksyczterowodorofuranu otrzymuje się ester metylowy kwasu 2-(p-(1-pirylo)-fenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 40—41° i o temperaturze wrzenia 123°/0,1 tora.

Przykład V. 3,58 g (0,02 mola) kwasu 2-(p-aminofenylo)-masłowego i 2,10 g (0,01 mola) kwasu słazowego rozpuszcza się w 50 ml wody przez ogrzewanie do wrzenia. Klarowny roztwór odparowuje się do sucha, a pozostałość sublimuje w wysokiej próżni (0,4 tora) w temperaturze 170—230°. Jasno żółty produkt sublimacji przekształtowuje się z benzenem otrzymując kwas 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowy o temperaturze topnienia 109—112°. Po przekształtowaniu z eteru jego temperatura topnienia wynosi 112—113°.

Przykład VI. Do 150 ml ciekłego amoniaku dodaje się w trakcie mieszania tyle z 1,45 g (0,063 mola) sodu, aby powstał wyraźnie niebieski roztwór. Następnie dodaje się trochę kryształów azotanu żelazowego, po czym pozostałą ilość sodu i miesza nadal do zniknięcia niebieskiego zabarwienia i powstania szarej zawiesiny amidku sodowego. (Porównaj Organic Reactions 8, 122 (1954). Do zawiesiny tej podaje się 5,03 g (0,025 mola) kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego (porównaj przykład II). Mieszaninę w trakcie mieszania ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym w ciągu 2 minut wkrapla do niej roztwór 2,73 g (0,023 mola) bromku etylu w 5 ml eteru i mieszaninę reakcyjną w ciągu następnych 30 minut utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną mieszając. Następnie dodaje się 3,8 g (0,07 mola) chloru amonowego i amoniak odparowuje przy stopniowym zastępowaniu (wymienianiu) go 150 ml eteru. Zawiesinę w eterze, prawie wolną od amoniaku ekstrahuje się 25 ml 3 n kwasu solnego. Wodną fazę ekstrahuje się 2 razy eterem. Fazy eterowe łączy się, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Pozostały surowy produkt topnieje nie całkowicie w temperaturze 109—112°.

Przekształtowuje się go najpierw z około 20 ml mieszaniny benzenu i cykloheksanu (1:1), a następnie z około 35 ml mieszaniny metanolu i wody (3:2), otrzymując kwas 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowy o temperaturze topnienia 112—113°.

W analogiczny sposób, stosując 0,025 mola bromku n-propylu lub bromku izopropylu albo bromku allilu lub bromku propargilu otrzymuje się kwas 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-walerianowy o temperaturze topnienia 108—109°, lub kwas 2-metylo-2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowy, o temperaturze topnienia 148—149°, albo kwas 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-4-butenokarboksylowy, o temperaturze topnienia 102—103°, lub kwas 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-4-butylenokarboksylowy, o temperaturze topnienia 122—123°.

Przykład VII. Analogicznie jak w przykładzie VI, 10,1 g (0,05 mola) kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego poddaje się reakcji z 6,85 g (0,05 mola) 1-bromobutanu przy użyciu zawiesiny amidku sodowego sporządzonego z 2,9 g (0—125 mola) sodu i 250 ml ciekłego amoniaku. Surowy produkt desty-

luje się w wysokiej próżni, a frakcję przechodzącą w temperaturze 171—180° pod ciśnieniem 0,2 tora krystalizuje się z mieszaniny 40 ml eteru naftowego (temperatura wrzenia do 30°) i 20 ml cykloheksanu, następnie z mieszaniny po 15 ml eteru naftowego i cykloheksanu i na koniec z 20 ml metylocykloheksanu, otrzymując czysty kwas 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-pentanokarboksylowy w postaci żółtawo-białych kryształów, o temperaturze topnienia 96—98°.

Przykład VIII. Analogicznie jak w przykładzie VI, 15,1 g (0,075 mola) kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego poddaje się reakcji z 13,7 g (0,097 mola) jodku metylu przy użyciu zawiesiny amidku sodowego, przygotowanej z 4,32 g (0,188 mola) sodu i 300 ml ciekłego amoniaku. Z surowego produktu, po łącznie sześciu krystalizacjach z benzenu, z mieszaniny metanolu i wody oraz z metanolu otrzymuje się kwas 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-propionowy w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 168—169°.

Przykład IX. 7,4 g kwasu p-(1-pirylo)-benzoesowego z 3,3 ml chlorku tionylu i 4,8 g pirydyny w 100 ml chlorku metylenu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin w atmosferze azotu. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni, a pozostałość zadaje się 100 ml czterowodorofuranu, przy czym część pozostaje nierozpuszczona. Otrzymaną zawiesinę surowego chlorku kwasowego wkrapla się w ciągu jednej godziny w trakcie chłodzenia lodem do mieszaniny z 200 ml 0,6 n eterowego roztworu dwuazometanu i 50 ml dioksanu, po czym całość miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin. Powstały w ten sposób roztwór uwalnia się od lekkiego zmętnienia przez przesączenie przez środek pomocniczy Hyflo (ziemia krzemkowa) i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 30°. Pozostały surowy 4'-(1-pirylo)-2-dwuazoacetofenon rozpuszcza się w 180 ml absolutnego metanolu, roztwór ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i zadaje porcjami tlenkiem srebra (wytworzonym z 2 g azotanu srebrowego i przemytym metanolem), aż do stwierdzenia, że nie wydobywa się już gaz, co trwa około 4 godzin. Osad srebrowy odsąca się, przesącz zagęszcza pod próżnią i częściowo krystaliczną pozostałość surowego estru metylowego kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z roztworem 4 g wodorotlenku potasowego w 5 ml wody i 50 ml metanolu w ciągu 3 godzin. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pod próżnią, pozostałość rozpuszcza się w 30 ml mieszaniny metanolu i wody (1:1) i zubożenia lodowatym kwasem octowym. W ten sposób otrzymuje się surowy kwas [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowy, o temperaturze topnienia 170—180°. Po kilkakrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny czterochlorku węgla i octanu etylu temperatura topnienia podwyższa się do 180—182°.

Kwas —p-(1-pirylo)-benzoesowy stosowany jako substancję wyjściową otrzymuje się jak następuje:

a) Ester etylowy kwasu p-(1-pirylo)-benzoesowego wytwarza się analogicznie jak 4-(1-pirylo)-aceto-fenon (por. przykład XIIa) z 2,5-dwumetoksyczterowodorofuranu i estru etylowego kwasu 4-amino-

benzoesowego, temperatura topnienia 75—76° (z metanolu), temperatura wrzenia 140—145°/0,01 tora.

b) Roztwór z 32 g estru etylowego kwasu p-(1-pirylo)-benzoesowego i 12 g wodorotlenku sodowego w 600 ml etanolu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, przy czym stopniowo wytrąca się krystaliczny osad. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 200 ml i wytrąconą sól sodową rozpuszcza przez dodanie 200 ml wody. Wartość pH tego roztworu doprowadza się powoli, w trakcie mieszania za pomocą lodowatego kwasu octowego do 5, przy czym wytrąca się pożą-dany kwas p-(1-pirylo)-benzoesowy w postaci czy-stej, gęstej papki. Osad odsąca się na filtrze próżniowym, przemywa 100 ml porcjami wody i suszy w szafkowej suszarce próżniowej w temperaturze 70° w ciągu 7 godzin. W ten sposób otrzymany kwas p-(1-pirylo)-benzoesowy topnieje w temperaturze 265—270° z rozkładem.

Przykład X. Roztwór 40 g estru etylowego kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego (porównaj przykład IV) i 7,2 g wodorotlenku sodowego w mieszaninie po 200 ml wody i etanolu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po odparowaniu w próżni, pozostałość rozpuszcza się w około 400 ml wody i wytrząsa z 100 ml eteru. Wodną fazę oddziela się, przesącza i za pomocą 6 n kwasu solnego doprowadza wartość pH = 3—4. Wy-trącone kryształy odsąca się na filtrze próżniowym, przemywa wodą i suszy w temperaturze 70° w cią-gu 14 godzin. W ten sposób otrzymuje się kwas [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowy o temperaturze topnie-nia 180—182°. Spieka się począwszy od 178°. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny czterochlorku węgla i metanolu otrzymuje się bezbarwne blaszki o temperaturze topnienia 181—182°.

Przykład XI. 9,10 g (0,05 mola) [p-(1-pirylo)-fenylo]-acetonitrylu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w roztworze 14 g (0,25 mola) wo-dorotlenku potasowego w 70 ml metanolu i 10 ml wody w ciągu 30 godzin. Po ochłodzeniu, roztwór reakcyjny zadaje się wodą i zakwasza stężonym kwasem solnym. Wytrącony kwas karboksylowy roztwarza się w eterze, eterowy roztwór suszy i od-parowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się kilka-krotnie z mieszaniny czterochlorku węgla i octanu etylu otrzymując kwas [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 180—182°.

[p-(1-pirylo)-fenylo]-acetonitryl wytwarza się jak następuje:

a) 17,8 g (0,135 mola) (p-aminofenylo)-acetonitry-lu i 17,8 g (0,135 mola) 2,5-dwumetoksyczterowodo-rofuranu w 47 ml kwasu octowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Ciemną mieszaninę reakcyjną odparowuje się na łaźni wodnej (100°) pod ciśnieniem 10 torów. Czę-ściowo krystaliczną pozostałość w ilości 24,5 g ek-strahuje się w sposób ciągły eterem w aparacie Soxhleta w ciągu 3 godzin. Otrzymaną zawiesinę w eterze zagęszcza się do objętości 50 ml i ochładza do temperatury —20°. Wykryształizowaną substancję odsąca się, przemywa 2 razy eterem i suszy otrzy-mując [p-(1-pirylo)-fenylo]-acetonitryl w postaci

jasno-brunatnych kryształów o temperaturze topnienia 100—102°. Po przekrystalizowaniu z 260 ml izopropanolu przy odbarwieniu węglem aktywowanym, otrzymuje się białą, czystą substancję o temperaturze topnienia 104—105, wykazującą dodatnią reakcję z odczynnikiem Ehrlicha.

W analogiczny sposób z nityrylu kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-propionowego otrzymuje się kwas 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 166—168° (z izopropanolu i heksanu).

Przykład XII. 3,7 g (0,02 mola) 4'-(1-pirylo)-acetofenonu, 1,0 g sproszkowanej siarki i 4 ml morfoliny ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. Następnie ciemną mieszaninę reakcyjną zadaje się 20 ml etanolu i 30 ml 2 n ługu sodowego i utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 8 godzin. Lotne składniki odparowuje się w próżni, a pozostałość rozpuszcza się w 30 ml wody i traktuje węglem aktywowanym. Następnie roztwór zakwasza się stężonym kwasem solnym do wartości pH = 1—2. Wytrącony osad odsącza się, przemycza wodą tak, aby wykazywała ona tylko pH 3—4, po czym suszy w szafkowej suszarce próżniowej w temperaturze 50° pod ciśnieniem około 100 torów. Otrzymuje się przy tym 4,0 g kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego w postaci kryształów o temperaturze topnienia 160—170°. Dalsze oczyszczanie odbywa się przez ponowne wytrącenie (ługu sodowy/kwas solny) i przekrystalizowania (1 raz z etanolu i następnie 1 raz z mieszaniny czterochloru węgla i metanolu). W ten sposób otrzymuje się kwas [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowy, o temperaturze topnienia 180—182°.

W analogiczny sposób przy użyciu 0,02 mola podstawionych 4-piryloacetofenonów, wymienionych pod a) otrzymuje się:

kwas [3-bromo-4-(1-pirylo)-fenylo]-octowy,
kwas [3-metylo-4-(1-pirylo)-fenylo]-octowy o temperaturze wrzenia 190°/0,02 tor; $n_D^{25} = 1,5785$,
kwas [3-metoksy-4-(1-pirylo)-fenylo]-octowy, o temperaturze topnienia 124—126° (z izopropanolu),
kwas [2-chloro-4-(1-pirylo)-fenylo]-octowy.

Wyjściowe substancje wytwarza się jak następuje:

a) 13,5 g 4'-aminoacetofenonu i 13,2 g cis, trans 2,5-dwumetoksyczterowodorofuranu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 25 ml lodowatego kwasu octowego w ciągu 2,5 godziny. Z ciemnego roztworu reakcyjnego wydzielają się kryształy po odstaniu przez noc. Kryształy te odsącza się i przemycza eterem. Otrzymuje się 4'-(1-pirylo)-acetofenon o temperaturze topnienia 118—122°. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu jego temperatura topnienia wynosi 120—122°.

W analogiczny sposób wychodząc z 21,4 g 3'-bromo-4'-aminoacetofenonu otrzymuje się 3'-bromo-4'-(1-pirylo)-acetofenon, z 14,9 g 3'-metylo-4'-aminoacetofenonu otrzymuje się 3'-metylo-4'-(1-pirylo)-acetofenon, wychodząc z 16,5 g 3'-metoksy-4'-aminoacetofenonu (patrz b) i c) otrzymuje się 3'-metoksy-4'-(1-pirylo)-acetofenon (temperatura wrzenia 220°/0,05 tora, temperatura topnienia 58—64°) i wychodząc z 16,9 g 2'-chloro-4'-aminoacetofenonu (wytwarzanego z 3-chloroacetanilidu i chlorku acetylu, analogicznie jak 2,2'-dwuchloro-

-4'-aminoacetofenon (Kuncell et. al., Ber. 40, 3394—3397 (1907) (otrzymuje się 2'-chloro-4'-(pirylo)-acetofenon).

b) W kolbie o pojemności 250 ml zaopatrzonej w mieszadło, wkraplacz i chłodnicę zwrotną wprowadza się w reakcję 2,7 g wiórek magnezowych z 2,5 ml absolutnego alkoholu z dodatkiem śladu jodu w 0,25 ml czterochloru węgla. Po rozpoczęciu reakcji rozcieńcza się 37,5 ml eteru i dodaje roztwór 17,6 g estru dwuetylowego kwasu malonowego, 10 ml absolutnego etanolu i 12,5 ml absolutnego eteru tak, aby mieszanina reakcyjna bez doprowadzania ciepła z zewnątrz, utrzymywana była we wrzeniu. Następnie utrzymuje się ją we wrzeniu pod chłodnicą w ciągu dalszych 3 godzin, aż do całkowitego rozpuszczenia się magnezu. Do ochłodzonego, klarownego roztworu dodaje się energicznie mieszając roztwór eterowy 21,5 g surowego chlorku 4-nitro-3-metoksybenzoilu, który przygotowuje się przed tym przez dwugodzinne ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną 19,7 g kwasu 4-nitro-3-metoksybenzooesowego w 50 ml chlorku tionylu i następne oddestylowanie w próżni chlorku tionylu. Produkt reakcji wydziela się przy tym w postaci ciągliwej masy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1/2 godziny, ochładza lodem i rozkłada za pomocą około 100 ml 2 n kwasu siarkowego do całkowitego jej rozpuszczenia. Fazę eterową oddziela się, łączy ją z eterowym wyciągiem fazy wodnej, przemycza wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość oleistą roztwarza się w roztworze 30 ml lodowatego kwasu octowego, 3,75 ml stężonego kwasu siarkowego i 20 ml wody i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, aż do ustania wydzielania się dwutlenku węgla. Następnie roztwór wylewa się na lód, alkalizuje 20% ługiem sodowym i kilkakrotnie ekstrahuje eterem. Połączone ekstrakty eterowe przemycza się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i oddestylowuje eter. Otrzymuje się surowy 4-nitro-3-metyloksyacetofenon, który po przekrystalizowaniu z eteru wykazuje temperaturę topnienia 66—68°.

c) 7,35 g 4-nitro-3-metoksyacetofenonu rozpuszcza się w 90 ml lodowatego kwasu octowego. Ogrzewa na łaźni wodnej do temperatury około 70° i dodaje naraz ciepły roztwór 30 g chlorku cynawego w 36 ml stężonego kwasu solnego. Redukcja następuje natychmiast przy doprowadzeniu roztworu do wrzenia. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej, wylewa na lód i doprowadza do odczynu alkalicznego za pomocą 40% ługu sodowego. Produkt reakcji ekstrahuje się eterem, ekstrakt eterowy przemycza wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Przez wykrytowanie pozostałości z mieszaniny eteru i eteru naftowego otrzymuje się 4-amino-3-metoksyacetofenon w postaci żółtych słupków o temperaturze topnienia 86—87°.

W analogiczny sposób przy użyciu 3'-chloro-4'-(1-pirylo)-acetofenonu otrzymuje się kwas [3-chloro-4-(1-pirylo)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 75—76° (z izopropanolu i heksanu).

Przykład XIII. 21,2 g estru etylowego kwasu 2-[p-sulfinyloiminofenylo]-masłowego i 12 g 2,3-

-dwumetylo-1,3-butadienu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 50 ml acetonitrylu w ciągu 17 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną odparowuje w próżni. Ciemną pozostałość ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z roztworem 30 g wodorotlenku potasowego w 250 ml etanolu w ciągu 2 godzin i po dodaniu 220 ml wody zagęszcza w próżni do objętości około 200 ml. Roztwór ten traktuje się węglem aktywowanym, doprowadza jego odczyn do wartości $\text{pH} = 1-2$ za pomocą 2 n kwasu solnego i ochładza. Powstały krystaliczny osad odsącza się na filtrze próżniowym, przemycza wodą do odczynu obojętnego i suszy w szafkowej suszarce próżniowej. Otrzymuje się surowy kwas 2-[p-(3,4-dwumetylo-1-pirylo)-fenylo]-masłowy o temperaturze topnienia $115-130^\circ$. Po przekrystalizowaniu tego produktu z mieszaniny izopropanolu i wody, a następnie z czterochlorku węgla temperatura topnienia podwyższa się do $131-132^\circ$.

Jeżeli 2,3-dwumetylo-1,3-butadien zastąpić 11,5 g izoprenu (2-metylo-1,3-butadien), to otrzymuje się w analogiczny sposób kwas 2-[p-(2-metylo-1-pirylo)-fenylo]-masłowy o temperaturze topnienia $138-139^\circ$. W analogiczny sposób z 1,3-butadienu otrzymuje się kwas 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowy o temperaturze topnienia $112-113^\circ$.

Również w podobny sposób z 20,2 g estru etylowego kwasu (p-sulfinyloiminofenylo)-actowego, 14 g 2,3-dwumetylo-1,3-butadienu, 0,1 g hydrochinonu i 50 ml acetonitrylu otrzymuje się kwas [p-(3,4-dwumetylo-1-pirylo)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia $174-183^\circ$. Po przekrystalizowaniu z metanolu temperatura topnienia kwasu wynosi $180-182^\circ$.

Wytwarzanie estru etylowego kwasu 2-(p-sulfinyloimino-fenylo)-masłowego odbywa się w następujący sposób:

a) Do roztworu 20,7 g eteru etylowego kwasu 2-(4-aminofenylo)-masłowego w 100 ml benzenu dodaje się po kropli w trakcie mieszania i ochładzania lodem do temperatury $10-20^\circ$ mieszaninę 7,5 ml chlorku tionylu w 10 ml benzenu. Następnie mieszaninę reakcyjną mieszając ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość destyluje się w wysokiej próżni otrzymując ester etylowy kwasu 2-(p-sulfinyloiminofenylo)-masłowego, w postaci żółtego oleju o temperaturze wrzenia $125^\circ/0,1$ tor.

Analogicznie, z 17,9 g estru etylowego kwasu (p-amino-fenylo)-octowego otrzymuje się ester etylowy kwasu (p-sulfinyloiminofenylo)-octowego, o temperaturze wrzenia $110^\circ/0,1$ tor.

W analogiczny sposób: przy użyciu 1,3-butadienu i estru etylowego kwasu 2-(p-sulfinyloiminofenylo)-masłowego otrzymuje się kwas 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowy o temperaturze topnienia $112-113^\circ$ (z izopropanolu), przy użyciu 1,3-butadienu i estru etylowego kwasu (p-sulfinyloiminofenylo)-octowego otrzymuje się kwas [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia $180-182^\circ$ (z izopropanolu), przy użyciu 1,3-butadienu i estru etylowego kwasu 2-(3-chloro-4-sulfinyloiminofenylo)-propionowego otrzymuje się kwas 2-[3-chloro-4-(1-pirylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia $78-79^\circ$ (z metanolu i wody).

Przykład XIV. 11,5 g (0,050 mola) kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowego (porównaj przykład I) ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w roztworze 2 ml stężonego kwasu siarkowego w 65 ml metanolu, w ciągu 4 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury 0° i wlewa ją do lodowatej wody. Wytrącony w postaci krystalicznej surowy ester metylowy kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowego odsącza się, przemycza lodowatym roztworem węglanu sodowego, a następnie wodą i suszy pod próżnią w temperaturze pokojowej. Po przekrystalizowaniu z metanolu, jego temperatura topnienia wynosi $56-58^\circ$.

W analogiczny sposób, przy użyciu takich samych ilości etanolu zamiast metanolu, otrzymuje się surowy ester etylowy kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowego, który oczyszcza się przez destylację w wysokiej próżni. Temperatura wrzenia $118-123^\circ/0,1$ tor, $n_D^{25} = 1,5502$, temperatura topnienia $29-31^\circ$.

Jeżeli w analogiczny sposób potraktować 10,1 g (0,05 mola) kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego metanolem (65 ml) i 2 ml stężonego kwasu siarkowego, to otrzymuje się ester metylowy kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego o temperaturze wrzenia $120-126^\circ/0,1$ tor, $n_D^{25} = 1,5770$ i temperatura topnienia $43-44^\circ$.

Analogiczne potraktowanie 10,1 g kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego etanolem (65 ml) i 2 ml stężonego kwasu siarkowego daje ester etylowy kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego, o temperaturze wrzenia $129-131^\circ/0,2$ tor; $n_D^{25} = 1,5529$ i o temperaturze topnienia $55-56^\circ$.

Również, w podobny sposób przy użyciu 10,8 g (0,05 mola) kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-propionowego, 65 ml metanolu i 2 ml stężonego kwasu siarkowego otrzymuje się ester metylowy kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze wrzenia $123^\circ/0,008$ tor; $n_D^{25} = 1,5680$; temperatura topnienia $40-41^\circ$.

Przykład XV. 31,8 g kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego (porównaj przykład II) rozpuszcza się w 200 ml bezwodnego metanolu i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 6 ml stężonego kwasu siarkowego w ciągu 4 godzin. Rozpuszczalnik oddestylowuje się w próżni w kąpeli o temperaturze najwyżej 40° . Pozostałość roztwarza się w około 200 ml chlorku metylenu i w trakcie chłodzenia lodem doprowadza do odczynu alkalicznego za pomocą 5 n ługu sodowego. Organiczną fazę oddziela się, przemycza wodą i suszy nad odwodnionym siarczanem magnezowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostały olej destyluje się w wysokiej próżni. Frakcja przechodząca w temperaturze $126-138^\circ/0,3$ tor tężeje w zimnie. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny czterochlorku węgla i ligroiny otrzymuje się ester metylowy kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia $43-44^\circ$.

W analogiczny sposób przez reakcję 20,0 g kwasu [3-chloro-4-(1-pirylo)-fenylo]-octowego w 200 ml absolutnego etanolu z dodatkiem 3 ml stężonego kwasu siarkowego otrzymuje się ester etylowy kwasu

[3-chloro-4-(1-pirylo)-fenylo]-octowego, o temperaturze topnienia 36—37° (z ligroiny).

Przykład XVI. 3 g [p-(1-pirylo)-fenylo]-acetonitrylu (porównaj przykład XIa) rozpuszcza się w 30 ml chlorku metylenu, zadaje 30 ml 4,4 n kwasu solnego w metanolu i odstawia na okres 2,5 dnia w temperaturze 0—4°. Ciemną mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 100 ml chlorku metylenu, doprowadza jej odczyn w trakcie chłodzenia lodem do wartości pH = 8—9 za pomocą 2 n ługu sodowego i energicznie wytrząsa w ciągu 2—3 minut. Fazę organiczną oddziela się, przemywa wodą, suszy nad odwodnionym siarczanem magnezowym i odparowuje w próżni. Czarną pozostałość destyluje się w wysokiej próżni otrzymując ester metylowy kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego w postaci żółtego oleju w temperaturze wrzenia 148—150°/1,5 tor, który wkrótce zaczyna krystalizować. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny czterochlorku węgla i ligroiny ester ten topnieje w temperaturze 43—44°.

W analogiczny sposób przez potraktowanie p-(1-pirylo)-fenyloacetonitrylu 2,2 n roztworem kwasu solnego w absolutnym etanolu otrzymuje się ester etylowy kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego, o temperaturze topnienia 55—56° (z etanolu).

Przykład XVII. 6,9 g kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowego (porównaj przykład I) rozpuszcza się przez ogrzewanie w 20 ml benzenu i zadaje roztworem 2,7 g 2-dwumetyloaminoetanolu w 2 ml benzenu. Przy pocieraniu wykryszalizowuje sól. Odsadza się ją na filtrze próżniowym, przemywa 6 ml zimnego eteru i suszy. Po przekrystalizowaniu z 30 ml benzenu i wysuszeniu w temperaturze pokojowej pod wysoką próżnią, sól 2-dwumetyloaminoetanolowa kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowego topnieje w temperaturze 96—100°, po spiekaniu się w temperaturze 91°.

Przykład XVIII. 1,9 g estru dwuetylowego kwasu metylo-[p-(1-pirylo)-fenylo]-malonowego, 1,4 g wodorotlenku potasowego, 5 ml wody i 15 ml n-butanolu ogrzewa się do wrzenia, mieszając w ciągu 3 godzin. Rozpuszczalnik odparowuje się pod ciśnieniem około 12 torów, a pozostałość z odparowania rozpuszcza w 30 ml wody. Wodny roztwór wytrząsa się z 15 ml eteru i po przesączeniu doprowadza jego odczyn do wartości pH = 1—2 za pomocą 2 n kwasu solnego. Subtelny, bezbarwny osad odsadza się na filtrze próżniowym i przemywa wodą. Otrzymany w ten sposób kwas 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-propionowy topnieje w temperaturze 168—169°.

Analogicznie otrzymuje się kwas 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowy o temperaturze topnienia 112—113°.

Potrzebne jako substancje wyjściowe, dwu-podstawione estry dwuetylowe kwasu malonowego wytwarza się jak następuje:

a) Mieszaninę 80 g estru etylowego kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego i 280 ml węglanu etylu ogrzewa się do temperatury 80°. W temperaturze 75—80° w trakcie energicznego mieszania dodaje się po kropki roztwór 10,0 g sodu w 450 ml absolutnego etanolu. Następnie etanol oddestylowuje się z mieszaniny reakcyjnej. Przez stopniowe podwyższenie temperatury łaźni do 230° destyluje się tak

długo, aż temperatura pary osiągnie 120°. Wówczas dodaje się jeszcze 200 ml węglanu etylu i destyluje do uzyskania temperatury pary 123°. Zawartość kolby ochładza się lodem i zubożniona mieszanina 30 ml lodowatego kwasu octowego i 800 ml lodowatej wody. Mieszaninę ekstrahuje się dwa razy po 400 ml eteru, roztwór eterowy przemywa 5% roztworem kwaśnego węglanu potasowego, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza, przy czym wykryszalizowuje ester dwuetylowy kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-malonowego.

Odsadza się go na filtrze próżniowym i przemywa 50 ml mieszaniny eteru naftowego i benzenu (2 : 1), po czym suszy w próżni. Otrzymuje się pożądaný ester w postaci jasno beżowych kryształów o temperaturze topnienia 76—81°. Po przekrystalizowaniu z metanolu temperatura topnienia podwyższa się do 80—83°.

b) 2,0 g sodu rozpuszcza się w 80 ml absolutnego etanolu. Roztwór ogrzewa się do temperatury 50° i zadaje roztworem o temperaturze 50° z 24,0 g estru dwuetylowego kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-malonowego w 60 ml absolutnego etanolu. Mieszaninę miesza się w ciągu 1/2 godziny w temperaturze 40—50°, po czym wkrapla szybko 16,0 g jodku metylu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w trakcie mieszania w ciągu 4 godzin, po czym ponownie dodaje 16,0 g jodku metylu. Po dalszym 2 godzinnym utrzymywaniu we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, roztwarza w 300 ml eteru i przemywa po 40 ml 10% roztworu kwaśnego siarczyny sodowego i wody. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje, po czym pozostaje żółty olej. Olej ten z 6,8 g wodorotlenku potasowego rozpuszczonego w 100 ml wody ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, przy czym jedno-podstawiony ester dwuetylowy kwasu malonowego (substancja wyjściowa) zostaje zhydrolizowany, podczas gdy pożądaný produkt reakcji pozostaje niezmieniony. Po ochłodzeniu roztwór ekstrahuje się dwukrotnie po 200 ml eteru. Roztwór eterowy przemywa się wodą do zubożnienia i odparowuje. Pozostały olej krystalizuje samorzutnie. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i eteru naftowego otrzymuje się ester dwuetylowy kwasu metylo-[p-(1-pirylo)-fenylo]-malonowego w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 57—58°.

W analogiczny sposób przy zastosowaniu 2 razy po 17,6 g jodku etylu otrzymuje się ester dwuetylowy kwasu etylo-[p-(1-pirylo)-fenylo]-malonowego. Surowy produkt oleisty oczyszcza się przez destylację. Temperatura wrzenia 215°/0,05 tor, $n_D^{25} = 1,5415$.

W analogiczny sposób otrzymuje się: przez alkilowanie estru dwuetylowego kwasu [3-chloro-4-(1-pirylo)-fenylo]-malonowego za pomocą jodku etylu i następną hydrolizę i dekarboksylację kwas 2-[3-chloro-4-(1-pirylo)-fenylo]-masłowy, o temperaturze topnienia 78—80° (z metanolu-wody); przez alkilowanie estru dwuetylowego kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowego za pomocą bromku pro-

pargilu i następną hydrolizę i dekarboksylację — kwas 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-4-pentynowy o temperaturze topnienia 122—123° (z ligroiny i izopropanolu).

Przykład XIX. Do zawiesiny 4 g sproszkowanej siarki w 60 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku wprowadza się w trakcie mieszania siarkowodor, aż do całkowitego rozpuszczenia się siarki. Następnie dodaje się roztwór 6,0 g p-(1-pirylo)-acetofenonu w 24 ml dioksanu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa w autoklawie do temperatury 150—160° w ciągu 12 godzin. Następnie częściowo krystaliczną masę zadaje się 100 ml 5 n ługu sodowego i 30 ml izopropanolu i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 14 godzin. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 200 ml wody i organiczny rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały roztwór wodny miesza się z węglem aktywowanym, przesącza przez środek pomocniczy Hyflo (ziemia okrzemkowa) i zakwasza 2 n kwasem solnym. Otrzymany w postaci kryształów kwas [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowy rozpuszcza się w 2 n roztworze węgla sodowego, ponownie wytrąca 2 n kwasem solnym i przekrystalizowuje z izopropanolu po czym topnieje on w temperaturze 180—182°.

Przykład XX. 12,1 g kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego, 27 g n-butanolu, 120 ml benzenu i 100 mg kwasu p-toluenosulfonowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przy zastosowaniu oddzielnika wody, w ciągu 14 godzin. Roztwór przemywa się 50 ml 5% roztworu kwaśnego węgla sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostały olej krystalizuje wkrótce. Kryształy odsąca się na filtrze próżniowym i przekrystalizowuje z mieszaniny izopropanolu i benzenu. Otrzymuje się 7,0 g estru n-butyłowego kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 40—41°.

Przykład XXI. 6,0 g kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowego rozpuszcza się w 10 ml 2 n ługu potasowego, roztwór przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny dioksanu i izopropanolu (10 : 1). Otrzymana sól potasowa kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowego topnieje w temperaturze 255°, rozkład od 230°.

Przykład XXII. 5,7 g kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego zawiesza się w 40 ml izopropanolu. Przez dodanie 8 ml trójetyloaminy otrzymuje się homogeniczny roztwór. Roztwór ten zadaje się 20 ml eteru i przesącza. Po dodaniu eteru naftowego (temperatura wrzenia 40—60°) w takiej ilości, aby powstałe zmętnienie jeszcze się rozpuszczało, po stopniowym ochładzaniu krystalizuje sól. Po wysuszeniu pod ciśnieniem 200 torów, w ciągu 12 godzin sól trójetyloamoniowa kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego topnieje w temperaturze 67—73°.

Przykład XXIII. 19,8 g (0,15 mola) 2,5-dwumetyloksyczerowodorofuranu, 27,8 g (0,15 mola) kwasu (4-amino-3-chlorofenylo)-octowego i 40 ml kwasu octowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej, dodaje 500 ml eteru i 150 ml 2 n kwasu sol-

nego, mieszaninę wytrząsa i dekantuje trochę lepiej czarnej substancji. Fazę eterową oddziela się, przemywa dwukrotnie po 50 ml 1 n kwasu solnego, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość oleistą destyluje się w wysokiej próżni. Kwas [3-chloro-4-(1-pirylo)-fenylo]-octowy przechodzi pod ciśnieniem 0,1 tora w temperaturze 164°; $n_D^{25} = 1,5976$. Kwas ten krystalizuje przy staniu (po odstawieniu go), a jego temperatura topnienia wynosi 68—74. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny cykloheksanu i benzenu (20 : 1) temperatura topnienia wynosi 75—76. Reakcja z odczynnikiem Ehrlich'a dodatnia.

Substancję wyjściową wytwarza się jak następuje:

a) 46,3 g (0,240 mola) kwasu [p-acetamido)-fenylo]-octowego (S. Gabriel, Chem. Ber. 15, 834 (1882)) zawiesza się w mieszaninie 100 ml acetonu i 108 ml stężonego kwasu solnego. W trakcie energicznego mieszania, w temperaturze —5° wkrapla się roztwór 10,7 g (0,100 mola) chloranu sodowego w 13 ml wody, w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną doprowadza się do temperatury 0° i miesza w ciągu 15 minut. Następnie dodaje się 75 ml stężonego kwasu solnego, roztwór ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym na łaźni wodnej o temperaturze 100° pod ciśnieniem 15 torów odparowuje do sucha. Pozostałość możliwie najwięcej rozpuszcza w 250 ml 1 n kwasu solnego, a części nierozpuszczone (około 2,9 g) oddziela przez odsączenie. Roztwór w kwasie solnym doprowadza się do wartości pH = 2,4 przez dodanie 3 n ługu sodowego. Wytrącony osad odsąca się, przemywa wodą i suszy w temperaturze 80°. Otrzymuje się kwas (4-amino-3-chlorofenylo)-octowy w postaci szaro-brunatnego proszku o temperaturze topnienia 133—135°, który można bezpośrednio poddać dalszej przeróbce. Po przekrystalizowaniu z wody, a następnie z mieszaniny izopropanolu i benzenu otrzymuje się czystą substancję o temperaturze topnienia 135—137°. Pozycję atomu chloru można oznaczyć spektroskopowo (NMR).

Przykład XXIV. 5,47 g (0,020 mola) kwasu 4-[p-(1-karboksypropylo)-fenylo]-2-pirolokarboksylowego ogrzewa się na łaźni o temperaturze 200° w ciągu około 3 minut, aż do ustania wydzielania się dwutlenku węgla. Powstała przeźroczysta czerwona ciecz tężeje przy ochładzaniu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny 8 ml benzenu i 8 ml cykloheksanu otrzymuje się kwas 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowy o temperaturze topnienia 108—110°. Po dalszym przekrystalizowaniu z eteru temperatura topnienia wynosi 112—113°.

Potrzebny jako substancja wyjściowa kwas dwukarboksylowy wytwarza się jak następuje:

a) 34,6 g (0,193 mola) kwasu 2-[p-aminofenylo]-masłowego i 38,0 g (0,200 mola) estru metylowego kwasu 2,5-dwumetoksyczerowodoro-2-furanokarboksylowego (N. Clauson-Kass i F. Limborg, Acta Chem. Scand. 6, 551 (1952)) ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 100 ml kwasu octowego w ciągu 16 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha na łaźni wodnej o temperaturze 100° pod ciśnieniem 10 torów. Pozostałość ogrzewa się do temperatury 100° w roztworze 24 g

wodorotlenku sodowego w 100 ml wody w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodaje się 100 ml wody, 250 ml 3 n kwasu solnego i 1200 ml chloroformu. Mieszaninę wytrząsa się energicznie, po czym oddziela fazę chloroformową i suszy ją za pomocą 50 g siarczanu magnezowego. Rozpuszczalnik odparowuje się na łaźni wodnej o temperaturze 95°, pod koniec pod ciśnieniem 20 torów. Brunatną krystaliczną pozostałość rozciiera się z 50 ml eteru i otrzymaną krystaliczną zawiesinę odsącza. Kryształy przemywa się dwukrotnie po 25 ml eteru i suszy. Otrzymuje się kwas 1-[p-(1-karboksypiryle)-fenylo]-2-pirolokarboksylowy w postaci prawie białego proszku, który przy dekarboksylacji w temperaturze 177—179° topnieje i wykazuje reakcję dodatnią z odczynnikami Ehrlich'a. Jest on dostatecznie czysty dla następnej dekarboksylacji. Po przekrystalizowaniu 10,0 g związku z 70 ml acetonu otrzymuje się czystą substancję o temperaturze topnienia 184—185°.

Przykład XXV. 7,1 g (0,030 mola) kwasu [3-chloro-4-(1-piryle)-fenylo]-octowego (porównaj przykład XXIII) analogicznie jak w przykładzie VI poddaje się reakcji z 3,27 g (0,030 mola) bromku etylu, przy czym otrzymuje się kwas 2-[3-chloro-4-(1-piryle)-fenylo]-masłowy o temperaturze topnienia 78—80° (ostatnia krystalizacja z cykloheksanu). Reakcja z odczynnikami Ehrlich'a dodatnia.

Również analogicznie jak w przykładzie VI, 6,0 g (0,025 mola) kwasu [3-chloro-4-(1-piryle)-fenylo]-octowego poddaje się reakcji z 4,53 g (0,032 mola) jodku metylu. Otrzymuje się kwas 2-[3-chloro-4-(1-piryle)-fenylo]-propionowy, o temperaturze topnienia 78—80°. Reakcja z odczynnikami Ehrlich'a dodatnia.

Przykład XXVI. 24,3 g (0,10 mola) estru metylowego kwasu 2-[p-(1-piryle)-fenylo]-masłowego (porównaj przykład XIV) z 134 ml 1,5 n ługu sodowego (0,20 mola) i 134 ml etanolu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny. Następnie roztwór reakcyjny odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza w wodzie, wodny alkaliczny roztwór wytrząsa z około 100 ml eteru, po czym przesącza i doprowadza wartość pH roztworu do 3—4 za pomocą 6 n kwasu solnego. Wytrącone kryształy odsącza się na filtrze próżniowym, przemywa wodą i suszy w temperaturze 50° pod ciśnieniem około 0,5 tora w ciągu 15 godzin. W ten sposób otrzymuje się kwas 2-[p-(1-piryle)-fenylo]-masłowy o temperaturze topnienia 111—112°. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i cykloheksanu (1 : 1) substancja topnieje w temperaturze 112—113°.

Przykład XXVII. 4,20 g (0,02 mola) 2-[p-(1-piryle)-fenylo]-butyronitrylu w roztworze 5,61 g (0,10 mola) wodorotlenku potasowego w 34 ml metanolu i 6 ml wody ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 godzin. Roztwór reakcyjny odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza w wodzie, wodny alkaliczny roztwór wytrząsa eterem, przesącza i za pomocą około 6 n kwasu solnego doprowadza jego wartość pH do 3—4. Wytrącone kryształy odsącza się na filtrze próżniowym, przemywa wodą i suszy w temperaturze 50° pod ciśnieniem około 0,5 tora w ciągu 15 godzin. Otrzymany kwas 2-[p-(1-piryle)-fenylo]-masłowy

topnieje w temperaturze 110—111°, a po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i cykloheksanu (1 : 1) — w temperaturze 112—113°.

W analogiczny sposób 4,5 g (0,02 mola) 2-[p-(1-piryle)-fenylo]-butyroamidu hydrolizuje się na kwas 2-[p-(1-piryle)-fenylo]-masłowy.

Substancje wyjściowe wytwarza się jak następuje:

a¹) 18,2 g (0,10 mola) [p-(1-piryle)-fenylo]-acetonitrylu poddaje się reakcji z 10,9 g (0,10 mola) bromku etylu w analogiczny sposób jak w przykładzie VI, przy czym otrzymuje się mieszaninę (około 20 g) 2-[p-(1-piryle)-fenylo]-butyronitrylu i 2-etylo-2-[p-(1-piryle)-fenylo]-butyronitrylu, z której wyosabia się czyste substancje na drodze preparatywnej chromatografii warstewkowej. Otrzymany 2-[p-(1-piryle)-fenylo]-butyronitryl topnieje w temperaturze 38—39°.

a²) 12,2 g (0,050 mola) estru metylowego kwasu 2-[p-(1-piryle)-fenylo]-masłowego (porównaj przykład XIV) w 30 ml amoniaku (zmierzonego w temperaturze —40°) ogrzewa się w autoklawie do temperatury 180° w ciągu 6 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod koniec w temperaturze 50° pod ciśnieniem 0,1 tora, a otrzymaną pozostałość wykryształizowuje z 60 ml benzenu. Otrzymany 2-[p-(1-piryle)-fenylo]-butyroamid o temperaturze topnienia 141—144° w celu dalszego oczyszczenia rozpuszcza się w 1000 ml eteru, roztwór eterowy przesącza, przemywa 20 ml 1 n kwasu solnego i 3 razy po 50 ml wody, po czym suszy nad siarczanem sodowym. Następnie roztwór eterowy zagęszcza się do objętości 50 ml, przy czym krystalizuje czysty 2-[p-(1-piryle)-fenylo]-butyroamid, o temperaturze topnienia 145—146°.

Przykład XXVIII. 0,9 g kwasu metylo-[p-(1-piryle)-fenylo]-malonowego ogrzewa się na łaźni olejowej w ciągu 20 minut do temperatury 170—180°, po czym nie następuje już wydzielanie się gazu. Przy ochładzaniu krystalizuje produkt reakcji. Rozpuszcza się go w 3 ml 1 n ługu sodowego. Roztwór wytrząsa się z 5 ml eteru i wodną fazę doprowadza do wartości pH = 2—3 za pomocą 2 n kwasu solnego. Otrzymuje się kwas 2-[p-(1-piryle)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 161—168°. Po przekrystalizowaniu go z mieszaniny czterochloroku węgla i chloroformu temperatura topnienia podwyższa się do 168—169°. Kwas malonowy potrzebny jako substancja wyjściowa wytwarza się jak następuje:

a) 1,9 g estru dwuetylowego kwasu metylo-[p-(1-piryle)-fenylo]-malonowego (porównaj przykład XVIII b) rozpuszcza się w 30 ml etanolu i roztwór zadaje 0,9 g wodorotlenku potasowego w 10 ml wody. O ile to konieczne, przez dodatek dalszego etanolu wytwarza się ponownie homogeniczny roztwór, który odstawia się na okres 4 dni do ciemni w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu roztworu pod ciśnieniem 12 torów w temperaturze kąpieli około 30°, pozostałość rozpuszcza się w 10 ml wody i roztwór ekstrahuje 10 ml eteru. Wodną fazę w trakcie chłodzenia lodem zakwasza się 2 n kwasem solnym do wartości pH = 2, a wytrącony osad kwasu metylo-[p-(1-piryle)-fenylo]-malonowego odsącza na filtrze próżniowym, przemywa 5 ml wody i suszy w

próżni. Surowy kwas topnieje w temperaturze 130—140° z wydzielaniem się gazu.

Przykład XXIX. Kwasy (—) i (+)-2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowe.

4,95 g racemicznego kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowego rozpuszcza się w 30 ml acetonu i roztwór zadaje 8 g cynchonidyny w 25 ml metanolu. Mieszaninę metanolu i acetonu odparowuje się na łaźni wodnej, dodaje 50 ml acetonu, ponownie odparowuje i pozostałość roztwarza w 50 ml gorącego acetonu. Przy ochładzaniu wydziela się 11 g mieszaniny składającej się przeważnie z soli cynchonidynowej kwasu (—)-2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowego i z trochę nadmiaru cynchonidyny. Odsącza się i sól cynchonidyny ponownie przekrystalizowuje z acetonu. W celu wydzielania wolnych kwasów, 2 g przekrystalizowanej soli cynchonidyny o temperaturze topnienia 140° zawiesza się w 50 ml wody, dodaje 15 ml 2 n kwasu solnego, wytrącone kwasy roztwarza w eterze, roztwór eterowy przemycywa dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z czterochlorku węgla otrzymując kwas (—)-2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowy, o temperaturze topnienia 130—132°, (α)_D²⁵ —39,9°.

Ługi macierzyste z obydwóch krystalizacji powyższej soli cynchonidyny łączy się i odparowuje do sucha pod próżnią. Pozostałość zawiesza się w 50 ml 1 n kwasu solnego i wytrąsza z 50 ml eteru aż do całkowitego rozpuszczenia. Fazę eterową oddziela się, przemycywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje.

Pozostałość (2,65 g) rozpuszcza się w 40 ml gorącego izopropanolu i zadaje gorącym roztworem 1,8 g (+)- α -fenyloetyloaminy w 20 ml izopropanolu. Przy ochłodzeniu krystalizuje 3,2 g soli (+)- α -fenyloetyloaminy kwasu (+)-2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowego w postaci bezbarwnych igieł, które po dwukrotnym przekrystalizowaniu z etanolu topnieją w temperaturze 148—150°, (α)_D²⁵ +4,4° (c = 1, metanol).

1,25 g otrzymanej w ten sposób soli zawiesza się w 30 ml wody, dodaje 10 ml 2 n kwasu solnego i wytrąsza z eterem do całkowitego rozpuszczenia. Fazę eterową oddziela się, przemycywa dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość przekrystalizowuje się w 5 ml czterochlorku węgla, otrzymując kwas (+)-2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowy, o temperaturze topnienia 130—132°, (α)_D²⁵ +39,9° (c = 1, metanol).

Przykład XXX. 3,3 g estru etylowego kwasu 2-hydroksy-2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-propionowego uodornia się w 100 ml absolutnego etanolu nad 1 g katalizatora chromitu miedziowego i tlenku barowego („Girdler”) w ciągu 5 godzin w temperaturze 160—170° i pod ciśnieniem wodoru 100 at. Po odsączeniu katalizatora i oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostaje 2,3 g, który według chromatogramu warstewkowego zawiera obok substancji wyjściowej jeszcze pewne zanieczyszczenia. Po przeprowadzonej chromatografii na 70 g żelu krzemionkowego i eluowaniu mieszaniną benzenu i eteru naftowego (4:1) otrzymuje się czysty ester etylowy kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-propionowego,

który wrze pod ciśnieniem 0,001 tora i w temperaturze łaźni powietrznej 160°.

Przykład XXXI. 0,30 g estru etylowego kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-akrylowego uodornia się w 30 ml absolutnego alkoholu nad 50 mg palladu na węglu (5%) w temperaturze 20° pod ciśnieniem atmosferycznym. Po 4—5 godzinach ustaje pobieranie wodoru (80% ilości teoretycznej). Katalizator odsącza się, a rozpuszczalnik odparowuje. Pozostaje olej (0,30 g), który chromatografuje się na 20 g żelu krzemionkowego i eluuje mieszaniną benzenu i eteru naftowego (4:1). Otrzymuje się 0,10 g (30%) estru etylowego kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-propionowego, który wykazuje zgodne ze swą budową widmo jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR).

a) 270 g 4-aminoacetofenonu, 240 ml bezwodnika octowego i 20 ml pirydyny miesza się razem, przy czym temperatura powoli podwyższa się do 70°. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym rozcieńcza ją 400 ml lodowatego kwasu octowego i jeszcze gorącą wylewa na 2 kg tłuczonego lodu. Po roztopieniu się lodu odsącza się na nuczy kryształ i starannie przemycywa je około 1 1/2 litra wody lodowatej. Po wysuszeniu (18 godzin) w temperaturze 80° pod ciśnieniem 100 torów otrzymuje się 328 g (92%) surowego p-acetamidoacetofenonu o temperaturze topnienia 168—171°, który bez dalszego oczyszczania stosuje się do następnej reakcji.

b) 266 g p-acetamidoacetofenonu, 266 g dwutlenku selenu i 1,9 litra pirydyny silnie mieszając ogrzewa się do wrzenia. W temperaturze 110°C zachodzi reakcja egzotermiczna. Łaźnię ogrzewającą chwilowo usuwa się, a gdy zakończy się gwałtowna reakcja, mieszaninę reakcyjną silnie mieszając ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, jeszcze w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu, wytrącony selen odsącza się na nuczy przez złożę z ziemi okrzemkowej (Hyflo), a z przesączu odparowuje się możliwie dokładnie pirydynę w wyparce reakcyjnej. Pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się w 1,5 litra wody w temperaturze 50—60°C, roztwór przesącza się przez Hyflo i zakwasza 20% kwasem solnym do odczynu o wartości pH = 1. Wytrącony kwas odsącza się na nuczy, przemycywa trzykrotnie porcjami po 300 ml wody i suszy w temperaturze 80°C pod ciśnieniem 100 mm Hg w ciągu 12 godzin. Otrzymuje się 262 g kwasu p-acetamidofenylogliksalowego (syntezę tego związku na innej drodze podaje Beilstein 14 I, 692 = Bl. (4) 9, 762) o temperaturze topnienia 201—204°C z rozkładem.

c) 207 g kwasu p-acetamidofenylogliksalowego i 1,5 litra 20% kwasu solnego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Otrzymane roztwór, w przypadku potrzeby odsączony, zateża się do objętości około 800 ml pod ciśnieniem 12 mm Hg. Po ochłodzeniu w lodzie, czerwone kryształy odsącza się na nuczy i przemycywa się dwukrotnie porcjami po 100 ml wody z lodem.

Przesącz i wodę płuczącą razem zateża się do objętości 400 ml i chłodzi. Otrzymuje się drugą frakcję kryształów. Suszy się je razem z pierwszymi kryształami w temperaturze 80°C pod ciśnieniem 100 mm Hg w ciągu 10 godzin. Kwas p-aminofenylogliksalowy topnieje w temperaturze powyżej

300°C. Surowy kwas stosuje się w reakcji estryfikacji.

122 g kwasu p-aminofenyloglioksalowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 5 godzin z 1,5 litrem metanolu i 30 ml stężonego kwasu siarkowego. Mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 150–200 ml, a następnie wylewa się do 400 ml wody z lodem. Całość ostrożnie alkalizuje się za pomocą stężonego ługu sodowego i ekstrahuje się za pomocą 500 ml chlorku metylenu. Roztwór chlorku metylenu przemywa się 50 ml wody i suszy nad siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika, jako pozostałość otrzymuje się 120 g (44% wydajności teoretycznej) pomarańczowo zakarwionych kryształów o temperaturze topnienia 100–104°C, które stosuje się bezpośrednio w najbliższym etapie sposobu. Przekryształizowany z izopropanolu czysty dwumetyloketalestru metylowego kwasu p-aminofenyloglioksalowego [2,2-dwumetoksy-2-(p-amino-fenilo)-octan metylu] topnieje w temperaturze 104–106°C.

d) 151 g dwumetyloketalestru metylowego kwasu p-aminofenyloglioksalowego, 88 g 2,5-dwumetoksyczerowodorofuranu i 1,5 litra lodowatego kwasu octowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 35 minut, a następnie odparowuje się pod próżnią wytworzoną za pomocą strumieniowej pompki wodnej. Pozostałość destyluje się w kolbie destylacyjnej pod ciśnieniem 0,1 mm Hg i w temperaturze 180–210°C (łaźnia powietrzna). Otrzymuje się 99,5 g (60% wydajności teoretycznej) oleju, który stopniowo krystalizuje. Olej ten stanowi mieszaninę, zawierającą około 60% estru metylowego kwasu p-(1-pirylo)-fenyloglioksalowego i około 40% dwumetyloketalestru.

e) 46,0 g mieszaniny estru metylowego kwasu p-(1-pirylo)-fenyloglioksalowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin z 500 ml 50% etanolu i 9,2 g wodorotlenku sodowego. Etanol odparowuje się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem i zastępuje się go wodą (300–400 ml). Roztwór wodny, w którym nie cała ilość soli sodowej jest rozpuszczona, zadaje się 430 ml chloroformu i zakwasza 2 n kwasem siarkowym do odczynu o wartości pH = 1–2. Całość wstrząsając doprowadza się do wrzenia. Po odpędzeniu chloroformu, ekstrakcję, ogrzewając, powtarza się jeszcze dwukrotnie porcjami po 300 ml. Roztwór chloroformowy dokładnie suszy się nad siarczanem magnezu (w przeciwnym razie powstaje nietrwały hydrat o temperaturze topnienia 79°C) i odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem wytworzonym za pomocą strumieniowej pompki wodnej.

Krystaliczną pozostałość suszy się w temperaturze 60°C pod ciśnieniem 100 mm Hg w ciągu 6 godzin. Otrzymuje się 36 g (84% wydajności teoretycznej) surowego kwasu p-(1-pirylo)-fenyloglioksalowego o temperaturze topnienia 122–123°C z rozkładem. Kwas ten, zwłaszcza zanieczyszczony, jest wrażliwy na światło i obecność powietrza i dlatego korzystne jest jego szybkie dalsze przetwarzanie.

f) Z 12,4 g wiórków magnezu i 73,0 g jodku metylu wytwarza się w absolutnym eterze odczynnik Grignard'a i ogrzewa się go do wrzenia pod

chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Umieszcza się ten odczynnik we wkraplaczu i bez zewnętrznego chłodzenia wkrapla się go w ciągu 0,5 godziny do szybko mieszanego, świeżo wytworzonego roztworu 37,0 g kwasu p-(1-pirylo)-fenyloglioksalowego w 800 ml absolutnego eteru. Otrzymaną zawiesinę miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny, chłodzi i wylewa do mieszaniny 500 g lodu i 200 ml 6 n kwasu siarkowego. Produkt reakcji ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 1 litr eteru. Połączone ekstrakty eterowe przemywa się kolejno 200 ml 10% roztworu siarczynu sodowego i 200 ml wody, suszy i odparowuje. Jako pozostałość otrzymuje się 38,0 g (95% wydajności teoretycznej) kwasu 2-hydroksy-2-[p-(1-pirylo-fenilo)-propionowego o temperaturze topnienia 184–187°C.

g) 30,0 g kwasu 2-hydroksy-2-[p-(1-pirylo)-fenilo]-propionowego, 800 ml absolutnego alkoholu i 4,6 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3,5 godziny. Alkohol oddestylowuje się pod ciśnieniem 12 mm Hg na łaźni wodnej o temperaturze 30–35°C w wyparniku reakcyjnym, a pozostałość po odparowaniu ekstrahuje się 400 ml chlorku metylenu. Ekstrakt przemywa się 10% roztworem węgla potasowego do odczynu obojętnego i suszy się nad siarczanem magnezu. Fioletowa pozostałość otrzymana po oddestylowaniu chlorku metylenu miesza się z równą objętością żelu krzemionkowego i ekstrahuje w aparacie Soxhlet'a za pomocą 500 ml eteru naftowego (o temperaturze wrzenia 45–60°C) metodą ciągłą w ciągu 4 godzin. Kryształy wytrącone w roztworze podczas ekstrakcji odsąca się. Tak otrzymany 2-hydroksy-2-[p-(1-pirylo)-fenilo]-propionian etylu wykazuje temperaturę topnienia 69–72°C. Wydajność 16,5 g odpowiada 49% wydajności teoretycznej. Po przekryształizowaniu z układu izopropanol-eter naftowy wzrasta temperatura topnienia do 71–73°C.

h) 1,0 g 2-hydroksy-2-[p-(1-pirylo)-fenilo]-propionianu etylu łącznie z 2 g siarczanu potasowego stapia się w kolbie destylacyjnej. Po 1–2 minutach całość destyluje się w temperaturze 220–240°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. Destylat (0,3 g) chromatografuje się na 20 g żelu krzemionkowego i eluuje mieszaniną benzen-eter naftowy. Po odparowaniu krystalizuje 75 mg 2-[p-(1-pirylo)-fenilo]-akrylanu etylu o temperaturze topnienia 52–55°C.

Przykład XXXII. 1,65 g metylo-[p-(1-pirylo)-fenilo]-cyjanooctanu etylu, 3,5 g wodorotlenku potasowego i 50 ml wody ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Otrzymany roztwór ekstrahuje się 20 ml eteru a warstwę wodną zakwasza się stężonym kwasem solnym do wartości pH = 1–2. Wytrącone kryształy odsąca się na nuczyci, przemywa 10 ml wody i w suszarce próżniowej w temperaturze 70°C i pod ciśnieniem 100 mm Hg suszy się w ciągu 12 godzin. Otrzymuje się 1,20 g kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenilo]-propionowego w temperaturze topnienia 164–167°C. Po przekryształizowaniu z czterochlorku węgla wzrasta temperatura topnienia do 168–169°C.

Stosowany jako substrat metylo-[p-(1-pirylo)-fenilo]-cyjanooctan etylu wytwarza się następująco:

a) 10,8 g [p-(1-pirylo)-fenilo]-acetonitrylu (patrz

przykład XI a) rozpuszcza się w 60 ml toluenu i 100 ml węglanu dwuetylu i ogrzewa do temperatury 60–70°C. W temperaturze tej mieszając wprowadza się porcjami 3,2 g 50% zawiesiny wodorku sodowego w oleju mineralnym. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik stosując łaźnię wodną o temperaturze wzrastającej ze 130° do 160°C. Jeśli w tej temperaturze nie otrzymuje się już destylatu, to dodaje się jeszcze raz 100 ml węglanu dwuetylu i oddestylowuje go w ciągu 1 godziny. Po całkowitym oddestylowaniu węglanu dwuetylu, mieszaninę reakcyjną chłodzi się, zadaje 200 ml eteru i rozkłada za pomocą mieszaniny 6 ml lodowatego kwasu octowego i 20 ml wody z lodem. Roztwór eterowy oddziela się, przemywa 30 ml nasyconego roztworu węglanu sodowego, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Z pozostałości po odparowaniu oddestylowuje się jeszcze obecny węglan dwuetylu pod próżnią wytworzoną za pomocą strumieniowej pompki wodnej. Pozostałość podestylacyjną destyluje się w kolbie destylacyjnej pod ciśnieniem 0,01 mm Hg na łaźni o temperaturze 160–180°C. Otrzymuje się 15,1 g destylatu zawierającego olej parafinowy, który krystalizuje się z mieszaniny izopropanol-eter naftowy. Otrzymuje się 12,6 g [p-(1-pirylo)-fenylo]-cyjanooctanu etylu o temperaturze topnienia 63–74°C (z izopropanolu).

b) 5,1 g [p-(1-pirylo)-fenylo]-cyjanooctanu etylu rozpuszcza się w 50 ml dwumetyloformamidu i mieszając, dodaje się porcjami 1,05 g 50% zawiesiny wodorku sodowego w oleju mineralnym. Mieszaninę miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze 30–40°C. Po ochłodzeniu do temperatury 20°C dodaje się 3 ml jodku metylu i po 30 minutowej reakcji dodaje się jeszcze 2 ml jodku metylu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, po czym odparowuje się całość pod ciśnieniem 12 mm Hg. Pozostałość po odparowaniu rozdziela się między warstwy 100 ml eteru i 10 ml wody, warstwę eterową oddziela się, przemywa ją najpierw 10 ml 20% roztworu siarczynu sodowego, a później 10 ml nasyconego roztworu węglanu sodowego, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Pozostaje 5,7 g niejednorodnego oleju zawierającego olej mineralny pochodzący z zawiesiny wodorku sodu. Ten surowy produkt można poddać bezpośrednio hydrolizie omawianej we wstępie tego przykładu.

W celu uzyskania czystych do analizy próbek wzorcowych, surową pozostałość po odparowaniu wytrząsa się z 10–15 ml cykloheksanu. Nierozpuszczony olej oddziela się w rozdzielaczu i poddaje destylacji w kolbie destylacyjnej. Otrzymuje się 2,3 g metylo-[p-(1-pirylo)-fenylo]-cyjanooctanu etylu, który wrze w temperaturze 140–150°C pod ciśnieniem 0,03 mm Hg.

Przykład XXXIII. W celu wytworzenia roztworu 0,01 mola aldehydu bursztynowego w 0,02 mola lodowatego kwasu octowego wytrząsa się emulsję 1,88 g (0,010 mola) 2,5-dwuacetoksyczerowodorofuranu [porównaj M. Clauson-Kaas; N. Elming i S.O.Li, Acta Chem. Scand. 4, 1233 (1950)] i 0,180 g 0,1 n kwasu solnego (odpowiada 0,01 mola wody) w 1,20 g lodowatego kwasu octowego, aż do otrzymania klarownego roztworu (około 20 minut).

Bezpośrednio po tym, w celu zobojętnienia kwasu solnego dodaje się 4 mg octanu potasu.

Do otrzymanego roztworu aldehydu bursztynowego w lodowatym kwasie octowym dodaje się roztwór 1,79 g (0,010 mola) kwasu 2-[p-aminofenylo]-masłowego w 5 ml lodowatego kwasu octowego, a mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Ciemnoczerwoną mieszaninę reakcyjną wlewa się do 20 ml wody, a otrzymany brunatny osad odsącza się, przemywa się wodą i suszy w temperaturze 70°C. Otrzymany brązowy proszek (2,0 g) ekstrahuje się eterem w aparacie Soxlet'a, eterowy roztwór odparowuje się, a pozostałość sublimuje się w temperaturze 210°C pod ciśnieniem 0,07 mm Hg, przy czym otrzymuje się 1,35 g stałego, białego sublimatu o temperaturze topnienia 102–108°C. Po przekrystalizowaniu z 20 ml układu metanol-woda (2:1) otrzymuje się 0,68 g (30% wydajności teoretycznej) kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowego o temperaturze topnienia 111–112°C.

Przykład XXXIV. Mieszaninę 3,02 g (0,020 mola) kwasu [p-aminofenylo]-octowego, 3,76 g (0,020 mola) 2,5-dwuacetoksyczerowodorofuranu i 3,5 ml lodowatego kwasu octowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny. Ciemnozabarwioną mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej i zadaje 15 ml wody. Otrzymany brązowy osad odsącza się, przemywa wodą i suszy w temperaturze 70°C. Otrzymany brązowy proszek (3,8 g) ekstrahuje się chlorkiem metylenu w aparacie Soxlet'a, roztwór chlorku metylenu zateża się do objętości 30 ml i chłodzi do temperatury –25°C. Wykryształowaną substancję odsącza się i dwukrotnie przemywa porcjami po 3 ml zimnego chlorku metylenu i suszy, przy czym otrzymuje się 0,86 g (21% wydajności teoretycznej) kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego o temperaturze 179–181°C (temperatura topnienia mieszaniny z próbką substancji o znanej strukturze wynosi 179–181°C).

Przykład XXXV. 15 g (około 0,1 mola) surowego 2,5-dwuchloroczerowodorofuranu (wytworzonego według H. Gross, Chem. Ber. 95, 83 (1962), lecz bez końcowego etapu destylacji frakcyjnej), mieszając dodaje się w jednej porcji w temperaturze pokojowej do roztworu 23 g kwasu (p-aminofenylo)-octowego w 60 ml pirydyny. Mieszanina staje się prawie momentalnie ciemnoczerwona i ogrzewa się do temperatury 60–80°C. Ogrzewa się ją szybko otwartym płomieniem do wrzenia i następnie pozostawia w ciągu 5 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 450 ml 1,5 n kwasu solnego, ogrzewa ponownie do wrzenia i chłodzi znów do temperatury pokojowej. Otrzymany, ciemny osad odsącza się, przemywa wodą i suszy. Osuszoną substancję (8 g) ekstrahuje się chlorkiem metylenu w aparacie Soxlet'a, a roztwór chlorku metylenu zateża się i chłodzi do temperatury –25°C. Wykryształowaną substancję odsącza się, przemywa zimnym chlorkiem metylenu i suszy. Otrzymuje się 4,2 g (21% wydajności teoretycznej) czystego kwasu [p-(1-pirylo)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 181–182°C.

Przykład XXXVI. Wodny roztwór 0,01 mola

aldehydu bursztynowego wytwarza się przez mieszanie w temperaturze pokojowej emulsji 1,88 g (0,010 mola) 2,5-dwuacetoksycteterowodorofuranu w 10 ml 0,1 n kwasu solnego, aż do otrzymania jednorodnego roztworu (w ciągu około 20 minut).

Roztwór aldehydu bursztynowego dodaje się w jednej porcji w temperaturze pokojowej do roztworu 1,79 g kwasu 2-[p-aminofenylo]-masłowego i 1,05 g wodorotlenku sodowego (płatki) w 12 ml wody. Ciemno zabarwioną, lekko mętną mieszaninę wykazującą odczyn o wartości $\text{pH} = 7,0$ pozostawia się w ciągu 100 minut w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu całości do temperatury pokojowej i przesączeniu w celu oddzielenia niewielkiej ilości stałych cząstek otrzymuje się klarowny czerwony roztwór. Zadaje się go 3 n kwasem solnym do odczynu o wartości $\text{pH} = 1,0$ (około 8 ml), w celu wytrącenia odpowiedniego kwasu karboksylowego. Kwas ten odsącza się, placek filtracyjny przemywa się wodą i suszy w temperaturze 70°C . Otrzymany, brunatnoczerwony proszek (1,95 g) w aparacie Soxhleta ekstrahuje się eterem, a roztwór eterowy przesącza się i odparowuje, przy czym jako pozostałość otrzymuje się 0,67 g (29% wydajności teoretycznej) kwasu 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-masłowego o temperaturze topnienia $106\text{--}111^\circ\text{C}$. (Temperatura topnienia mieszaniny z próbką substancji o znanej strukturze wynosi $109\text{--}111^\circ\text{C}$).

Przykład XXXVII. Roztwór 15,0 g (4-amino-3-bromofenylo)-octanu etylu, 7,7 g 2,5-dwumetyloksyceterowodorofuranu i 0,38 g kwasu p-toluenosulfonowego w 150 ml acetonitrylu miesza się w ciągu 5 minut na olejowej łaźni ogrzanej do temperatury 140°C , następnie natychmiast chłodzi się w łaźni lodowej i zależa w wyparce obrotowej. Czarną oleistą pozostałość rozciera się w 200 ml eteru, przy czym składniki smoliste nie rozpuszczają się. Roztwór eterowy wytrząsa się z 20 ml nasyconego roztworu węglanu potasowego, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Otrzymany jako pozostałość ciemnobrunatny olej destyluje się w kolbie destylacyjnej pod ciśnieniem 0,02 mm Hg na łaźni o temperaturze $120\text{--}130^\circ\text{C}$. Otrzymuje się [3-bromo-4-(1-pirylo)-fenylo]-octan etylu w postaci bezbarwnego oleju, który krystalizuje po chwili. Wydajność 14,3 g. Po przekrystalizowaniu z etanolu ester w postaci bezbarwnych igieł wykazuje temperaturę topnienia $41\text{--}43^\circ\text{C}$.

Stosowany jako substrat (4-amino-3-bromofenylo)-octan etylu wytwarza się następująco:

a) Kwas 4-amino-3-bromofenylooctowy. Do zawiesiny 57,0 g kwasu p-acetamidofenylooctowego w mieszaninie zawierającej 220 ml lodowatego kwasu octowego, 90 ml wody i 85 ml 48% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego mieszając i chłodząc lodem wkrapla się w ciągu 1 godziny roztwór 21,0 g bromianu potasowego w 200 ml wody. Następnie roztwór miesza się w temperaturze $15\text{--}25^\circ\text{C}$ w ciągu 3 godzin. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem mieszaniny do 1/3 pierwotnej objętości krystalizuje 54,5 g kwasu 4-acetamido-3-bromofenylooctowego o temperaturze topnienia $152\text{--}155^\circ\text{C}$. Roztwór macierzysty zależa się

ponownie do 1/3 jego objętości, po czym wyodrębnią się 20,5 g kwasu o temperaturze topnienia $149\text{--}153^\circ\text{C}$.

Obie połączone frakcje kwasu 4-acetamido-3-bromofenylooctowego w 120 ml 48% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym zależa się roztwór możliwie całkowicie pod zmniejszonym ciśnieniem w wyparce obrotowej. Pozostałość rozpuszcza się w 300 ml wody, a roztwór po przesączeniu zadaje się stężonym ługiem sodowym do wartości $\text{pH} = 4$. Po chwili zachodzi krystalizacja. Kryształy odsącza się na nuczy, przemywa 10 ml wody z lodem i pod ciśnieniem 100 mm Hg w temperaturze 80°C suszy w ciągu 16 godzin. Otrzymuje się 51,0 g beżowo zabarwionego kwasu 4-amino-3-bromofenylooctowego o temperaturze topnienia $133\text{--}137^\circ\text{C}$.

b) (4-amino-3-bromofenylo)-octan etylu. Do zawiesiny 51,0 g kwasu 4-amino-3-bromofenylooctowego w 1 litrze absolutnego etanolu w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną, wprowadza się mieszając, gazowy chlorowódor (z szybkością około 5—10 pęcherzyków na sekundę). Kwas szybko przechodzi do roztworu. Po ochłodzeniu roztwór odparowuje się w wyparce obrotowej, a otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w około 100 ml wody. Chłodząc lodem, roztwór zadaje się stężonym ługiem sodowym do odczynu alkalicznego wobec fenolfaleiny i ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 200 ml eteru. Ekstrakty eterowe przemywa się 10 ml wody z lodem, łączy i suszy nad siarczanem magnezu. Po odparowaniu eteru otrzymany olej destyluje się w kolbie destylacyjnej na łaźni o temperaturze $120\text{--}130^\circ\text{C}$ i pod ciśnieniem 0,01 mm Hg. Otrzymuje się 52,0 g (4-amino-3-bromofenylo)-octanu etylu w postaci bezbarwnego oleju.

(Ester ten po pozostawieniu w ciągu kilku dni zabarwia się na ciemno, dlatego szybkie jego dalsze przetwarzanie jest korzystne).

Przykład XXXVIII. 3,1 g [3-bromo-4-(1-pirylo)-fenylo]-octanu etylu, 11 ml 2 n ługu sodowego i 30 ml etanolu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozpuszcza się w 20 ml wody. Roztwór wodny ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 10 ml eteru, po czym zakwasza się 20% kwasem solnym. Wytrącony olej ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 20 ml eteru, warstwę eterową suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje. Pozostałość po odparowaniu destyluje się w kolbie destylacyjnej pod ciśnieniem 0,1 mm Hg na łaźni o temperaturze $180\text{--}190^\circ\text{C}$, otrzymując 2,4 g krystalicznego kwasu [3-bromo-4-(1-pirylo)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia $73\text{--}76^\circ\text{C}$.

Analogicznie:

z 2-[3-chlor-4-(1-pirylo)-fenylo]-maślanu etylu (o temperaturze wrzenia 180°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg; $n_D^{21} = 1,551$) wytwarza się kwas 2-[3-chloro-4-(1-pirylo)-fenylo]-masłowy o temperaturze topnienia $78\text{--}80^\circ\text{C}$ (z izopropanolu);
z [3-chloro-4-(1-pirylo)-fenylo]-octanu etylu wytwarza się kwas [3-chloro-4-(1-pirylo)-fenylo]-octowy

o temperaturze topnienia 75—76°C (z układu czterochlorek węgla-heksan);

z 2-[3-chloro-4-(1-pirylo)-fenylo]-propionianu metylu (o temperaturze wrzenia 140°C pod ciśnieniem 0,001 mm Hg; $n_D^{25} + 1,567$) wytwarza się kwas 2-[3-chloro-4-(1-pirylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 78—79°C (z układu czterochlorek węgla — eter naftowy);

z 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-propionian metylu (o temperaturze topnienia 40—41°C) wytwarza się kwas 2-[p-(1-pirylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 166—168°C (z układu izopropanol-heksan).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych kwasów fenylooctowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową, R_2 oznacza wodór, niższą grupę alkilową albo alkoksylową lub atom chlorowca, a R_3 , R_4 i R_5 niezależnie od siebie oznaczają wodór lub niższe grupy alkilowe, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z monomerem lub polimerem, nasyconego alifatycznego τ -dwuketozwiązku o najwyżej 10 atomach węgla o wzorze 3, w którym najwyżej dwa rodniki R każdej jednostki oznaczają niższe grupy alkilowe, a pozostałe oznaczają atomy wodoru, X i X' niezależnie od siebie oznaczają rodniki o wzorach R_5-O- i R_6-CO-O , w których R_5 oznacza rodnik węglowodorowy ewentualnie podstawiony chłorowcem, albo atomy chloru lub bromu, albo X' razem z Y' oznaczają również rodnik keto = O, Y i Y' niezależnie od siebie oznaczają rodniki o wzorach R_6-O- lub R_6-C-O- o podanym powyżej znaczeniu lub razem oznaczają rodnik epoksy-O-, lub każdy ten symbol razem z Z lub Z' tworzy dodatkowe wiązanie odpowiadające punktowanej linii, a Z i Z' oznaczają atomy wodoru, o ile nie mają znaczenia podanego poprzednio i n oznacza zero lub niższą liczbę całkowitą i otrzymany wolny kwas karboksylowy o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z nieograniczoną lub ograniczoną zasadą lub niższy ester alkilowy.

2. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_5 mają znaczenie podane w zastr. 1 a R_2 , R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru, związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza atom wodoru poddaje się reakcji z monomerem lub polimerem aldehydu bursztynowego lub z jego zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną cykliczną lub o łańcuchu otwartym.

3. Odmiana sposobu według zastr. 1, **znamienna tym**, że sól związku o wzorze ogólnym 2 w którym R_1 , R_2 i R_5 mają znaczenie podane w zastr. 1 i kwasu o wzorze ogólnym 4, zwłaszcza kwasu śluzowego lub kwasu cukrowego lub mieszaninę tych związków ogrzewa się aż do odszczepienia zasadniczo czterech moli wody i dwóch moli dwutlenku węgla.

4. Odmiana sposobu według zastr. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają znaczenie podane w zastr.

1 ogrzewa się w celu odszczepienia równomolowej ilości dwutlenku węgla.

5. Odmiana według zastr. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 1a, w którym R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają znaczenie podane w zastr. 1, poddaje się reakcji w obecności zasadniczo podwójnie molowej lub równomolowej ilości alkalicznego środka kondensującego, zależnie od tego, czy R_5 stanowi wodór czy niższą grupę alkilową, a zasadniczo równomolową ilością zdolnego do reakcji estru związku zawierającego grupę wodorotlenową o wzorze ogólnym $R_1'-OH$, w którym R_1' ma znaczenie podane przy wzorze 1 dla R_1 z wyjątkiem wodoru i z powstałej soli metalu alkalicznego kwasu karboksylowego odpowiadającego wzorowi 1 ewentualnie uwalnia się kwas i o ile jest to pożądane, ponownie przeprowadza się go w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

6. Odmiana sposobu według zastr. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 6, w którym A_1 oznacza niższą grupę alkoksycarbonyłową ($-CO-O-$ alkil) lub cyjanową, A_2 oznacza niższą grupę alkoksycarbonyłową, niższą grupę alkoksaliłową ($-CO-CO-O-$ alkil), grupę cyjanową lub acetylową, a R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy wzorze 1, poddaje się reakcji z wodorotlenkiem metalu alkalicznego w organicznym, wodnoorganicznym lub wodnym środowisku, a w przypadku gdy A_1 i A_2 nie oznaczają grupy cyjanowej poddaje się go reakcji z alkanolem metalu alkalicznego w bezwodnym środowisku lub gdy A_2 nie oznacza rodnika acetylowego poddaje się go reakcji z kwasem mineralnym zawierającym wodę i z otrzymanej najpierw, przy zastosowaniu wodorotlenku metalu alkalicznego, soli metalu alkalicznego kwasu dwukarboksylowego lub estru jednoalkilowego kwasu dwukarboksylowego uwalnia się kwas o wzorze ogólnym 6a, w którym m oznacza zero, a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 — mają znaczenie podane w zastr. 1, kwas ten ogrzewa do odszczepienia równomolowej ilości dwutlenku węgla i ewentualnie tlenku węgla i otrzymany wolny kwas karboksylowy ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

7. Odmiana sposobu według zastr. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 7, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastr. 1, poddaje się reakcji w obecności soli srebrowej, tlenku srebrowego, miedzi lub platyny jako katalizatora, z wodą, niższym alkanolem lub innym związkiem zawierającym grupę wodorotlenową, otrzymany przy tym niższy ester alkilowy lub ester z innym związkiem hydroksylowym w każdym przypadku hydrolizuje się.

8. Odmiana według zastr. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 8, w którym R_7 i R_8 oznaczają wodór lub niższe grupy alkilowe, łącznie o najwyżej 4 atomach węgla, a R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają znaczenie podane w zastr. 1, poddaje się działaniu katalitycznie aktywowanego wodoru, aż do pobrania zasadniczo równomolowej ilości wodoru albo wodoru in statu nascendi.

9. Sposób według zastr. 8, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 8, w którym wszystkie podstawniki mają znaczenie podane w zastr. 8,

otrzymany przez odszczepienie wody ze związku o wzorze 8a, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie.

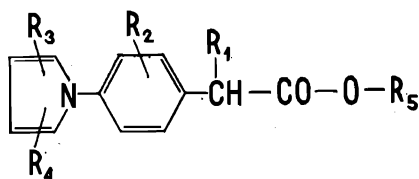
10. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 9, w którym A_3 oznacza grupę cyjanową, ewentualnie podstawioną grupę karbamoilową lub grupę estru kwasu karboksylowego albo estru imidowego, a R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1, hydrolizuje się w środowisku alkalicznym lub kwaśnym i z otrzymanej soli ewentualnie uwalnia kwas karboksylowy odpowiadający wzorowi ogólnemu 1.

11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 9, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a A_3 oznacza grupę cyjanową poddaje się alkoholizacji.

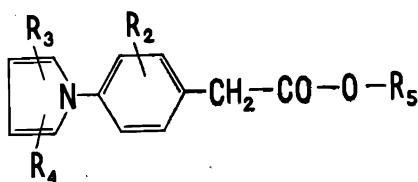
12. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 10, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1,

ogrzewa się według metody Willgerodt'a lub Willgerodt'a-Kindlera z wielosiarczkiem amonowym lub z amoniakiem albo z pierwszorzędową lub drugorzędową aminą i siarką i otrzymany najpierw amid lub ewentualnie jedno- lub dwupodstawiony tioamid hydrolizuje się z otrzymanej soli kwasu karboksylowego odpowiadającego ogólnemu wzorowi 1 ewentualnie uwalnia się kwas.

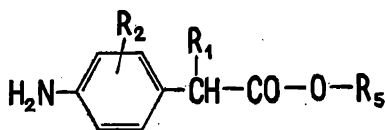
13. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 12, w którym R_5' oznacza niższą grupę alkilową, a R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 13, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1 i produkt reakcji o wzorze ogólnym 14, w którym R_5' oznacza niższą grupę alkilową, a R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1 traktuje się wodorotlenkiem metalu alkalicznego i z otrzymanej soli kwasu karboksylowego odpowiadającego wzorowi 1 ewentualnie uwalnia się kwas.



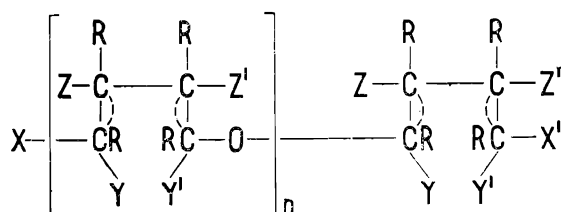
Wzór 1



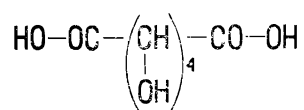
Wzór 1a



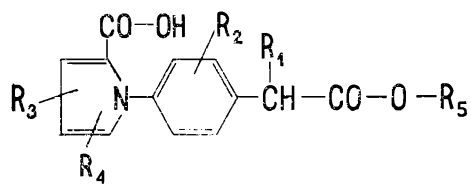
Wzór 2



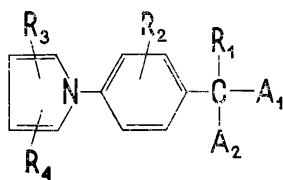
Wzór 3



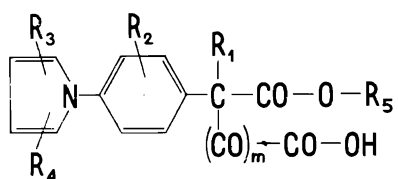
Wzór 4



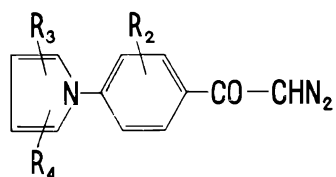
Wzór 5



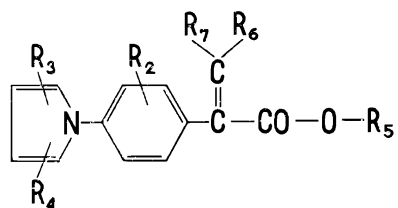
Wzór 6



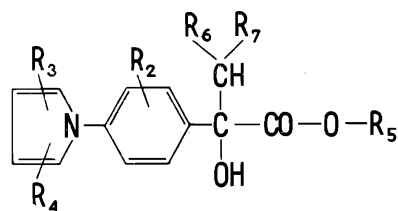
Wzór 6a



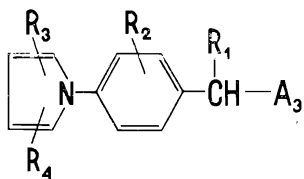
Wzór 7



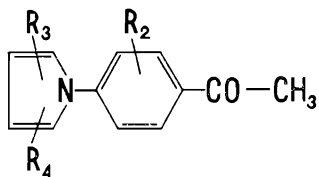
Wzór 8



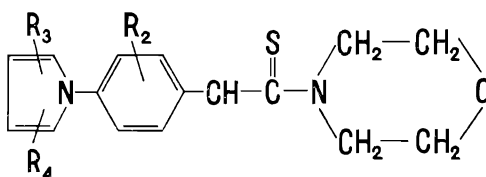
Wzór 8a



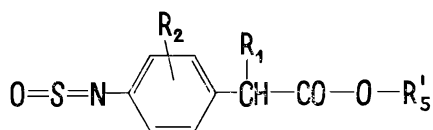
Wzór 9



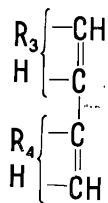
Wzór 10



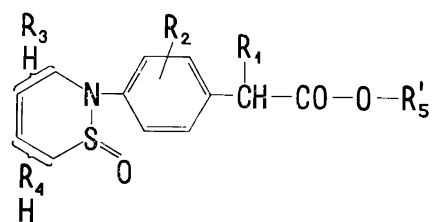
Wzór 11



Wzór 12



Wzór 13



Wzór 14