



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 14.12.73 (P. 167331)

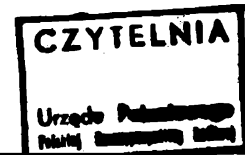
Pierwszeństwo: 20.12.72 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 01.02.75

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1977

MKP C07c 103/14
C07c 83/10

Int. Cl.² C07C 103/147
C07C 83/10



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: The Upjohn Company Kalamazoo, Michigan
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu oksaminowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu oksaminowego o ogólnym wzorze 1, w którym L oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik benzyłowy lub rodnik benzyłowy zawierający jeden podstawnik, taki jak atom chlorowca lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, przy czym druga grupa o wzorze —NL—CO—COOR znajduje się w pozycji 3 lub 4, R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik fenyłowy, farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny lub aminowy, albo grupę o ogólnym wzorze $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_3\text{R}_4$, w którym n oznacza liczbę 2 lub 3, a R_3 i R_4 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1—3 atomach węgla, albo R_3 i R_4 razem z atomem azotu, z którym są połączone, tworzą alicykliczny pierścień o 4—6 atomach węgla, W, X, Y i Z są jednakowe lub różne i każdy z tych symboli oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik fenyłowy, rodnik alkoksylowy o 1—6 atomach węgla, grupę hydroksylową, nitrową lub trójfluorometyłową, atom chlorowca, grupę cyjanową znajdującą się w pozycji meta do obu grup o wzorze —NL—CO—COOR , albo grupę o ogólnym wzorze —COQ , w którym Q oznacza grupę o ogólnym wzorze $\text{—NR}_1\text{R}_2$, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1—3 atomach węgla lub R_1 i R_2 razem z atomem azotu, z którym są połączone, tworzą pierścień ali-

2

cykliczny o 4—6 atomach węgla, albo Q oznacza grupę o ogólnym wzorze $\text{—NH}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_1\text{R}_2$, w którym m oznacza liczbę 2 lub 3, a R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, albo też Q oznacza grupę o ogólnym wzorze —OD , w którym D oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik fenyłowy, grupę o ogólnym wzorze $(\text{CH}_2)_m\text{NR}_1\text{R}_2$, w którym m, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, albo farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny lub aminowy, przy czym jeżeli R oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla lub rodnik fenyłowy, a Q oznacza grupę o wzorze —OD , wówczas D oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, atom wodoru, rodnik fenyłowy lub grupę o wzorze $(\text{CH}_2)_m\text{NR}_1\text{R}_2$, w którym m, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a gdy R oznacza grupę o wzorze $\text{—}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_3\text{R}_4$ w którym n, R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, i Q oznacza grupę o wzorze —OD , wówczas D ma takie same znaczenie jak R, zaś gdy R oznacza atom wodoru lub farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny lub aminowy, a Q oznacza grupę o wzorze —OD , wówczas D ma takie same znaczenie jak R, przy czym jeżeli L oznacza atom wodoru, wówczas co najmniej jeden z podstawników W, X, Y i Z nie oznacza atomu wodoru. W zakres wynalazku wchodzi również wytwarzanie farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają właściwości farmakologiczne i mogą być sto-

sowane w medycynie ludzkiej i weterynaryjnej jako środki zapobiegawcze w przypadku uczuleń alergicznych i anafilaktycznych reakcji pochodzenia reaginowego lub niereaginowego.

Związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, określa się jako związki należące do grupy A. Do grupy tej należą również związki, w których W oznacza atom wodoru, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, związki o wzorze 1, w którym W i X oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, jak również związki o wzorze 1, w którym W, X i Y oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają wyżej podane

znaczenie.

Grupę B stanowią związki o wzorze 1, w którym L ma wyżej podane znaczenie, W oznacza atom wodoru, X i Y są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe o 1—3 atomach węgla, rodniki alkoksylowe o 1—3 atomach węgla, grupy hydroksylowe, grupy nitrowe, atomy chlorowca, grupy trójfluorometylowe, grupy cyjanowe znajdujące się w pozycji meta do obu grup o wzorze —NL—CO—COOR lub grupy o wzorze —COQ , w którym Q ma wyżej podane znaczenie, przy czym jeżeli D oznacza rodnik alkilowy, to rodnik ten zawiera najwyżej 3 atomy węgla i pod warunkiem, że gdy L oznacza atom wodoru, wówczas co najmniej jeden z podstawników X, Y i Z oznacza podstawnik nie będący atomem wodoru, a R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, rodnik fenyłowy lub farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny lub aminowy. Do grupy B należą również związki o wzorze 1, w którym W i X oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie podane wyżej dla związków z grupy B, jak również związki o wzorze 1, w którym W, X i Y oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie podane wyżej dla związków grupy B.

Grupę C stanowią związki o ogólnym wzorze 1, w którym R ma znaczenie podane dla związków z grupy B, L oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, W i X oznaczają atomy wodoru, Y i Z są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o 1—3 atomach węgla, grupy nitrowe, atomy fluoru lub chloru, grupy trójfluorometylowe, grupy cyjanowe w pozycji meta do obu grup o wzorze —NL—CO—COOR , albo grupy o wzorze —COQ , w którym Q ma znaczenie podane dla związków z grupy B, przy czym gdy L oznacza atom wodoru, wówczas co najmniej jeden z podstawników Y i Z oznacza podstawnik nie będący atomem wodoru. Do grupy C należą również związki o wzorze 1, w którym W, X i Y oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie podane wyżej dla związków z grupy C.

Grupę E stanowią związki o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla lub farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny lub aminowy, L oznacza

atom wodoru, grupa o wzorze —NL—CO—COOR znajduje się w pozycji 3 lub 4, W i X oznaczają atomy wodoru, Y i Z są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o 1—3 atomach węgla, atomy fluoru lub chloru, grupy trójfluorometylowe, grupy cyjanowe znajdujące się w pozycji meta do obu grup o wzorze —NL—CO—COOR , albo grupy o wzorze —COOD , w którym D oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla lub farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny lub aminowy, przy czym jeżeli R oznacza rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, wówczas D oznacza rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla lub atom wodoru, a gdy R oznacza atom wodoru lub farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny albo aminowy, wówczas D ma takie same znaczenie jak R, przy czym gdy L oznacza atom wodoru, wówczas co najmniej jeden z symboli Y i Z oznacza podstawnik nie będący atomem wodoru.

Korzystnymi związkami z grupy E są związki o wzorze 1, w którym Y i Z znajdują się w pozycjach 2 i 5, a grupa o wzorze —NL—CO—COOR znajduje się w pozycji 3. Szczególnie korzystne właściwości mają związki o wzorze 1, w którym Y i Z mają znaczenie podane dla związków z grupy E i znajdują się w pozycjach 2 i 5, D oznacza atom wodoru lub farmakologicznie dopuszczalny kation aminowy lub metaliczny, przy czym jeżeli R oznacza rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, wówczas D oznacza atom wodoru, a gdy R oznacza atom wodoru lub farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny lub aminowy, wówczas D ma znaczenie takie jak R, grupa —NL—CO—COOR znajduje się w pozycji 3, a L i R mają znaczenie podane wyżej dla związków z grupy E.

Korzystne właściwości mają również związki o wzorze 1, w którym W, X i Y oznaczają atomy wodoru, Z znajduje się w pozycji 5 i ma znaczenie podane wyżej dla związków z grupy E, D oznacza atom wodoru lub farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny lub aminowy, przy czym gdy R oznacza rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, wówczas D oznacza atom wodoru, a gdy R oznacza atom wodoru lub farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny lub aminowy, wówczas D ma takie znaczenie jak R, grupa o wzorze —NL—CO—COOR znajduje się w pozycji 3, a L i R mają znaczenie podane wyżej dla związków z grupy E.

Szczególnie korzystne właściwości ma związek będący kwasem (5-cyano-m-fenylene)-dwuoksaminowym. Cenne właściwości mają również te związki o ogólnym wzorze 1, w którym W, X i L oznaczają atomy wodoru, grupa o wzorze —NH—CO—COOR znajduje się w pozycji 3, Y oznacza grupę acetylową w pozycji 5, a Z znajduje się w pozycji 5, a Z znajduje się w pozycji 2 i oznacza atom wodoru, chloru, bromu lub fluoru albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1—3 atomach węgla.

Stosowane w opisie określenie „chlorowiec” oznacza fluor, chlor, brom lub jod. Określenie „rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla” oznacza rodniki takie jak metylowy, etylowy, propylowy lub izo-

propylowy, a „rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla” oznacza oprócz wyżej wymienionych rodników również rodnik n-butyłowy, n-pentylowy i n-heksylowy oraz ich izomery. Określenie „farmakologicznie dopuszczalny metal” oznacza takie metale alkaliczne, jak sód lub potas, metale ziem alkalicznych, takie jak wapń lub magnez oraz inne, np. glin. Określenie „kation aminowy” oznacza farmakologicznie dopuszczalne kationy amin, takich jak amoniak, trój(hydroksymetylo)-aminometan, D-treo-2-amino-1-p-nitrofenylopropanodiol-1,3 N,N-bis(hydroksymetylo)-piperazyna, 2-amino-2-metylopropanol-1, 2-amino-2-metylopropanodiol-1,3 lub 2,2-bis(hydroksymetylo)-2,2',2''-nitrolotrójetanol, jak również amin o wzorach H_2NR' , HNR'_2 lub NR'_3 , w których R' oznacza rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla lub grupę $-CH_2CH_2OH$.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się w ten sposób, że odpowiednio podstawioną 3-aminoanilinę lub 4-aminoanilinę o ogólnym wzorze 2, w którym W, X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, poddaje się w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika i w obecności zasady reakcji z halogenkiem oksalilu o ogólnym wzorze 3a, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a R oznacza rodnik alkilowy, albo ze szczawianem dwualkilowym o ogólnym wzorze 3b, w którym R oznacza rodnik alkilowy, korzystnie rodnik etylowy, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika. Reakcję tę prowadzi się w temperaturze od pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym L, W, X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, a R oznacza rodnik alkilowy, ewentualnie przeprowadza się znanymi sposobami w inny ester i/lub drogą hydrolizy w kwas dwuzasadowy i/lub sól metaliczną albo aminową.

W celu otrzymania związków o wzorze 1, w którym L oznacza podstawnik o wyżej podanym znaczeniu, lecz nie będący atomem wodoru, stosuje się związek wyjściowy o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, alkilowany uprzednio przy atomach azotu znanymi sposobami. Na przykład, związek o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, poddaje się najpierw reakcji z chlorkiem p-toluenosulfonury i otrzymany sulfonamid alkiluje się za pomocą L-halogenku, korzystnie chlorku, w obecności zasady, otrzymując sulfonamid zawierający podstawnik L. Związek ten poddaje się następnie selektywnej hydrolizie, np. za pomocą kwasu siarkowego i wody, otrzymując żądany związek o wzorze 2, zawierający przy azocie podstawnik L.

Inny sposób wytwarzania związków o wzorze 2 podstawionych przy azocie polega na tym, że związek o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, acyluje się znanymi metodami i następnie redukuje za pomocą $LiAlH_4$ lub innego odpowiedniego środka redukującego, w środowisku rozpuszczalnika, np. eteru lub czterowodorofuranu. Można np. prowadzić najpierw proces formylowania lub benzoilowania, otrzymując po

zredukowaniu związków o wzorze 2 zawierający przy atomach azotu rodniki metylowe lub benzyłowe.

Podstawnik L oznacza np. takie rodniki jak metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, pentylowy, heksylowy lub ich izomery, rodnik benzyłowy, 2-metylobenzyłowy, 3-propylobenzyłowy, 4-izohexylobenzyłowy, 4-chlorobenzyłowy, 3-bromobenzyłowy lub 2-fluorobenzyłowy.

3- lub 4-aminoaniliny zawierające podstawniki W, X, Y i Z o wyżej podanym znaczeniu wytwarza się znanymi sposobami. W zależności od rodzaju podstawnika, pozycji, którą on zajmuje i pozycji drugiej grupy oksaminowej, można podstawiać benzen, nitrobenzen, nitroanilinę, dwunitrobenzen, aminoanilinę.

Grupę nitrową redukuje się łatwo katalitycznie, np. za pomocą wodoru w obecności niklu Raneya, palladu na węglu drzewnym lub platyny. Grupę nitrową można też przeprowadzać w grupę aminową za pomocą środków chemicznych, np. działając chlorkiem cynawym w stężonym kwasie solnym lub żelazem w kwasie octowym z etanolem.

Podstawniki W, X, Y i Z w postaci grupy o wzorze $-COQ$, w którym Q ma wyżej podane znaczenie, wprowadza się do związków o wzorze 2 przekształcając znanymi sposobami kwas dwuamino- lub dwunitrobenzoesowy np. w ester, amid itp.

Związek wyjściowy o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie i który ewentualnie jest podstawiony przy atomach azotu, poddaje się reakcji z halogenkiem alkilooksalilu lub ze szczawianem dwualkilowym. Reakcję z halogenkiem prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika i w obecności zasady.

Jako rozpuszczalnik stosuje się np. dwumetyloformamid, dioksan lub czterowodorofuran, a jako zasadę np. trójetyloaminę, N-metylomorfolinę, dwumetylopiperazynę lub N-metylopiperydynę. Reakcję ze szczawianem dwualkilowym prowadzi się ewentualnie w obecności rozpuszczalnika, takiego jak np. ksylen lub eter dwufenylowy.

Otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, przeprowadza się ewentualnie w kwas dwuoksaminy, działając rozcieńczoną zasadą, taką jak wodorotlenek sodowy, wodorotlenek potasowy lub węglan potasowy, w temperaturze 25—100°C, a następnie działając kwasem. Związki o wzorze 1 w postaci soli z metalami alkalicznymi są rozpuszczalne lub trudno rozpuszczalne w środowisku wodnym.

W pierwszym przypadku roztwór soli zakwasza się i odsacza wydzielony kwas, zaś w drugim przypadku odsacza się sól i ogrzewa z kwasem, a następnie odsacza produkt w postaci kwasu dwuoksaminy. Kwas ten można łatwo przeprowadzić w sól z metalem lub z aminą, działając równoważną ilością aminy lub metalu i ogrzewając w

środowisku wodnym, w celu rozpuszczenia soli. Z roztworu wodnego wytrąca się sól przez dodanie organicznego rozpuszczalnika, np. metanolu.

Sposobem według wynalazku wytwarza się np. 5 związki o wzorze 1, w którym W, X, Z, L i R oznaczają atomy wodoru, grupy o wzorach —NLCOCOOR znajdują się w pozycjach 1 i 3, a Y ma znaczenie podane w tablicy I i znajduje się w pozycji 5. 10

Sposobem według wynalazku wytwarza się również związki o wzorze 1, w którym L i R oznaczają atomy wodoru, grupy o wzorach —NLCOCOOR znajdują się w pozycjach 1 i 3 i pierścień fenylenowy zawiera podstawniki podane w tablicy II w pozycjach wskazanych w tej tablicy. 15

Tablica I
Podstawnik w pozycji 5

F	C ₄ H ₉	CONHCH ₂
Cl	C ₃ H ₁₁	CH ₂ N(CH ₃) ₂
Br	OC ₄ H ₉	grupa o wzo-
J	OC ₅ H ₁₁	rze 4
CH ₃	O-izo-C ₅ H ₁₁	CONH(CH ₂) ₃
C ₂ H ₅	O-izo-C ₆ H ₁₃	N(C ₂ H ₅) ₂
C ₃ H ₇	C ₆ H ₁₃	OH
izo-C ₃ H ₇	izo-C ₄ H ₉	CONH ₂
NO ₂	izo-C ₅ H ₁₁	grupa o wzo-
OCH ₃	izo-C ₆ H ₁₃	rze 5
OC ₂ H ₅	III-rzęd. butyl	CN
OC ₃ H ₇	CF ₃	
O-izo-C ₃ H ₇	COOH	

Tablica II

poz.	Podstawnik	Poz.	Podstawnik	Poz.	Podstawnik
1	2	3	4	5	6
4	Cl	6	Cl		
4	Cl	6	Cl	2	NO ₂
4	izo-C ₃ H ₇	6	izo-C ₃ H ₇		
4	CH ₃	6	CH ₃	5	NO ₂
4	NO ₂	6	NO ₂		
2	OCH ₃	5	NO ₂		
5	Br	4	C ₂ H ₅		
4	III-rzęd. butyl	5	izo-C ₃ H ₇		
4	III-rzęd. butyl	6	izo-C ₃ H ₇		
4	III-rzęd. butyl	6	NO ₂		
4	CF ₃	6	CF ₃		
4	Cl	6	NO ₂		
2	III-rzęd. butyl	5	III-rzęd. butyl		
2	Cl	4	Cl		
2	OCH ₃	5	OCH ₃		
2	CH ₃	4	CH ₃		
2	CF ₃	4	CF ₃		
2	C ₂ H ₅	4	C ₂ H ₅		
2	NO ₂	4	NO ₂		
4	Cl	6	F		
4	Cl	6	NO ₂		
4	C ₂ H ₅	6	C ₂ H ₅		
4	CF ₃	5	CN		
4	C ₂ H ₅	5	C ₂ H ₅		
4	F	6	F		
4	OCH ₃	5	OCH ₃		
2	CH ₃	5	CH ₃		
4	OCH ₃	6	OCH ₃		
4	Cl	5	COOH		
4	CH ₃	5	CH ₃		
4	CH ₃	6	CH ₃		
4	III-rzęd. butyl	6	III-rzęd. butyl		
4	izo-C ₃ H ₇	6	izo-C ₃ H ₇		
2	Cl	5	CH ₃		
4	NO ₂	6	CF ₃		
2	Cl	5	C ₂ H ₅		
2	Cl	5	C ₃ H ₇		
2	Cl	5	C ₄ H ₉		

dalszy ciąg tablicy III

1	2	3	4	5	6
2	Cl	5	III-rzęd. butyl		
2	F	5	C ₂ H ₅		
2	OC ₃ H ₇	5	CN		
2	Br	5	C ₃ H ₇		
2	Cl	5	CF ₃		
2	Cl	5	CN		
4	Cl	5	CN		
2	OH	4	CF ₃		
2	CH ₃	5	CN		
2	C ₃ H ₇	5	CN		
2	F	5	CN		
2	CH ₃	5	COOH		
2	NO ₂	5	COOH		
2	Cl	5	CH ₃		
2	Cl	5	COOH		
2	OH	5	COOH		
2	C ₄ H ₉	5	CN		
2	Cl	4	CH ₃		
2	CH ₃	4	OCH ₃		
2	NO ₂	4	Cl		
4	COOH	5	CN		
4	NO ₂	5	CN		
4	CH ₃	5	CN		
4	OC ₂ H ₅	5	CN		
4	OC ₂ H ₅	5	Cl		
4	NO ₂	5	C ₂ H ₅		
4	CH ₃	5	OC ₂ H ₅		
4	F	5	C ₃ H ₇		
4	OC ₂ H ₅	6	C ₂ H ₅		
4	CH ₃	6	Cl		
4	F	6	OCH ₃		
2	CONH ₂	5	CN		
2	Cl	5	CONH ₂		
2	CH ₃	5	CONH ₂		
2	OC ₂ H ₅	5	CONH ₂		
2	CONH ₂	5	C ₂ H ₅		
2	CONH(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂				
4	Cl	6	CONH(CH ₂) ₂ NH ₂		
4	Cl	5	COOH		
4	Cl	5	CN		
2	CF ₃	5	COOH		
2	izo—C ₃ H ₇	5	COOH		
2	OC ₂ H ₅	5	COOH		
2	OCH ₃	5	CN		
2	NO ₂	5	CN		
2	COOH	5	CN		
2	OH	5	CN		
2	CF ₃	5	CN		
2	izo—C ₃ H ₇	4	izo—C ₃ H ₇	6	izo—C ₃ H ₇
2	CH ₃	4	CH ₃	6	CH ₃
4	Br	2	NO ₂	6	NO ₂
4	Cl	2	NO ₂	6	NO ₂
2	Cl	4	Cl	6	Cl
5	CN	4	CH ₃	6	CH ₃
5	COOH	4	CH ₃	6	CH ₃
4	CH ₃	6	CH ₃	5	NO ₂
2	C ₂ H ₅	4	CH ₃	6	CH ₃
4	OCH ₃	2	NO ₂	6	NO ₂
2	C ₂ H ₅	4	C ₂ H ₅	6	C ₂ H ₅
2	F	4	F	5	F
5	CN	4	COOH	6	COOH

dalszy ciąg tablicy II

1	2	3	4	5	6
4	CH ₃	5	CH ₃	6	CH ₃
2	F	4	F	5	NO ₂
4	OCH ₃	6	OCH ₃	5	NO ₂
4	C ₂ H ₅	2	izo—C ₃ H ₇	6	izo—C ₃ H ₇
2	OCH ₃	4	OCH ₃	5	OCH ₃
2	NO ₂	4	NO ₂	6	NO ₂
2	CH ₃	4	CH ₃	5	CH ₃ i 6—CH ₃
2	Cl	4	Cl	5	Cl i 6—Cl
2	OC ₂ H ₅	4	OC ₂ H ₅	5	OC ₂ H ₅ i 6—OC ₂ H ₅
2	CH ₃	4	CH ₃	6	CH ₃ i 5—CN
2	CH ₃	4	CH ₃	6	CH ₃ i 5—COOH

Sposobem według wynalazku wytwarza się również związki o wzorze 1, w którym L i R oznaczają atomy wodoru, grupy o wzorze —NL—COCOOR

znajdują się w pozycjach 1 i 4, a pierścień fenylenowy zawiera podstawniki podane w tablicy III.

Tablica III

Pozycja i podstawnik	Pozycja i podstawnik	Pozycja i podstawnik	Pozycja i podstawnik
1	2	3	4
2—CH ₃			
2—C ₂ H ₅			
2—C ₃ H ₇			
2—C ₄ H ₉			
2—izo—C ₄ H ₉			
2—III-rzęd. butyl			
2—C ₅ H ₁₁			
2—C ₆ H ₁₃			
2—F			
2—Cl			
2—Br			
2—J			
2—OCH ₃			
2—OC ₂ H ₅			
2—NO ₂			
2—CF ₃			
2—COOH			
2—OC ₃ H ₇			
2—OC ₄ H ₉			
2—O—izo—C ₅ H ₁₁			
2—OC ₆ H ₁₃			
2—OH			
2—CONH ₂			
2—CON(C ₂ H ₅) ₂			
2—CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂			
2—grupa o wzorze 4			
2—Cl	5—Cl		
2—Cl	3—Cl		
2—Cl	6—Cl		
2—CH ₃	3—CH ₃		
2—CH ₃	5—CH ₃		
2—CH ₃	6—CH ₃		
2—F	5—F		
2—Br	6—Br		
2—NO ₂	6—NO ₂		
2—Cl	5—OCH ₃		
2—Cl	5—NO ₂		
2—OC ₂ H ₅	5—OC ₂ H ₅		

1	2	3	4
2-OC ₂ H ₅	3-OC ₂ H ₅		
2-OC ₂ H ₅	6-OC ₂ H ₅		
2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅		
2-OCH ₃	5-OCH ₃		
2-OCH ₃	5-NO ₂		
2-Cl	6-OCH ₃		
2-III-rzęd. butyl	2-III-rzęd. butyl		
2-C ₂ H ₅	3-C ₂ H ₅		
2-Cl	3-OCH ₃		
2-Cl	5-CH ₃		
2-III-rzęd. butyl	6-III-rzęd. butyl		
2-F	6-F		
2-COOH	3-COOH		
2-CONH ₂	5-CONH ₂		
2-CONH(CH ₂)N(C ₂ H ₅) ₂	6-CONH(CH ₂)N(C ₂ H ₅) ₂		
2-F	6-izo-C ₃ H ₇		
2-CH ₃	5-OC ₃ H ₇		
2-CF ₃	5-C ₂ H ₅		
2-NO ₂	3-NO ₂		
2-NO ₂	5-NO ₂		
2-Cl	3-C ₂ H ₅		
2-F	3-NO ₂		
2-Br	3-CF ₃		
2-Cl	5-COOH		
2-F	6-CONH ₂		
2-CH ₃	3-O-izo-C ₃ H ₇		
2-C ₂ H ₅	3-CH ₃		
2-C ₃ H ₇	5-CH ₃		
2-CH ₃	6-C ₂ H ₅		
2-OH	5-OC ₂ H ₅		
2-OC ₂ H ₅	5-OH		
2-CH ₃	5-COOH		
2-OCH ₃	6-COOH		
2-OC ₂ H ₅	5-OC ₄ H ₉		
2-OCH ₃	6-OC ₂ H ₅		
2-OH	6-CONH ₂		
2-CF ₃	6-OC ₂ H ₅		
2-OH	6-C ₃ H ₇		
2-Cl	3-Cl	5-Cl	
2-CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	
2-OC ₂ H ₅	3-OC ₂ H ₅	5-OC ₂ H ₅	
2-OH	3-OH	5-OH	
2-COOH	3-COOH	5-COOH	
2-C ₂ H ₅	3-CH ₃	5-CH ₃	6-CH ₃
2-CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	6-CH ₃
2-Cl	3-Cl	5-Cl	6-OCH ₃
2-Cl	3-Cl	5-Cl	6-Cl
2-C ₄ H ₉	3-CH ₃	5-CH ₃	6-CH ₃
2-F	3-F	5-F	6-F
2-C ₂ H ₅	3-C ₂ H ₅	5-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅
2-CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	6-C ₃ H ₇
2-OC ₂ H ₅	3-OC ₂ H ₅	5-OC ₂ H ₅	6-OC ₂ H ₅

Sposobem według wynalazku wytwarza się również związki o wzorze 1, w którym L oznacza atom wodoru, R oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, korzystnie rodnik etylowy, albo rodnik fenylowy, grupy o wzorze —NLCOCOOR znajdują się w pozycjach 1 i 3, a pierścień fenyleneowy zawiera podstawniki podane w tablicy IV.

Sposobem według wynalazku wytwarza się również związki o wzorze 1, w których L oznacza atom wodoru, R oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, korzystnie rodnik etylowy, albo rodnik fenylowy, grupy o wzorze —NL—COCOOR znajdują się w pozycjach 1 i 4, a pierścień fenyleneowy zawiera podstawniki podane w tablicy V.

Tablica IV

Pozycja i podstawnik	Pozycja i podstawnik	Pozycja i podstawnik	Pozycja i podstawnik
1	2	3	4
5—COOH			
5—CONH ₂			
5—COOCH ₃			
5—grupa o wzorze 5			
5—COOC ₂ H ₅			
5—COOC ₃ H ₇			
5—COOC ₄ H ₉			
5—COO—izo—C ₄ H ₉			
5—COO—izo—C ₅ H ₁₁			
5—COOC ₆ H ₁₃			
5—grupa o wzorze 6			
5—COOC ₆ H ₅			
5—COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂			
2—COOH	2—COOH		
2—grupa o wzorze 5	5—grupa o wzorze 5		
2—COOC ₃ H ₇	5—COOC ₃ H ₇		
2—COOC ₅ H ₁₁	5—COOC ₅ H ₁₁		
2—CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	5—CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂		
4—COOH	6—COOH		
4—COO—izo—C ₄ H ₉	6—COO—izo—C ₄ H ₉		
4—COOCH ₃	5—COOCH ₃		
2—CONH ₂	4—CONH ₂		
2—COOH	5—CN		
4—COOH	5—CN		
2—COOC ₂ H ₅	5—CN		
2—C ₂ H ₅	5—COOH		
2—Cl	5—COOH		
2—OCH ₃	5—COOH		
2—Cl	5—CN		
2—NO ₂	5—COOH		
2—CF ₃	5—COOH		
4—CH ₃	5—COOCH ₃		
4—OC ₂ H ₅	5—COO—izo—C ₄ H ₉		
4—F	5—CONH ₂		
4—CF ₃	5—CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂		
4—CH ₃	6—CH ₃	5—COOH	
4—C ₂ H ₅	6—C ₂ H ₅	2—COOCH ₃	
2—CH ₃	4—CH ₃	6—CH ₃	5—COOH
4—COOH	5—COOH	6—COOH	
4—OH	5—COOH		
2—NO ₂	5—COOH	6—Cl	
4—C ₂ H ₅	5—C ₂ H ₅	6—C ₂ H ₅	2—COOH

Tablica V

Pozycja i podstawnik	Pozycja i podstawnik	Pozycja i podstawnik	Pozycja i podstawnik
1	2	3	4
2—COOH			
2—CONH ₂			
2—grupa o wzorze 5			
2—COOCH ₃			
2—COOC ₂ H ₅			
2—COOC ₃ H ₇			
2—COOC ₄ H ₉			
2—COO—izo—C ₄ H ₉			
2—COO—izo—C ₅ H ₁₁			
2—COOC ₆ H ₁₃			
2—grupa o wzorze 4			
2—COOC ₆ H ₅			
2—CO(CH ₂) ₂ NH ₂			
2—COOH	6—COOH		
2—grupa o wzorze 5	6—grupa o wzorze 5		
2—COC ₃ H ₇	6—COOC ₃ H ₇		
2—COOC ₅ H ₁₁	6—COOC ₅ H ₁₁		
2—CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	6—CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂		
2—COOH	5—COOH		
2—COO—izo—C ₄ H ₉	5—COO—izo—C ₄ H ₉		
2—COOCH ₃	3—COOCH ₃		
2—CONH ₂	3—CONH ₂		
2—CONH(CH ₂) ₂ NH ₂	5—CONH(CH ₂) ₂ NH ₂		
2—COOH	3—C ₂ H ₅		
2—CONH ₂	3—OCH ₃		
2—COOC ₂ H ₅	3—Cl		
2—COOC ₃ H ₇	3—NO ₂		
2—COOH	5—C ₂ H ₅		
2—CONH ₂	5—OC ₂ H ₅		
2—COOC ₂ H ₅	5—F		
2—COOC ₃ H ₇	5—CF ₃		
2—COOH	6—C ₃ H ₇		
2—CONH ₂	6—OCH ₃		
2—COOCH ₃	6—Cl		
2—COOC ₃ H ₇	6—NO ₂		
2—COOH	6—COOH	3—CH ₃	3—CH ₃
2—COOH	3—C ₂ H ₅	5—C ₂ H ₅	6—C ₂ H ₅
2—COOCH ₃	3—OC ₂ H ₅	5—OC ₂ H ₅	6—COOCH ₃
2—CONH ₂	3—Cl	5—Cl	6—Cl
2—COOH	3—OCH ₃	5—OCH ₃	6—OCH ₃

Związki o wzorze 1, w którym podstawniki mają znaczenie podane w tablicach I, II lub III, można znanymi sposobami przeprowadzać w ich farmakologicznie dopuszczalne sole, korzystnie w sole trój(hydroksymetylo)-metyloamoniowe.

Sposobem według wynalazku wytwarza się korzystnie związki o wzorze 1, w którym L oznacza rodnik alkilowy o 1—6, zwłaszcza o 1—3 atomach węgla, rodnik benzylowy lub rodnik benzylowy zawierający podstawnik taki jak rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub atom chlorowca, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w tablicach I—III. Związki te można przekształcać znanymi sposobami w farmakologicznie dopuszczalne sole, zwłaszcza w sole trój(hydroksymetylo)-metyloamoniowe.

Sposobem według wynalazku wytwarza się rów-

nież związki o wzorze 1, w którym L oznacza rodnik alkilowy o 1—6, zwłaszcza o 1—3 atomach węgla, rodnik benzylowy lub rodnik benzylowy zawierający podstawnik taki jak rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub atom chlorowca, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w tablicach IV i V.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się w medycynie ludzkiej i weterynaryjnej w postaci środków takich jak tabletki, kapsułki, pigułki, proszki, granulaty, czopki, wyjałowione roztwory lub zawiesiny do podawania pozajelitowego, krople do oczu, roztwory lub zawiesiny do podawania doustnego albo emulsje typu olej w wodzie lub woda w oleju. Korzystnie stosuje się również preparaty do inhalacji lub wdmuchiwania. Środki te wytwarza się znanymi sposobami, przy użyciu zna-

nych rozcieńczalników lub nośników, ewentualnie z dodatkiem innych substancji farmakologicznie czynnych.

Wielkość jednostkowej dawki skutecznej i nietoksycznej związku o wzorze 1 zależy od sposobu stosowania i rodzaju związku czynnego. Pojedyncza dawka tego związku stosowana dla ludzi w celu zapobiegania alergicznym atakom przy podawaniu pozajelitowym lub przez inhalację wynosi 0,001–10 mg, zwłaszcza 0,05–10 mg, a przy podawaniu doustnym lub doodbytniczym 0,5–30 mg, korzystnie 1–20 mg. Dawkę tę można stosować do 4 razy dziennie, przy czym jeżeli leczenie powtarza się, to korzystnie zmniejsza się stopniowo wielkość dawki powtarzanej w porównaniu z dawką pierwotną aż do takiej wysokości, przy której nie uzyskuje się już skutku przejawiającego się w zapobieganiu alergii. Wówczas ponownie stosuje się pierwotną dawkę większą i następnie zmniejsza ją. Na przykład, osobnikowi cierpiącemu na astmę wdmuchuje się 0,2 mg soli trój(hydroksymetylo)-aminometanowej kwasu N,N'-(5-cyjano-m-fenyleno)-dwuoksamino-
wego i po upływie 4 godzin wdmuchuje 0,02 mg tego związku i następnie co 4 godziny po 0,002 mg aż do chwili stwierdzenia, że profilaktyczne działanie ustało. Wówczas ponownie wdmuchuje się 0,2 mg tego związku i następnie stosuje dawki zmniejszone jak podano wyżej.

Stosowanie związków wytwarzanych sposobem według wynalazku umożliwia zapobieganie występowania schorzeń alergicznych i anafilaktycznych reakcji pochodzenia reaginowego lub niereagino-
wego u ludzi i zwierząt. Mianowicie, związki te podawane osobnikom uczulonym zapobiegają występowaniu reakcji alergicznych pod wpływem substancji, na które osobniki te są uczulone. Związki te mogą być np. skutecznie stosowane w celach profilaktycznych w przypadku takich przewlekłych schorzeń jak astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa, gorączka sienna, pokrzywka, alergia pokarmowa, schorzenia powodowane samouodpornieniem, astma powodowana wysiłkiem lub stanem napięcia, nadczułość ustroju i choroba hodowców ptaków.

W celu ustalenia skuteczności związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, przeprowadza się następującą próbę. Samice szczura Sprague-Dawley o masie ciała po 250 g uczula się na skórze za pomocą antiowalbuminowego przeciwciała homocytropowego nietrwałego w podwyższonej temperaturze i mającego wskaźnik biernej anafilaksji skórnej 1:128. Po upływie 72 godzin zwierzętom podaje się po 4 mg owalbuminy i 5 mg błękitu Evansa oraz badany związek. Po upływie 30 minut określa się pozanaczyniowe krwawienie powodowane przez kombinację antygeny i przeciwciała. Roztwory przeciwciała stosuje się tak, że w przypadku zwierząt stosowanych w próbie kontrolnej najmniejszą plamę dającą się wykrywać jest plama o średnicy 4 mm i dla każdego zwierzęcia stosuje się 4 lub 5 słabszych roztworów, w celu osiągnięcia żądanej ilości przeciwciała. W każdej z prób stosuje się 4 lub 5 zwierząt. Bierną anafilaksję skórną oblicza się porównując liczbę plam u szczurów, którym podawano badany związek i u szczurów z próby kontrolnej. Liczba ta jest całkowitą liczbą

plam dających się wykrywać, podzieloną przez liczbę zwierząt. Dla soli trój(hydroksymetylo)-aminometanowej kwasu N,N'-(2-chloro-5-cyjano-m-fenyleno)-dwuoksamino-
dawka hamująca w 50% wynosi przy podawaniu dożylnym 0,001 mg/kg.

Sposób według wynalazku wyjaśniono w niżej podanych przykładach. Przy omawianiu cech charakterystycznych otrzymanych związków skrót „ir” dotyczy widma absorpcyjnego w podczerwieni, przy czym długość fal podaje się w cm^{-1} , a skrót „uv” dotyczy widma w ultrafiolecie, przy czym długość fal podano w milimikronach. Skrót „sh” oznacza przegięcie krzywej.

Przykład I. a) Mieszaninę 10,8 g (0,10 mola) p-fenylenodwuaminy i 50 g szczawianu dwuetylu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym chłodzi i rozcieńcza 200 ml eteru i odsacza wydzielony ester dwuetylowy kwasu N,N'-(p-fenyleno)-dwuoksamino-
wego. Otrzymuje się 21,4 g produktu o temperaturze topnienia 215–218°C.

Analiza dla wzoru $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$:

Obliczono: 54,54% C, 5,23% H, 9,09% N,

Znaleziono: 54,58% C, 5,28% H, 9,11% N.

uv (etanol) λ maks (ϵ): 208 sh (10550), 216 sh (8450), 306 (17200).

ir (nujol): NH 3240; C=1735, 1685; amid II/C=C 1565, 1515; C—O/C—N 1280, 1185, 1025.

b) 9,0 g estru dwuetylowego kwasu N,N'-(p-fenyleno)-dwuoksamino-
wego w 200 ml 1,0n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, odsacza wydzieloną sól dwusodową i ogrzewa ją z 100 ml 1,0n kwasu solnego w temperaturze 80–90°C w ciągu 1/2 godziny, po czym odsacza się kwas N,N'-(p-fenyleno)-dwuamino-
wy. Otrzymuje się 5,26 g produktu o temperaturze topnienia powyżej 320°C.

Analiza próbki soli dwusodowej przekrystalizowanej z wody daje następujące wyniki:

Obliczono dla wzoru $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_6\text{N}_2\text{Na}_2$: 40,55% C, 2,04% H, 9,46% N, 15,53% Na,

Znaleziono: 40,35% C, 2,14% H, 9,50% N, 15,22% Na.

uv (woda) λ maks (ϵ): 284 (14800).

ir (nujol): NH 3320, C=(CO)₂C=C 1695, 1675, 1650, amid II C=C/CO₂ 1550, 1515.

Przykład II. a) Mieszaninę 10,8 g (0,10 mola) m-fenylenodwuaminy i 50 ml szczawianu dwuetylowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 1/2 godzin, po czym chłodzi, rozcieńcza 200 ml eteru i odsacza surowy N,N'-(m-fenyleno)-dwuoksamian dwuetylu. Otrzymuje się 19,2 g surowego produktu o temperaturze topnienia 150°C. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 6,65 g produktu o temperaturze topnienia 155–160°C. b) 1,0 g N,N'-(m-fenyleno)-dwuoksamianu dwuetylu miesza się w ciągu 1/2 godziny z 1,0 n roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i otrzymany roztwór rozcieńcza 100 ml wody i zakwasza stężonym kwasem solnym do wartości pH 3. Odsacza się otrzymany osad i przekrystalizowuje go z etanolu, otrzymując 0,46 g kwasu N,N'-(m-fenyleno)-dwuoksamino-
wego o temperaturze topnienia 240°C.

Analiza dla wzoru $C_{10}H_8N_2O_6$.

Obliczono: 47,62% C, 3,20% H i 11,11% N,

Znaleziono: 47,21% C, 4,17% H i 9,77% N.

Analiza dla wzoru $C_{10}H_8N_2O_6 \cdot C_2H_5OH$.

Obliczono: 48,32% C, 4,76% H, 9,40% N,

Znaleziono: 48,05% C, 4,57% H, 9,73% N.

ir (nujol): NH/OH 3520, 3430, 3340, 3310, 3160, kwasowa OH 2650, 2500, 1925 (szerokie), C=O 1695, 1685, C=C/amid II 1615, 1550, 1485.

Przykład III. a) Mieszaninę 15,2 g (0,1 mola) kwasu 3,5-dwuaminobenzoowego i 50 ml szczawianu dwuetylowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym chłodzi, rozcieńcza eterem i odsąca wydzielony surowy ester dwuetylowy kwasu N,N'-(5-karboksyfenyleno)-dwuoksaminowego. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 15,6 g produktu o barwie białej, topniejącego w temperaturze 251°C.

Analiza produktu:

Obliczono dla wzoru $C_{15}H_{16}O_8N_2$: 51,15% C, 4,58% H, 7,95% N,

Znaleziono: 50,65% C, 4,45% H, 8,06% N.

ir (nujol): NH 3220, 3160; NH(—CH 3070, kwasowa OH 2630, 2560; C=O 1740, 1705 sh, 1690; C=C) amid II, 1610, 1555,

uv (etanol) λ maks (ϵ): 246 (17300), 262 (16500) 315 sh (4900).

b) 1,0 g otrzymanego estru miesza się w ciągu 1/2 godziny z 50 ml 1,0 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, po czym rozcieńcza 100 ml wody i zakwasza stężonym kwasem solnym do wartości pH 3. Otrzymany osad odsąca się, uzyskując 0,80 g kwasu N,N'-(5-karboksy-m-fenyleno)-dwuoksaminowego o temperaturze topnienia $> 320^\circ\text{C}$.

Przykład IV. Mieszaninę 2,0 g 2-chlorofenyleno-1,3-dwuaminy i 20 ml szczawianu dwuetylowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin, po czym chłodzi, rozcieńcza za pomocą rozpuszczalnika Skellysolve B i odsąca surowy ester dwuetylowy kwasu N,N'-(2-chloro-m-fenyleno)-dwuoksaminowego. Po przekrystalizowaniu z dodatkiem węgla aktywowanego otrzymuje się 2,05 g produktu o barwie białej, topniejącego w temperaturze 162°C.

Analiza.

Obliczono dla wzoru $C_{14}H_{15}N_2O_6Cl$: 49,06% C, 4,41% H, 8,18% N, 10,35% Cl,

Znaleziono: 47,97% C, 4,12% H, 8,89% N, 10,63% Cl.

uv (etanol) λ maks. (ϵ): 215 sh (12200), 228 sh (10500), 263 (15000).

ir (nujol): NH(OH 3380, 3360; =CH 3120; C=O 1720; C=C) amid II 1605, 1560, 1525, aromatyczne CH 795.

b) 0,50 g otrzymanego estru utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 10 ml 1,0 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego w ciągu 1 godziny, po czym rozcieńcza 15 ml wody i zakwasza stężonym kwasem solnym do wartości pH 3. Po odsączeniu otrzymuje się 0,27 g kwasu N,N'-(2-chloro-m-fenyleno)-dwuoksaminowego o temperaturze topnienia $> 320^\circ\text{C}$.

Przykład V. a) Do roztworu 210 g $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ w 590 ml stężonego kwasu solnego dodaje się porcjami 25 g 3,5-dwunitrobenzonitrylu, po czym miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin, chłodzi do temperatury 0°C w kąpeli z lodu z chlorkiem sodowym i dodaje zimny 50% roztwór wodorotlenku sodowego aż do otrzymania odczynu silnie zasadowego. W czasie alkalizowania utrzymuje się mieszaninę w temperaturze niższej od 5°C . Następnie ekstrahuje się mieszaninę chlorkiem metylenu i po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje 2,25 g nitrylu kwasu 3,5-dwuaminobenzoowego o temperaturze topnienia $185 - 188^\circ\text{C}$. Produkt przekrystalizowany z etanolu topnieje w temperaturze $188 - 189^\circ\text{C}$.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $C_7H_7N_3$: 63,14% C, 5,30% H, 31,56% N.

Znaleziono: 62,87% C, 5,19% H, 31,72% N.

b) Roztwór 2,00 g (0,015 mola) otrzymanego nitrylu w 34 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i 3,5 g trójetiloaminy chłodzi się do temperatury 0°C i powoli dodaje 4,09 g (0,03 mola) chlorku etylooksalilu, mieszając w kąpeli lodowej w ciągu 2 godzin, po czym pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Po odsączeniu osadu przesącz wlewa się do 200 ml wody, odsąca otrzymany osad i przekrystalizowuje go z etanolu, otrzymując 1,91 g estru dwuetylowego kwasu N,N'-(5-cyjano-m-fenyleno)-dwuoksaminowego w postaci płytek o barwie śmietankowej, topniejących w temperaturze $189 - 190^\circ\text{C}$.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $C_{15}H_{15}N_3O_6$: 54,05% C, 4,54% H, 12,61% N,

Znaleziono: 53,89% C, 4,52% H, 12,92% N.

c) 1,51 g (0,0045 mola) otrzymanego estru rozpuszcza się w 10 ml 5% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego, miesza w ciągu 25 minut i przesącza. Przesącz zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym i odsąca otrzymany kwas N,N'-(5-cyjano-m-fenyleno)-dwuoksaminowy. Otrzymuje się 0,86 g produktu o temperaturze topnienia 230°C .

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $C_{11}H_7N_3O_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$: 44,75% C, 3,07% H, 14,24% N,

Znaleziono: 45,23% C, 3,22% H, 14,78% N.

Przykład VI. a) Do roztworu 352,5 g (1,56 mola) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ w 860 ml stężonego kwasu solnego dodaje się 50 g (0,2195 mola) nitrylu kwasu 4-chloro-3,5-dwunitrobenzoowego i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin, po czym chłodzi do temperatury 0°C w kąpeli z lodu z solą i silnie alkalizuje za pomocą 50% roztworu wodorotlenku sodowego w temperaturze poniżej 30°C . Otrzymany osad odsąca się i trzykrotnie ekstrahuje 400 ml octanu etylu, dodając wyciągi do przesączu. Po wytrząsaniu w ciągu 10 minut oddziela się fazę organiczną, odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowuje z etanolu z wodą. Otrzymuje się 25,0 g (68% wydajności teoretycznej) nitrylu kwasu 4-chloro-3,5-dwuaminobenzoowego w postaci igła-

stych kryształów o barwie brązowej, topniejących w temperaturze 169—170°C.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $C_7H_6ClN_3$: 50,16% C, 3,61% H, 21,16% Cl, 25,07% N,

Znaleziono: 49,91% C, 3,61% H, 21,30% Cl, 24,86% N.

b) Do roztworu 56,2 g (0,34 mola) otrzymanego nitylu w 160 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się 82,8 g (0,82 mola) trójetiloaminy, chłodzi za pomocą lodu do temperatury 5°C i utrzymując w temperaturze poniżej 15°C wkrapla 112 g (0,82 mola) chlorku etylooksalilu. Mieszaninę miesza się w kąpeli lodowej w ciągu 1 godziny po czym w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin, a następnie odsąca otrzymany osad i przemywa go dwukrotnie octanem etylu. Przesąc i popłuczyny łączy się i odparowuje octan etylu pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały roztwór w dwumetyloformamidzie wlewa się do 3 litrów wody i odsąca półstały produkt. Po przekrystalizowaniu z etanolem otrzymuje się 72,4 g (58% wydajności teoretycznej) estru dwuetylowego kwasu N,N'-(2-chloro-5-cyano-m-fenylene)-dwuoksaminowego w postaci iglastych kryształów o barwie żółtej i temperaturze topnienia 177—179°C.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $C_{15}H_{14}ClN_3O_6$: 48,99% C, 3,84% H, 9,64% Cl, 11,43% N,

Znaleziono: 48,94% C, 3,84% H, 9,80% Cl, 11,20% N.

c) 72,4 g (0,197 mola) otrzymanego estru rozpuszcza się w 750 ml chlorku metylenu i ekstrahuje 465 ml 1n wodorotlenku sodowego. Oddziela się fazę wodną i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 20 minut, po czym zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym, odsąca otrzymany osad i przemywa go wodą. Otrzymuje się 59,1 g (96% wydajności teoretycznej) kwasu N,N'-(W-chloro-5-cyano-m-fenylene)-dwuoksaminowego, topniejącego z objawami rozkładu w temperaturze 212°C.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $C_{11}H_6N_5ClO_6$: 42,39% C, 1,94% H, 13,48% N, 11,38% Cl,

Znaleziono: 42,08% C, 1,82% H, 13,40% N, 11,60% Cl.

ir (nujol) 3480, 3560 (NH), 2630, 2500 (kwasowa OH), 2240 (C≡N), 1710 (C=O), 1590, 1515 (C=C amid II),

uv (0,1 n NaOH): λ maks (ε) 239,5 (23800) sh 300 (3250).

Przykład VII. a) Roztwór 20,5 g (0,097 mola) amidu kwasu 3,5-dwunitrobenzoesowego w 450 ml mieszaniny octanu etylu z etanolem (2:1) uwodornia się pod ciśnieniem wodoru 3 atm w obecności 1 g 10% palladu na węglu drzewnym. Po ustaniu pochłaniania wodoru odsąca się katalizator, przesąc odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowuje z wody, otrzymując 11,65 g (79% wydajności teoretycznej) amidu kwasu 3,5-dwuaminobenzoowego w postaci długich igieł o barwie żółtej, topniejących w temperaturze 108—109°C.

b) Do roztworu 7,56 g (0,05 mola) amidu kwasu

3,5-dwuaminobenzoowego i 12,12 g (0,12 mola) trójetiloaminy w mieszaninie 15 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i 75 ml bezwodnego octanu etylu, ochłodzonego w kąpeli lodowej do temperatury 0°C, wkrapla się w atmosferze azotu 16,4 g (0,12 mola) chlorku etylooksalilu, utrzymując temperaturę mieszaniny poniżej 15°C. Mieszaninę miesza się następnie w kąpeli lodowej w ciągu 2 godzin, po czym pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Wydzielony osad odsąca się, przemywa bezwodnym octanem etylu, miesza z 400 ml wody w ciągu 30 minut i odsąca nie rozpuszczony produkt. Po przekrystalizowaniu z uwodnionego etanolu otrzymuje się 10,05 g (57% wydajności teoretycznej) estru dwuetylowego kwasu (5-karbamoilo-m-fenylene)-dwuoksaminowego w postaci igieł o zabarwieniu żółtawym, topniejących w temperaturze 213—215°C.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $C_{15}H_{17}N_3O_7$: 51,30% C, 4,88% H, 11,96% N.

Znaleziono: 51,53% C, 4,95% H, 12,13% N.

c) Mieszaninę 5,26 g (0,015 mola) otrzymanego estru, 33 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego i 50 ml wody miesza się w ciągu 20 minut, po czym dodaje 85 ml chlorku metylenu i miesza dalej w ciągu 30 minut. Następnie oddziela się warstwę wodną, zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym, odsąca osad i przemywa go wodą. Otrzymany kwas (5-karbamoilo-m-fenylene)-dwuoksaminowy oczyszcza się rozpuszczając go w rozcieńczonym roztworze trój(hydroksymetylo)-aminometanu i z otrzymanego roztworu soli, po przesączeniu, wytrąca wolny kwas za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego. Otrzymuje się 4,7 g produktu, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 220°C. Analiza widma w podczerwieni potwierdza budowę produktu.

Przykład VIII. a) Mieszaninę zawierającą 50,5 g (0,205 mola) kwasu 2-chloro-3,5-dwunitrobenzoesowego i 42,69 g (0,205 mola) pięciocchlorku fosforu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 1/2 godziny, po czym oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem wytworzony tlenochlorek fosforu i pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny benzenu z cykloheksanem. Otrzymuje się 37,0 g (68% wydajności teoretycznej) chlorku kwasu 2-chloro-3,5-dwunitrobenzoesowego w postaci długich, bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 59—60°C.

b) Mieszaninę 37,0 g (0,14 mola) chlorku kwasu 2-chloro-3,5-dwunitrobenzoesowego i 100 ml stężonego wodorotlenku amonowego uciera się w młynku w ciągu 10 minut i pozostawia na okres 1 godziny, po czym odsąca się osad o barwie żółtej i przemywa go wodą. Otrzymuje się 32,3 g (94% wydajności teoretycznej) amidu kwasu 2-chloro-3,5-dwunitrobenzoesowego o temperaturze topnienia 181—183°C.

c) Mieszaninę 31,8 g (0,129 mola) otrzymanego amidu i 50 ml tlenochlorku fosforu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym oddestylowuje pod zmniejszo-

nym ciśnieniem nadmiar tlenochloru fosforu i pozostałość dodaje ostrożnie do lodowatej wody. Otrzymany osad o barwie jasnej żółtozielonej odsącza się i przemywa wodą, otrzymując 28,0 g (95% wydajności teoretycznej) nitrylu kwasu 2-chloro-3,5-dwunitrobenzoesowego o temperaturze topnienia 139–141°C.

d) 27,2 g (0,12 mola) otrzymanego nitrylu dodaje się do roztworu 194 g (0,86 mola) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ w 475 ml stężonego kwasu solnego, przy czym temperatura wzrasta do 84°C i zachodzi proces rozpuszczania się. Mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej, a następnie umieszcza w kąpeli lodowej i dodaje zimny 50% roztwór wodorotlenku sodowego aż do otrzymania odczynu silnie zasadowego. Otrzymany osad o konsystencji żelatyny odsącza się, przemywa 4 porcjami octanu etylu i połączonymi popłuczynami ekstrahuje przesącz. Wyciąg suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezu, oddestylowuje rozpuszczalnik i pozostałość przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 11,30 g (56% wydajności teoretycznej) nitrylu kwasu 2-chloro-3,5-dwuaminobenzoesowego w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 181–182°C

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}_3$: 50,16% C, 3,61% H, 21,16% Cl,

Znaleziono: 50,45% C, 3,80% H, 20,77% Cl.

e) 10,18 g (0,06 mola) otrzymanego nitrylu rozpuszcza się w 30 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, miesza z roztworem 14,57 g (0,144) trójetyluaminy w 100 ml bezwodnego octanu etylu, chłodzi mieszaninę w kąpeli lodowej do temperatury 5°C i wkrapla 19,66 g (0,144 mola) chlorku etylooksalilu, po czym w kąpeli lodowej w ciągu 1 godziny i pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Otrzymany osad odsącza się, przemywa bezwodnym octanem etylu, przesącz łączy z popłuczynami i oddestylowuje główną część rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wlewa się do 800 ml wody i miesza w ciągu 1 godziny, po czym oddziela osad przez dekantację i przekrystalizowuje z bezwodnego etanolu. Otrzymuje się ester dwuetylowy kwasu $\text{N,N}'$ -(4-chloro-5-cyjano-m-fenyleno)-dwuoksaminowego o barwie żółtej i temperaturze topnienia 154–156°C. Wydajność reakcji wynosi 75% wydajności teoretycznej. Po ponownej krystalizacji produkt topnieje w temperaturze 153–154°C.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_6$: 48,99% C, 3,84% H, 9,64% Cl, 11,43% N,

Znaleziono: 49,15% C, 4,04% H, 9,73% Cl, 11,26% N.

f) Do 100 ml chlorku metylenu dodaje się w rozdzielaczu 5,52 g (0,015 mola) estru dwuetylowego kwasu $\text{N,N}'$ -(4-chloro-5-cyjano-m-fenyleno)-dwuoksaminowego, 36 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego i 100 ml wody, mieszaninę wytrząsa w ciągu 10 minut, po czym oddziela warstwę wodną, miesza dodatkowo w ciągu 10 minut i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Otrzymany osad o barwie żółtej odsącza się i przemywa wodą, otrzymując 4,62 g (99% wydajności teoretycznej) kwasu $\text{N,N}'$ -(4-chloro-5-cyjano-m-fenyleno)-dwuoksaminowego o temperaturze topnienia > 300°C.

Próbkę do analizy przekrystalizowuje się ponownie.

Analiza produktu. Wzór $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_3\text{ClO}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Obliczono: 40,08% C, 2,442% H, 10,76% Cl, 12,75% N,

Znaleziono: 40,57% C, 1,90% H, 11,36% Cl, 13,25% N.

Widmo w podczerwieni i widmo magnetycznego rezonansu jądrowego potwierdzają budowę produktu.

uv (0,1 n NaOH) λ maks. (ϵ): 242 (21200), 318 (3650).

Przykład IX. a) Do roztworu 90,24 g (0,4 mola) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ w 220 ml stężonego kwasu solnego dodaje się porcjami, mieszając, 15,22 g (0,0564 mola) trójflluorku kwasu 3,5-dwunitro-4-chloro-benzoesowego, po czym ogrzewa mieszaninę do temperatury 60°C, miesza i pozwala na ostygnięcie do temperatury pokojowej, miesza w tej temperaturze w ciągu 5 godzin i pozostawia na noc. Następnie mieszaninę chłodzi się i dodaje powoli 50% roztwór wodorotlenku sodowego aż do uzyskania odczynu silnie zasadowego, po czym odsącza wydzielony osad, rozpuszcza go w wodzie i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Otrzymany poprzednio przesącz również ekstrahuje się chlorkiem metylenu, połączone wyciągi suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z uwodnionej etanolu, otrzymując 9,02 g 4-chloro-3,5-dwuamino- α, α, α -trójflluorotoluenu o temperaturze topnienia 95–96°C.

b) 15,16 g (0,072 mola) produktu otrzymanego w sposób wyżej opisany rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego octanu etylu i do roztworu dodaje 18,22 g (0,18 mola) trójetyluaminy, po czym chłodzi w kąpeli lodowej do temperatury 0°C i mieszając dodaje w temperaturze poniżej 15°C 24,5 g (0,18 mola) chlorku etylooksalilu. Mieszaninę miesza się następnie w kąpeli lodowej w ciągu 1 godziny i pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Odsącza się otrzymany osad, przemywa go octanem etylu, miesza z 500 ml wody i odsącza, otrzymując 12,39 g estru dwuetylowego kwasu $\text{N,N}'$ -(2-chloro-5-(trójflluorometylo)-m-fenyleno)-dwuoksaminowego o temperaturze topnienia 205–207°C. Przesącz stanowiący roztwór w octanie etylu odparowuje się do sucha, otrzymując dodatkowo 14,8 g tegoż estru o temperaturze topnienia 205–207°C. Próbkę przekrystalizowaną z etanolu rozcieńczonego wodą (2:1) topnieje w temperaturze 206–207°C.

Analiza produktu. Wzór: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_6$.

Obliczono: 43,86% C, 3,43% H, 8,63% Cl, 13,87% F, 6,82% N,

Znaleziono: 44,08% C, 3,48% H, 8,64% Cl, 13,59% F, 7,00% N.

c) 5,00 g (0,012 mola) otrzymanego estru rozpuszcza się w 200 ml chlorku metylenu i ekstrahuje 35 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego. Warstwę stanowiącą roztwór w chlorku metylenu przemywa się raz wodą i popłuczyny dodaje do fazy wodnej. Fazę wodną zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym, odsącza wydzielony osad i przemywa go wodą, otrzymując 4,16 g (98% wy-

dajności teoretycznej) kwasu N,N'-[2-chloro-5-(trójfluorometylo)-m-fenyleno]-dwuoksaminowego topniejącego z objawami rozkładu w temperaturze 210°C. Produkt przekrystalizowany z wody topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 213°C.

Analiza produktu. Wzór $C_{11}H_6ClF_3N_2O_6$.

Obliczono: 37,25% C, 1,70% H, 10,00% Cl, 16,07% F, 7,90% N,

Znaleziono: 36,72% C, 1,61% H, 10,37% Cl, 15,03% F, 7,79% N.

Analiza widma magnetycznego rezonansu jądrowego potwierdza budowę produktu.

Przykład X. a) Do roztworu 399 g (1,77 mola) $SnCl_4 \cdot 2H_2O$ w 975 ml stężonego kwasu solnego dodaje się 60 g (0,258 mola) 1,5-dwuchloro-2,4-dwunitrobenzenu, przy czym temperatura wzrasta do 72°C i powstaje roztwór. Roztwór ten pozostawia się do ochłodzenia do temperatury pokojowej, po czym chłodzi w kąpeli lodowej do temperatury 5°C i chłodząc dodaje 50% roztwór wodny wodorotlenku sodowego aż do otrzymania odczynu silnie zasadowego. Mieszaninę przesącza się i osad przemycia na sączku 4 porcjami po 500 ml octanu etylu. Wyciągi w octanie etylu łączy się, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu z wodą (1:1), otrzymując 31,9 g (70% wydajności teoretycznej) 1,3-dwuamino-4,6-dwuchlorobenzenu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 142–143°C.

b) Do roztworu 31,9 g (0,18 mola) 1,3-dwuamino-4,6-dwuchlorobenzenu w 75 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się 300 ml bezwodnego octanu etylu i 43,6 g (0,432 mola) trójetyloaminy, po czym chłodzi się w kąpeli lodowej do temperatury 0°C i mieszając wkrapla 59,0 g (0,432 mola) chlorku etylooksalilu, utrzymując mieszaninę w temperaturze nie wyższej niż 15°C. Następnie miesza się w kąpeli lodowej w ciągu 1 godziny, pozostawia w temperaturze pokojowej na okres 48 godzin, po czym odparowuje się główną część rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wlewa się do 1 litra zimnej wody, odsącza wydzielony osad i przekrystalizowuje go z etanolu, otrzymując 55,3 g (81% wydajności teoretycznej) estru dwuetylowego kwasu (4,6-dwuchloro-m-fenyleno)-dwuoksaminowego w postaci długich, bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 124–125°C.

Analiza produktu. Wzór: $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_6$.

Obliczono: 44,58% C, 3,74% H, 18,80% Cl, 7,43% N.

Znaleziono: 44,67% C, 3,75% H, 17,90% Cl, 7,74% N.

c) 5,66 g (0,015 mola) otrzymanego estru rozpuszcza się w 200 ml chlorku metylenu i ekstrahuje 35 ml ln roztworu wodorotlenku sodowego. Warstwę organiczną ekstrahuje się wodą, połączone roztwory wodne zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym, odsącza osad i ogrzewa go na łaźni parowej z wodą w ciągu 10 minut, a następnie pozostawia do ochłodzenia i odsącza osad. Otrzymuje się 4,80 g (100% wydajności teoretycznej) kwasu N,N'-(4,6-dwuchloro-m-fenyleno)-dwuoksaminowego w postaci bezbarwnego produktu o konsysten-

cji żelatyny, topniejącego w temperaturze > 340°C.

Analiza produktu. Wzór $C_{16}H_6Cl_2N_2O_6$.

Obliczono: 22,08% Cl, 8,73% N,

Znaleziono: 22,18% Cl, 8,32% N.

uv (0,1 n NaOH) λ maks. (ε): 235 (19200). Widmo w podczerwieni potwierdza budowę produktu.

Przykład XI. a) 10,0 g kwasu 3,5-dwunitro-p-toluilowego rozpuszcza się w 300 ml metanolu, dodaje 1,0 g 5% palladu na węglu i prowadzi redukcję w aparacie Parra pod ciśnieniem wodoru 40 atm w ciągu 1 godziny. Mieszaninę ogrzewa się aż do całkowitego rozpuszczenia się wytrąconego osadu, po czym odsącza katalizator, przemycia go kilkoma mililitrami metanolu i przesącza chłodzi do temperatury 0°C, przy czym krystalizuje kwas 3,5-dwunitro-p-toluilowy w postaci drobnych igieł. Po odsączeniu, przemyciu małą ilością metanolu i wysuszeniu otrzymuje się 5,95 g (81% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 218–220°C (rozkład). Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (żel krzemionkowy, 5% metanol w chloroformie) wykazuje, że produkt jest homogeniczny.

b) 3,5 g chlorku etylooksalilu dodaje się, mieszając, w temperaturze 0°C do roztworu 2,0 g kwasu 3,5-dwuamino-p-toluilowego w 25 ml dwumetyloformamidu z dodatkiem 2,5 g trójetyloaminy i miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C, po czym w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin. Następnie rozcieńcza się 300 ml wody, odsącza osad o barwie śmietankowej i suszy. Otrzymuje się 2,2 g estru dwuetylowego kwasu N,N'-(5-karboksy-2-metylofenyleno-1,3)-dwuoksaminowego o temperaturze topnienia 232–234°C. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 1,85 g (48% wydajności teoretycznej) produktu o barwie białej, topniejącego w temperaturze 234–235°C.

Analiza produktu. Wzór $C_{16}H_{18}O_8N_2$.

Obliczono: 52,46% C, 4,95% H, 7,65% N,

Znaleziono: 52,58% C, 4,97% H, 7,55% N.

c) 1,0 g otrzymanego estru miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej z 15 ml 1,0 n NaOH, po czym zakwasza 3n kwasem solnym, otrzymując 0,85 g kwasu N,N'-(5-karboksy-2-metylofenyleno-1,3)-dwuoksaminowego w postaci drobnych igieł o barwie białej. Po przekrystalizowaniu z wody otrzymuje się 0,70 g (83% wydajności teoretycznej) produktu o barwie białej, topniejącego z objawami rozkładu w temperaturze 230°C.

Analiza produktu. Wzór $C_{12}H_{10}O_8N_2$.

Obliczono: 46,46% C, 3,25% H, 9,03% N,

Znaleziono: 42,06% C, 2,64% H, 8,75% N, (3,1% H_2O).

uv (H_2O) λ maks. (ε): 231 (20850).

ir (nujol): NH/OH 3470 (sh) 3360, kwaśna OH 2600–2500, C=O 1700, C=C/amid II 1585, 1515, C–O(C–N)–inne 1300, 1235, 1195 (próbka wydaje się bezpostaciowa).

Przykład XII. a) 25,0 g kwasu 4-chloro-3,5-dwunitrobenzoesowego rozpuszcza się w ochłodzonym roztworze 3,0 ml stężonego kwasu siarkowego w 125 ml metanolu, po czym roztwór pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej i następnie utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą

zwrotną w ciągu 18 godzin. Po ochłodzeniu odsąca się produkt w postaci igieł o barwie żółtej i przemywa metanolem. Otrzymuje się 24,0 g estru metylowego kwasu 4-chloro-3,5-dwunitrobenzoesowego o temperaturze topnienia 102–104,5°C. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 23,6 g (89% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 104–105,5°C.

Analiza produktu. Wzór $C_7H_5N_2Cl$.

Obliczono: 36,87% C, 1,93% H, 10,75% N, 13,61% Cl,

Znaleziono: 36,51% C, 1,91% H, 10,86% N, 13,84% Cl.

b) Do zawiesiny 9,0 g estru metylowego kwasu 4-chloro-1,5-dwunitrobenzoesowego w 60 ml 50% etanolu dodaje się 14,5 g elektrolitycznie zredukowanego sproszkowanego żelaza i mieszaninę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszając wkrapla roztwór 1 ml stężonego kwasu solnego w 5 ml 50% etanolu. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 1 1/2 godziny, po czym pozostawia do ochłodzenia i alkalizuje do wartości pH 8 za pomocą 20% NaOH. Następnie odsąca się żelazo, przesącza zakwasza 3n kwasem solnym do wartości pH 5 i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Stałą pozostałość o barwie brązowej przekrystalizowuje się z mieszaniny chloroformu i Skellysolve B, otrzymując 5,4 g estru metylowego kwasu 3,5-dwuamino-4-chlorobenzoowego o temperaturze topnienia 110–120°C. Po przekrystalizowaniu z chloroformu otrzymuje się 4,45 g (64% wydajności) produktu w postaci igieł o barwie brązowej, topniejących w temperaturze 112–125°C.

Analiza produktu. Wzór $C_8H_9O_2N_2Cl$.

Obliczono: 47,89% C, 4,52% H, 13,97% N, 17,67% N,

Znaleziono: 47,69% C, 4,51% H, 13,80% N, 17,67% N.

c) Do roztworu 4,45 g estru metylowego kwasu 4-chloro-3,5-dwuaminobenzoowego w 50 ml dwumetyloformamidu z dodatkiem 5,0 g trójetyleaminy dodaje się mieszając w temperaturze 0°C 6,6 g chlorku etylooksalilu, po czym miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 1 godziny, a następnie w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin. Po dodaniu 450 ml wody odsąca się osad o barwie śmietankowej, przemywa go wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się 4,45 g estru dwuetylowego kwasu N,N'-(5-karbometoksy-2-chlorofenyleno-1,3)-dwuoksaminowego o temperaturze topnienia 203,5–204,5°C. Wydajność procesu wynosi 50% wydajności teoretycznej.

Analiza produktu. Wzór $C_{16}H_{17}O_8N_2Cl$.

Obliczono: 47,95% C, 4,28% H, 6,99% N, 8,85% Cl, Znaleziono: 47,45% C, 4,26% H, 6,95% N, 8,94% Cl.

d) 1,0 g estru dwuetylowego kwasu N,N'-(5-karbometoksy-2-chlorofenyleno-1,3)-dwuoksaminowego rozpuszcza się mieszając w 12 ml 1,0 n NaOH i po upływie 30 minut odsąca wydzieloną sól sodową, rozpuszcza w 15 ml wody i dodaje do przesącza. Klarowny roztwór zakwasza się 3n kwasem solnym, przemywa go małą ilością wody i suszy. Otrzymuje się 0,775 g (94% wydajności teoretycznej) kwasu N,N'-(5-karboksy-2-chlorofenyleno-1,3)-

-dwuoksaminowego o temperaturze topnienia > 320°C

Analiza produktu. Wzór $C_{11}H_7O_6N_2Cl$.

Obliczono: 39,95% C, 2,14% H, 8,47% N, 10,72% Cl, Znaleziono: 36,57% C, 2,19% H, 7,67% N, 8,55% Cl (po uwzględnieniu poprawki na zawartość 9,49% H_2O).

Przykład XIII. a) Roztwór 1,64 g 1-metylo-3-p-tolilotriazenu w 15 ml eteru wkrapla się w temperaturze 0°C, mieszając, do roztworu 2,1 g kwasu 2,6-dwunitrobenzoesowego w 25 ml eteru, po czym miesza w temperaturze 0°C w ciągu 1 godziny i w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, a następnie rozcieńcza 200 ml eteru i ekstrahuje ln kwasem solnym a następnie nasyconym roztworem węglanu sodowego. Roztwór eterowy odparowuje się i pozostałość przekrystalizowuje z metanolu, otrzymując 1,40 g estru metylowego kwasu 2,6-dwunitrobenzoesowego o temperaturze topnienia 150–151,5°C. Wydajność procesu wynosi 62,5% wydajności teoretycznej.

Analiza produktu. Wzór $C_8H_6O_6N_2$.

Obliczono: 42,49% C, 2,67% H, 12,39% N,

Znaleziono: 42,55% C, 2,74% H, 12,10% N.

b) 15,0 g estru metylowego kwasu 2,6-dwunitrobenzoesowego miesza się z 500 ml metanolu, dodaje 1,5 g 5% palladu na węglu drzewnym i redukuje w aparacie Parra w ciągu 2 godzin, po czym odsąca katalizator, przemywa małą ilością metanolu i przesącza odparowuje, otrzymując krystaliczną pozostałość o barwie brązowej. Produkt ten ekstrahuje się 50 ml chloroformu z dodatkiem węgla aktywowanego, otrzymując 10,9 g (96% wydajności teoretycznej) estru dwumetylowego kwasu 2,6-dwunitrobenzoesowego o temperaturze topnienia 78–79,5°C. Badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym, 3% metanolem w chloroformie, wykazuje, że produkt jest jednorodny.

c) 9,0 g chlorku etylooksalilu dodaje się powoli, mieszając w temperaturze 0°C do roztworu 5,0 g estru metylowego kwasu 2,6-dwuaminobenzoowego w 35 ml dwumetyloformamidu z dodatkiem 7,0 g trójetyleaminy, po czym miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C i w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 450 ml wody, odsąca wydzielony osad o barwie żółtej, przemywa go wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z 200 ml metanolu otrzymuje się 7,45 g estru dwuetylowego kwasu N,N'-(2-karbometoksyfenyleno-1,3)-dwuoksaminowego o temperaturze topnienia 156–167,5°C. Wydajność procesu wynosi 68% wydajności teoretycznej.

Analiza produktu. Wzór $C_{16}H_{18}O_8N_2$.

Obliczono: 52,46% C, 4,95% H, 7,65% N,

Znaleziono: 52,13% C, 4,77% H, 7,63% N.

d) 1,0 g otrzymanego estru miesza się w temperaturze pokojowej z 20 ml 1,0 n NaOH i po upływie 1 godziny odsąca wydzieloną sól sodową, rozpuszcza w 25 ml wody i dodaje do przesącza. Klarowny przesącza zakwasza się 3n kwasem solnym, otrzymując 0,83 g (102% wydajności teoretycznej) kwasu N,N'-(2-karboksyfenyleno-1,3)-dwuoksaminowego o temperaturze topnienia > 310°C. Produkt

zawiera 7,43% wody, co uwzględniono w niżej podanych wynikach analizy.

Analiza produktu. Wzór $C_{11}H_8O_8N_2$.

Obliczono: 44,60% C, 2,72% H, 9,46% N,

Znaleziono: 40,29% C, 2,38% H, 8,40% N.

ir (nujol): NH(OH 3610, 3520, 3440, 3260, kwasowa OH 2460, C=O 1700, C=C/amid II 1590, 1525. C—O(C—N)—inne 1325, 1295, 1265, 1210, 1185.

Przykład XIV. a) 20 g 3,5-dwunitroanizolu miesza się z 250 ml metanolu, dodaje 2,0 g 5% palladu na węglu drzewnym i redukuje w aparacie Parra w ciągu 1 godziny, po czym odsąca katalizator, przemywa go niewielką ilością metanolu i przesącz odparowuje. Otrzymana szklista pozostałość o barwie brązowej krystalizuje podczas odstawiania. Produkt ekstrahuje się 250 ml wrzącego benzenu z dodatkiem węgla aktywowanego, otrzymując 8,7 g (63% wydajności teoretycznej) 3,5-dwuaminoanizolu o temperaturze topnienia 79–80°C, w postaci igieł o barwie białej.

Analiza produktu. Wzór $C_7H_{10}ON_2$.

Obliczono: 60,85% C, 7,30% H, 20,28% N,

Znaleziono: 61,21% C, 7,34% H, 20,29% N.

b) Do roztworu 4,15 g 3,5-dwuaminoanizolu w 35 ml dwumetyloformamidu z dodatkiem 6,5 g trójetylaminy dodaje się mieszając w temperaturze 0°C 9,0 g chlorku etylooksalilu i miesza w temperaturze 0°C w ciągu 1 godziny, a następnie w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej, po czym rozcieńcza się 400 ml wody, odsąca otrzymany osad o barwie jasnożółtej, przemywa go wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 9,5 g (93% wydajności teoretycznej) estru dwuetylowego kwasu N,N'-(5-metoksyfenyleno-1,3)-dwuoksaminowego o temperaturze topnienia 172–173°C.

Analiza produktu. Wzór $C_{15}H_{18}O_7N_2$.

Obliczono: 53,25% C, 5,36% H, 8,28% N,

Znaleziono: 53,09% C, 5,35% H, 8,19% N.

c) 2,0 g otrzymanego estru miesza się w temperaturze pokojowej z 15 ml 1,0 n NaOH, przy czym wytrąca się sól sodowa kwasu N,N'-(5-metoksyfenyleno-1,3)-dwuoksaminowego w postaci masy o barwie białej. Do mieszaniny dodaje się 15 ml wody i miesza w ciągu 30 minut, odsąca osad, rozpuszcza go w 15 ml wody i łączy z przesączem. Klarowny przesącz zakwasza się 3n kwasem solnym, otrzymując 0,86 g (52% wydajności teoretycznej) kwasu N,N'-(5-metoksyfenyleno-1,3)-dwuoksaminowego o temperaturze topnienia > 325°C i barwie białej. Produkt przekrystalizowany z wody ma postać igieł o barwie białej i temperaturze topnienia > 325°C.

uv (H_2O): λ maks. (ε): 252 (14550).

ir (nujol): NH/OH 3600, 3480, 3440, 3330, kwaśna OH i/lub wiązanie NH/OH 2450 (szerokie) C=O 1720, C=O/C=C=C=N lub amid, 1620, 1565, 1545, C—O(C—N)-inna 3215, 1270, 1220, 1170, 1070, przy czym analiza wykazuje zawartość wody w próbce.

Przykład XV. a) 9,0 g 4-chloro-3,5-dwunitrotoluenu rozpuszcza się w 30 ml 50% etanolu, dodaje 14,2 g elektrolitycznie zredukowanego sproszkowanego żelaza i miesza w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną wkrapla roztwór 1 ml stężonego kwasu solnego w 5 ml 50% etanolu, po czym utrzy-

muje w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny, a następnie pozostawia do ochłodzenia i alkalizuje do wartości pH 8 za pomocą 20% NaOH. Po odsączeniu żelaza przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i ekstrahuje 700 ml Skellysolve „B”. Wykrystalizowany 3,5-dwuamino-4-chlorotoluen w postaci długich igieł odsąca się, otrzymując 4,57 g (70% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 114–115,5°C.

Analiza produktu. Wzór $C_7H_8N_2Cl$.

Obliczono: 53,71% C, 5,79% H, 17,90% N, 22,66% Cl,

Znaleziono: 53,82% C, 5,76% H, 18,27% N, 22,70% Cl.

b) 9,5 g chlorku etylooksalilu dodaje się powoli w temperaturze 0°C do roztworu 3,5-dwuamino-4-chlorotoluenu w 35 ml dwumetyloformamidu i 7,0 g trójetylaminy, po czym miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C i w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej, następnie rozcieńcza się 500 ml wody i odsąca osad o barwie jasnożółtej, przemywa go wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się 8,27 g estru dwuetylowego kwasu N,N'-(2-chloro-5-metylofenyleno-1,3)-dwuoksaminowego w postaci drobnych igieł o barwie białej, toniejących w temperaturze 180–181,5°C. Wydajność wynosi 71% wydajności teoretycznej.

Analiza produktu. Wzór $C_{15}H_{17}O_6N_2Cl$.

Obliczono: 50,49% C, 4,80% H, 7,85% N, 9,94% Cl,

Znaleziono: 50,86% C, 4,90% H, 7,90% N, 10,02% Cl.

c) 1,0 g otrzymanego estru miesza się w temperaturze pokojowej z 20 ml 1,0 n NaOH, przy czym wytrąca się sól sodowa w postaci masy o barwie białej. Produkt odsąca się, osad rozpuszcza w 50 ml wody i łączy z przesączem. Klarowny przesącz zakwasza się 3 n kwasem solnym otrzymując kwas N,N'-(2-chloro-5-metylofenyleno-1,3)-dwuoksaminowy w postaci produktu o barwie białej. Po przekrystalizowaniu z wody otrzymuje się 0,44 g (52% wydajności teoretycznej) produktu podobnego do waty, topniejącego w temperaturze 200–202°C.

Analiza produktu. Wzór $C_{11}H_8O_6N_2Cl$.

Obliczono: 43,94% C, 3,02% H, 9,32% N, 11,79% Cl,

Znaleziono: 44,08% C, 2,58% H, 9,39% N, 11,79% Cl

— wyniki te uwzględniają zawartość 6,89% wody. uv (H_2O): λ maks. (ε): 196 (9750), 215(sh) (3150) 245 (12550)

ir (nujol): NH 3380, 3340, NH(kwasowa OH 3140, 2590 C=C 1795, 1755, C=O 1735, 1700, C=C/amid II 1600, 1560, 1525, C—O/inna 1250, 1195, 1055, 865, 735.

Przykład XVI. a) Roztwór 10 g (0,045 mola) 2,4-dwunitrobutylobenzenu w 200 ml metanolu uwodornia się w aparacie Parra pod ciśnieniem 2,8 atm w obecności 1,0 g palladu na węglu drzewnym aż do ustania pochłaniania wodoru, to jest w ciągu około 2 godzin. Następnie odsąca się katalizator i z przesączu odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując oleistą pozostałość o barwie czerwonej. Produkt ten miesza się z 100 ml szczawianu dwuetylu i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin, po czym odparowuje rozpuszczalnik. Oleista pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, eluując chlorkiem metylenu. Gotowy pro-

dukt wyosabnia się w postaci oleju, który przekształca się z metanolu rozcieńczonego wodą, otrzymując 4,3 g estru dwuetylowego kwasu 4-butylo-N,N'-(m-fenylene)-dwuoksaminowego w postaci produktu o barwie białej, topniejącego w temperaturze 110°C.

Analiza produktu. Wzór $C_{18}H_{24}O_6N_2$.

Obliczono: 59,33% C, 6,64% H, 7,69% N,

Znaleziono: 59,18% C, 6,51% H, 8,10% N.

b) 1,0 g (2,74 milimola) otrzymanego estru miesza się w temperaturze pokojowej z 10 ml 1,0 n NaOH aż do uzyskania roztworu, po czym zakwasza się do wartości pH 3 i odsącza otrzymany kwas 4-butylo-N,N'-(m-fenylene)-dwuoksaminowy w postaci produktu o barwie białej, topniejącego w temperaturze 232°C. Otrzymuje się 0,5 g produktu.

Przykład XVII. a) 5,0 g 2,4-dwuaminoanizolu (0,036 mola) rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu z dodatkiem 8,0 g (0,079 mola) trójetanolaminy i do ochłodzonego roztworu dodaje się powoli 10 g (0,073 mola) chlorku etyloksalilu, po czym miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin, a następnie wlewa do 500 ml wody i odsącza osad, otrzymując 11,75 g surowego estru dwuetylowego kwasu 4-metoksy-N,N'-(m-fenylene)-dwuoksaminowego. Po przekształceniu z etanolu z dodatkiem węgla aktywowanego otrzymuje się 6,70 g (55% wydajności teoretycznej) produktu o barwie białej, topniejącego w temperaturze 140–145°C.

Analiza produktu. Wzór $C_{15}H_{18}O_7N_2$.

Obliczono: 53,27% C, 5,36% H, 8,25% N,

Znaleziono: 53,72% C, 5,48% H, 8,11% N.

b) 1,0 g (0,0029 mola) otrzymanego estru miesza się z 10 ml 1,0 n NaOH w temperaturze pokojowej w ciągu godziny, następnie utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym rozcieńcza 25 ml wody i zakwasza kwasem solnym do wartości pH 3 i odsącza otrzymany osad i przemycza go acetonem, otrzymując 0,72 g (86% wydajności teoretycznej) kwasu 4-metoksy-N,N'-(m-fenylene)-dwuoksaminowego o temperaturze topnienia > 320°C.

uv (etanol) λ (ε): 222 (8900), 241 sh (8100), 278 (13900), 305 sh (11500).

ir (nujol): NH 3370, 3340, C=O 1730, 1705 C=C amid II 1605, 1535, 1495, aromatyczna CH 814.

Przykład XVIII. a) Mieszaninę 75,57 g (0,307 mola) kwasu 4-chloro-3,5-dwunitrobenzoesowego i 64,0 g (0,307 mola) pięciochlorku fosforu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 90 minut, po czym chłodzi do temperatury pokojowej i oddestylowuje tlenochlorek fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przemycza się za pomocą Skellysolve B, oddziela rozpuszczalnik przez dekantację i oleistą pozostałość przekształca z mieszaniny benzenu z cykloheksanem. Otrzymuje się 58,2 g (72% wydajności teoretycznej) chlorku kwasu 4-chloro-3,5-dwunitrobenzoesowego o temperaturze topnienia 55–57°C.

b) Do mieszaniny 8,76 g wiórków magnezowych w 80 ml bezwodnego etanolu z dodatkiem 2 ml czterochlorku węgla dodaje się mieszając 25 ml chloroformu i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po

czym dodaje roztwór 54,5 g malonianu dwuetylowego w 53 ml chloroformu i roztwór utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, a następnie pozostawia do ochłodzenia w temperaturze pokojowej i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem.

Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 62 ml chloroformu, dodaje roztwór 58,2 g (0,22 mola) chlorku kwasu 4-chloro-3,5-dwunitrobenzoesowego w 55 ml chloroformu i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 12 godzin, po czym ogrzewa na łaźni wodnej w temperaturze 33–36°C w ciągu 1 godziny i chłodzi do temperatury 5°C w kąpeli lodowej. Następnie do roztworu dodaje się powoli 111 ml 21,5% kwasu siarkowego i dodatkowo 70 ml wody, w celu otrzymania przezroczystego roztworu. Oddziela się roztwór chloroformowy, odparowuje go do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i do oleistej pozostałości dodaje 45 ml wody, 67 ml lodowatego kwasu octowego i 8,3 ml stężonego kwasu siarkowego, po czym utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin, następnie chłodzi do temperatury pokojowej i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość o barwie brązowej uciera się z lodowatą wodą, zobojętnia wodorowęglanem sodowym do wartości pH 7 i odsącza wydzielony osad. Osad ten przekształca z etanolu, otrzymując 30,7 g (57% wydajności teoretycznej) 4-chloro-3,5-dwunitroacetofenonu w postaci drobnych igieł o barwie brązowej i temperaturze topnienia 86–89°C.

Analiza produktu. Wzór $C_8H_5N_2ClO_5$.

Obliczono: 39,28% C, 2,06% H, 11,45% N, 14,50% Cl,

Znaleziono: 39,06% C, 2,20% H, 11,25% N, 14,51% Cl.

c) Do roztworu 185 g $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ w 450 ml stężonego kwasu solnego dodaje się 28,2 g (0,115 mola) 4-chloro-3,5-dwunitroacetofenonu, przy czym zachodzi egzotermiczna reakcja i temperatura mieszaniny wzrasta do 78°C. Otrzymany roztwór chłodzi się do temperatury pokojowej w ciągu 2 godzin, a następnie w kąpeli lodowej do temperatury 5°C i alkaliczuje silnie, dodając powoli 50% roztwór wodorotlenku sodowego. Otrzymany osad odsącza się, miesza kilkakrotnie z gorącym octanem etylu i przesącza. Połączone wyciągi łączy się z przesączem wodnym i wytrząsa w ciągu 10 minut, po czym rozdziela fazy.

Fazę organiczną suszy się nad siarczanem magnezowym, przesącza i przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 14,85 g 4-chloro-3,5-dwuaminoacetofenonu w postaci igieł o barwie żółtej, topniejących w temperaturze 125–127°C. Przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując dodatkowo 4,25 g produktu, toteż łączna wydajność wynosi 90% wydajności teoretycznej. Produkt przekształca z metanolu topnieje w temperaturze 123–126°C.

Analiza produktu. Wzór $C_8H_5N_2ClO$.

Obliczono: 52,04% C, 4,91% H, 15,17% N, 19,20% Cl,

Znaleziono: 52,21% C, 4,93% H, 15,05% N, 19,22% Cl.

d) Roztwór 13,80 g (0,07 mola) 4-chloro-3,5-dwuaminoacetofenonu w 250 ml octanu etylu z dodatkiem 17,0 g (0,168 mola) trójetiloaminy chłodzi się w kąpeli lodowej do temperatury 0°C i do roztworu wkrapla 22,9 g (0,168 mola) chlorku etyloksalilu. Mieszanie utrzymuje się w temperaturze poniżej 15°C i miesza w kąpeli lodowej w ciągu 1 godziny, po czym utrzymuje w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin. Otrzymany osad odsącza się, miesza z 1 litrem wody i nierozpuszczony produkt odsącza i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując 17,5 g estru dwuetylowego kwasu N,N'-(5-acetylo-2-chloro-m-fenylene)-dwuoksaminowego o temperaturze topnienia 183–184°C. Przesącz zawierający octan etylu odparowuje się do sucha i pozostałość przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując dodatkowo 4,63 g estru w postaci igieł o barwie białej, topniejących w temperaturze 182–184°C. Całkowita wydajność wynosi 98% wydajności teoretycznej.

Analiza produktu. Wzór $C_{16}H_{17}N_2ClO_7$.

Obliczono: 49,94% C, 4,45% H, 7,28% N, 9,21% Cl,
Znaleziono: 49,92% C, 4,57% H, 7,10% N, 9,30% Cl.

e) Roztwór 11,54 g (0,03 mola) otrzymanego estru w 216 ml 0,31 n NaOH miesza się, po czym ekstrahuje chlorkiem metylenu, oddziela fazę wodną i zakwasza ją rozcieńczonym kwasem solnym. Otrzymany osad odsącza się i przemywa wodą, otrzymując 9,88 g (100% wydajności) kwasu N,N'-(5-acetylo-2-chloro-m-fenylene)-dwuoksaminowego o barwie białej, topniejącego w temperaturze 208°C (rozkład). Próbką przekrystalizowaną z wody ma taką samą temperaturę topnienia.

Analiza produktu. Wzór $C_{12}H_9N_2ClO_7$.

Obliczono: 42,73% C, 3,29% H, 8,31% N, 10,51% Cl,
Znaleziono: 42,38% C, 2,99% H, 8,26% N, 10,65% Cl.

uv (0,1 NaOH) λ maks (ϵ): 250 (19750), 315 sh (2250),

ir: 3480, 3360, 3330, 3100 (NH/OH), 2600 (kwasowa OH), 1705 (C=O), 1595, 1510 (C=C/amid II).

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego w sulfotlenku dwumetylu S 10,43 (S,2,NH), S 8,27 (S,2, aromatyczna), S 2,25 (S,3,CH₃).

Przykład XIX. Do gorącego roztworu 0,3116 g (0,001 mola) kwasu N,N'-(2-chloro-5-cyano-m-fenylene)-dwuoksaminowego w 25 ml metanolu dodaje się gorący roztwór 292,3 g (0,002 mola) trój(hydroksymetylo)-aminometanu w 30 ml metanolu i miesza, a następnie chłodzi w ciągu kilkunastu godzin w szafie chłodniczej. Otrzymany osad odsącza się, przesącz odparowuje do sucha, pozostałość ogrzewa do wrzenia z metanolem i pozostawia do krystalizacji w szafie chłodniczej. Otrzymany osad odsącza się i łączy z otrzymanym w sposób wyżej opisany. Łącznie otrzymuje się 0,400 g soli dwu[trój(hydroksymetylo)-aminometanowej] kwasu N,N'-(2-chloro-5-cyano-m-fenylene)-dwuoksaminowego w postaci bezbarwnego ciała stałego, które topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 204–206°C.

Analiza produktu. Wzór $C_{11}H_6ClN_3O_6$.

Obliczono: 41,20% C, 5,09% H, 6,40% Cl, 12,64% N,
Znaleziono: 41,30% C, 5,07% H, 6,52% Cl, 12,60% N.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu oksaminowego o ogólnym wzorze 1, w którym

5 L oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, rodnik benzylowy lub rodnik benzylowy zawierający jeden podstawnik, taki jak atom chlorowca lub rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, przy czym druga grupa o wzorze

10 —NL—CO—COOR znajduje się w pozycji 3 lub 4, R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, rodnik fenylowy, farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny lub aminowy albo grupę o ogólnym wzorze $(CH_2)_nNR_3R_4$, w którym

15 n oznacza liczbę 2 lub 3, a R_3 i R_4 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1–3 atomach węgla, albo R_3 i R_4 razem z atomem azotu, z którym są połączone, tworzą alicykliczny pierścień o 4–6 atomach węgla, W, X, Y

20 i Z są jednakowe lub różne i każdy z tych symboli oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, rodnik fenylowy, rodnik alkoksylowy o 1–6 atomach węgla, grupę hydroksylową, nitrową lub trójfluorometylową, atom chlorowca, grupę cyjanową znajdującą się w pozycji meta do obu

25 grup o wzorze —NL—CO—COOR, albo grupę o ogólnym wzorze —COQ, w którym Q oznacza grupę o ogólnym wzorze —NR₁R₂, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1–3 atomach węgla lub

30 R_1 i R_2 razem z atomem azotu, z którym są połączone, tworzą pierścień alicykliczny o 4–6 atomach węgla, albo Q oznacza grupę o ogólnym wzorze —NH(CH₂)_mNR₁R₂, w którym m oznacza liczbę 2

35 lub 3, a R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, albo też Q oznacza grupę o ogólnym wzorze —OD, w którym D oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, rodnik fenylowy, grupę o ogólnym wzorze $(CH_2)_mNR_1R_2$, w którym m, R_1

40 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, albo farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny lub aminowy, przy czym jeżeli R oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla lub rodnik fenylowy, a Q oznacza grupę o wzorze —OD, wówczas D oznacza

45 rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, atom wodoru, rodnik fenylowy lub grupę o wzorze $(CH_2)_mNR_1R_2$, w którym m, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a gdy R oznacza grupę o wzorze —(CH₂)_nNR₃R₄, w którym n, R_3 i R_4 mają wyżej

50 podane znaczenie i Q oznacza grupę o wzorze —OD, wówczas D ma takie samo znaczenie jak R, zaś gdy R oznacza atom wodoru lub farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny lub aminowy, a Q oznacza grupę o wzorze —OD, wówczas D ma takie

55 samo znaczenie jak R, przy czym jeżeli L oznacza atom wodoru, wówczas co najmniej jeden z podstawników W, X, Y i Z nie oznacza atomu wodoru, jak również farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym W, X, Y i Z mają wyżej

60 podane znaczenie, ewentualnie alkilowany przez azocie, poddaje się w środowisku rozpuszczalnika i w obecności zasady reakcji z halogenkiem alkilo-

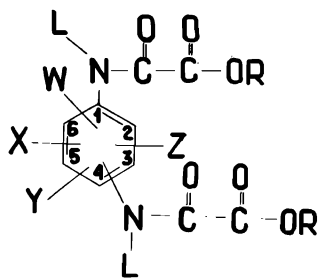
65 ksalilu o ogólnym wzorze 3a, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a R oznacza rodnik alkilowy,

po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym L, W, X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, a R oznacza rodnik alkilowy, ewentualnie przeprowadza się znanymi sposobami drogą hydrolizy w sól dwumetaliczną lub w kwas, który ewentualnie przeprowadza się w sól dwumetaliczną lub dwuaminową albo w inny ester.

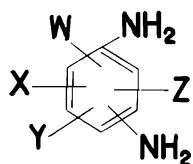
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że **nitryl kwasu 4-chloro-3,5-dwuaminobenzoowego** poddaje się w środowisku dwumetyloformamidu i w obecności trójetyloaminy reakcji z chlorkiem etylooksalilu, otrzymując ester dwuetylowy kwasu N,N'-(2-chloro-5-cyjano-m-fenylene)-dwuoksaminowego.

3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu oksaminowego o ogólnym wzorze 1, w którym L oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik benzylowy lub rodnik benzylowy zawierający jeden podstawnik, taki jak atom chlorowca lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, przy czym druga grupa o wzorze —NL—CO—COOR znajduje się w pozycji 3 lub 4, R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik fenylowy, farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny lub aminowy albo grupę o ogólnym wzorze $(CH_2)_mNR_3R_4$, w którym n oznacza liczbę 2 lub 3, a R_3 i R_4 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1—3 atomach węgla, albo R_3 i R_4 razem z atomem azotu, z którym są połączone, tworzą alicykliczny pierścień o 4—6 atomach węgla, W, X, Y i Z są jednakowe lub różne i każdy z tych symboli oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik fenylowy, rodnik alkoxyloxy o 1—6 atomach węgla, grupę hydroksyloxy, nitrową lub trójfluorometylową, atom chlorowca, grupę cyjanową znajdującą się w pozycji meta do obu grup o wzorze —NL—CO—COOR, albo grupę o ogólnym wzorze —COQ, w którym Q oznacza grupę o ogólnym wzorze —NR₁R₂, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1—3 atomach

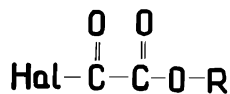
węgla lub R_1 i R_2 razem z atomem azotu, z którym są połączone, tworzą pierścień alicykliczny o 4—6 atomach węgla, albo Q oznacza grupę o ogólnym wzorze —NH(CH₂)_mNR₁R₂, w którym m oznacza liczbę 2 lub 3, a R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, albo też Q oznacza grupę o ogólnym wzorze —OD, w którym D oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik fenylowy, grupę o ogólnym wzorze $(CH_2)_mNR_1R_2$, w którym m, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, albo farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny lub aminowy, przy czym jeżeli R oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla lub rodnik fenylowy, a Q oznacza grupę o wzorze —OD, wówczas D oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, atom wodoru, rodnik fenylowy lub grupę o wzorze $(CH_2)_mNR_1R_2$, w którym M, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a gdy R oznacza grupę o wzorze —(CH₂)_nNR₃R₄, w którym n, R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie i Q oznacza grupę o wzorze —OD, wówczas D ma takie samo znaczenie jak R, zaś gdy R oznacza atom wodoru lub farmakologicznie dopuszczalny kation metaliczny lub aminowy, a Q oznacza grupę o wzorze —OD, wówczas D ma takie samo znaczenie jak R, przy czym jeżeli L oznacza atom wodoru, wówczas co najmniej jeden z podstawników W, X, Y i Z nie oznacza atomu wodoru, jak również farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym W, X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie alkilowany przy azocie, poddaje się reakcji ze szczawianem dwualkilowym o ogólnym wzorze 3b, w którym R oznacza rodnik alkilowy, prowadząc reakcję ewentualnie w środowisku rozpuszczalnika, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym L, W, X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, a R oznacza rodnik alkilowy, ewentualnie przeprowadza się znanymi sposobami drogą hydrolizy w sól dwumetaliczną lub w kwas, który ewentualnie przeprowadza się w sól dwumetaliczną lub dwuaminową albo w inny ester.



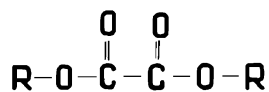
Wzór 1



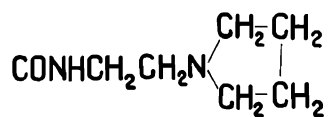
Wzór 2



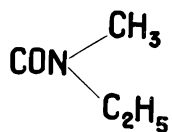
Wzór 3a



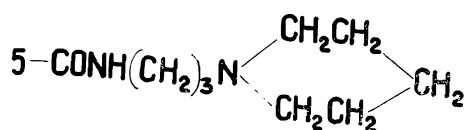
Wzór 3b



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6

