

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

66 602

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 06.II.1968 (P 125 089)

Pierwszeństwo: 07.II.1967 Szwajcaria

Opublikowano: 10.II.1973

Kl. 12p, 9

MKP C07d 85/56

UKD

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

Sposób wytwarzania pochodnych furazanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych furazanu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza chlorowiec, grupę nitrową, trójsfluorometylową lub niższą grupę alkoksylową bądź tioalkilową, R_2 oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, a R_3 oznacza wodór lub niższą grupę alkoksylową.

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

W związkach o wzorze ogólnym 1 podstawniki R_1 , R_2 i R_3 mogą znajdować się w pozycji o-, m- lub p-. Podstawnikiem R_1 może być chlorowiec — atom chloru, fluoru lub bromu, a podstawnikiem R_2 — niższa grupa alkilowa, na przykład metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butylo-
20
25
30

2

wymi, II-rzęd. butoksyłowymi, III-rzęd. butoksyłowymi, n-pentoksyłowymi, izopentoksyłowymi lub 2,2-dwumetylopropoksyłowymi. Grupa R_1 może być również grupą tioalkilową, na przykład tiometylową, tioetylową, tio-n-propylową, tioizopropylową, tio-n-butylo-
5
10
15
20
25
30

Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie niżej podane, ewentualnie w postaci soli metalu alkalicznego lub związek o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w postaci soli metalu alkalicznego, poddaje się reakcji z dwoma równoważnikami molo-
10
15
20
25
30

Wzorem 2 są na przykład sole sodowe i potasowe. Reakcję korzystnie jest prowadzić w środowisku rozpuszczalnika i w obecności substancji ułatwiającej proces kondensacji. Korzystne jest stosowanie zwłaszcza takich rozpuszczalników, których cząsteczki zawierają grupy wodorotlenowe, na przykład niższych alkoholi lub wody. Odpowiednimi substancjami ułatwiającymi proces kondensacji są na przykład wodorotlenki metali alkalicznych, na przykład sodowy lub potasowy, wodorotlenki metali ziem alkalicznych, na przykład wapniowy lub barowy, albo też węglany

metali alkalicznych. Korzystne jest stosowanie hydroksyloaminy w nadmiarze, w postaci soli z kwasem nieorganicznym (na przykład w postaci chlorowodoru), którą przeprowadza się w zasadę działaniem środka ułatwiającego proces kondensacji, użytego w odpowiednim nadmiarze.

Wyjściowe związki o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane lub sole metali alkalicznych tych związków można wytwarzać na przykład w reakcji pochodnych acetonu podstawionego w pierścieniu grupami R_1 , R_2 i R_3 , z azotynem butylowym, przebiegającej w środowisku etanolowym, w obecności etanolanu sodowego.

Odpowiednimi solami metali alkalicznych związków o wzorze ogólnym 3 są na przykład sole sodowe i potasowe. Reakcję korzystnie jest prowadzić w warunkach analogicznych do podanych w opisie pierwszej metody syntezy związków o wzorze ogólnym 1.

Wyjściowe związki o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, lub sole metali alkalicznych tych związków można wytwarzać na przykład w reakcji pochodnych fenyloacetonitrylu podstawionego w pierścieniu grupami R_1 , R_2 i R_3 z azotynem butylowym, prowadzonej w środowisku etanolowym w obecności etanolanu sodowego.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, a X_1 , X_2 i X_3 oznaczają wodór lub resztę acylową kwasu organicznego, zwłaszcza zaś kwasu karboksylowego, poddaje się cyklizacji i ewentualnie równoczesnej hydrolizie. Resztami acylowymi kwasu karboksylowego X_1 , X_2 i X_3 mogą być na przykład grupy: acetylowa lub benzoilowa. Reakcję korzystnie jest prowadzić w środowisku rozpuszczalnika, w obecności etanolanu sodowego.

W przypadku, gdy jedna z grup X_1 i X_2 lub obie te grupy są resztami acylowymi kwasu karboksylowego, a X_3 jest wodorem lub resztą acylową kwasu karboksylowego, szczególnie odpowiednimi środkami ułatwiającymi proces kondensacji są wodorotlenki metali alkalicznych, na przykład sodowy lub potasowy, wodorotlenki metali ziem alkalicznych, na przykład wapniowy lub barowy, albo też węglany metali alkalicznych. Substancje te korzystnie jest stosować w środowisku rozpuszczalników, których cząsteczki zawierają grupy wodorotlenkowe, na przykład w środowisku wodnym lub niższych alkoholi, takich jak metanol lub etanol. Jako substancję ułatwiającą proces kondensacji może być także stosowany tlenochlorek fosforu. Jego użycie daje korzystne rezultaty, jeśli X_1 , X_2 i X_3 oznaczają wodór.

Niektóre spośród związków wyjściowych o wzorze ogólnym 4 podstawionych grupami R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 i X_3 o znaczeniu wyżej podanym wytwarzać można w następujący sposób.

Pochodną fenyloglioksymu podstawioną w pierścieniu grupami R_1 , R_2 i R_3 chloruje się w środowisku lodowatego kwasu octowego w celu wytworzenia odpowiedniej pochodnej fenylochloroglioksymu, którą następnie przeprowadza się działaniem

chlorku benzoilu w środowisku benzyny w pochodną 0¹-benzoilo-1-chloro-2-fenyloglioksymu. Na związek ten działa się 6 n roztworem amoniaku, w wyniku czego następuje odszczepienie chlorowodoru i powstaje odpowiednia 0¹-benzoilowa pochodna 1-amino-2-fenylo-glioksymu, którego grupa fenylo-
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

lowa zawiera podstawniki R_1 , R_2 i R_3 .
Druga odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, zaś X_3 oznacza resztę acylową kwasu organicznego, a zwłaszcza kwasu karboksylowego, poddaje się hydrolizie.

Resztą acylową kwasu karboksylowego X_3 może być na przykład grupa formylowa, acetylowa lub benzoilowa X_3 może być także grupą wywodzącą się z jednopodstawionych pochodnych kwasu węglowego, na przykład grupą alkoksycarbonylową, taką jak metoksycarbonylowa lub etoksycarbonylowa, albo aryloksycarbonylową, na przykład fenoksycarbonylową.

Związki o wzorze ogólnym 5 hydrolizuje się działając na nie wodorotlenkami metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych albo kwasami nieorganicznymi, najlepiej w środowisku rozpuszczalnika, którego cząsteczki zawierają grupy wodorotlenowe. W procesie można stosować wodorotlenki metali alkalicznych, takie jak sodowy lub potasowy, lub wodorotlenki metali ziem alkalicznych, takie jak wapniowy lub barowy, bądź kwasy, takie jak rozcieńczony kwas solny lub siarkowy. Jako rozpuszczalniki o cząsteczkach zawierających grupy wodorotlenowe stosować można wodę lub niższe alkohole alifatyczne, na przykład metanol lub etanol.

Związki o wzorze ogólnym 5, w którym X_3 oznacza grupę alkanokarbonylową można otrzymać w następujący sposób.

Pochodne chlorku lub bromku fenacylu podstawione w pierścieniu grupami R_1 , R_2 i R_3 poddaje się reakcji z amidem kwasu alifatycznego w obecności gazowego amoniaku. Powstałą pochodną 2-alkilo-4-fenyloimidazolu podstawionego w pierścieniu benzenowym grupami R_1 , R_2 i R_3 przeprowadza się działaniem azotynu butylowego w odpowiednią pochodną 2-alkilo-4-fenylo-5-nitrozoimidazolu o wzorze ogólnym 6a, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie takie jak we wzorze 1, zaś R_4 oznacza niższą grupę alkilową. Z pochodnej nitrozowej wytwarza się następnie w reakcji z hydroksyloaminą, przebiegającej z utworzeniem pierścienia imidazolowego, pochodną 3-benzoiloksy-5-alkilo-1-oksa-2,4-diazolu o wzorze ogólnym 7, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, a R_5 oznacza niższą grupę alkilową. Związki takie można bezpośrednio, bez ich wydzielania, przeprowadzić w pochodne 4-alkanokarbonyloamino-3-fenylofurazanu o wzorze ogólnym 5, ogrzewając mieszaninę reakcyjną do wrzenia.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 5, w którym X_3 jest grupą formyloaminową można otrzymać w prosty sposób przez ogrzewanie odpowiednio podstawionych pochodnych 4-fenylo-5-nitrozoimidazolu o wzorze ogólnym 6a z hydroksyloaminą w środowisku wodno-alkoholowym. W reak-

cji tej powstaje pochodna 3-fenilo-4-formyloamino-furazanu o wzorze 5.

Wyjściowe substancje o wzorze ogólnym 5, w którym X_3' oznacza grupę wywodzącą się z jednofunkcyjnych pochodnych kwasu węglowego, otrzymać można w reakcji podstawionych w pierścieniu benzenowym grupami R_1 , R_2 i R_3 pochodnych estrów alkilowych kwasu benzoilooctowego z hydroksyloaminą. W reakcji tej następuje zamknięcie pierścienia z wytworzeniem pochodnych 3-feniloizoksazol-5-onu podstawionego w pierścieniu benzenowym grupami R_1 , R_2 i R_3 . Działając na ten związek kwasem azotawym otrzymuje się odpowiednie pochodne 4-oksymu 3-feniloizoksazol-5-onu, które następnie przeprowadza się, ogrzewając w nasyconym wodnym roztworze węglanu sodowego, w pochodne kwasu 3-fenylfurazanokarboksylowego-4 o wzorze ogólnym 8, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane. Poddając ten kwas kolejno działaniu chlorku tionylu, bezwodnego alkoholu, wodzianu hydrazyny i kwasu azotawego, można go przeprowadzić w pochodne azyd-ku kwasu 3-fenylfurazanokarboksylowego-4. Z tych ostatnich można otrzymać metodą Curtiusa, w reakcji z niższym alkoholem przebiegającej z wydzieleniem azotu, odpowiednie pochodne estru alkilowego kwasu 3-fenylfurazanokarbaminowego-4, o wzorze ogólnym 5.

Trzecia odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, a R_4 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, poddaje się reakcji z chlorowodorkiem hydroksyloaminy.

Reakcję tę korzystnie jest prowadzić w warunkach analogicznych do podanych w opisie pierwszej metody syntezy związków o wzorze ogólnym 1. Wyjściowe związki o wzorze ogólnym 6 można otrzymać w reakcji pochodnych 4-fenylimidazolu podstawionego w pierścieniu benzenowym grupami R_1 , R_2 i R_3 z azotynem butylowym, prowadzącej — podobnie jak w przypadku syntezy związków o wzorze ogólnym 5 — do powstania odpowiednich pochodnych nitrozowych.

Czwarta odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 7, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, a R_5 oznacza niższą grupę alkilową, ogrzewa się w temperaturze wrzenia w obecności mocnych kwasów nieorganicznych.

Metodę syntezy związków wyjściowych o wzorze ogólnym 7 podano w opisie sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 5. Można je także otrzymywać z odpowiednich pochodnych fenylglioksydu podstawionego w pierścieniu benzenowym grupami R_1 , R_2 i R_3 , które działaniem chloru lub bromu przeprowadza się w 2-chlorowcopochodne, a te z kolei poddaje się reakcji z amoniakiem, w wyniku której powstają pochodne 2-amino-1-fenylglioksydu. Acylując te ostatnie bezwodnikiem lub halogenkiem kwasu karboksylowego, uzyskuje się pochodne β -izomeru 0,0-dwuacylo-2-amino-1-fenylglioksydu, które następnie przez ogrzewanie w środowisku stężonego kwasu solnego prze-

prowadza się w pochodne 3-benzoiloksymo-5-alkilo-1-oksa-2,4-diazolu o wzorze ogólnym 7.

Piąta odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 9, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się w znany sposób degradacji Hofmanna.

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

Szósta odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 10a lub wzorze 10b, w których R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się w znany sposób redukcji.

Proces ten korzystnie jest prowadzić w temperaturze otoczenia, stosując jako środki redukujące cynk w roztworze rozcieńczonego kwasu octowego albo chlorek cynawy w środowisku mieszaniny kwasów octowego i solnego. Środowisko reakcji stanowi może kwas octowy lub jego mieszaniny z organicznymi rozpuszczalnikami, takimi, jak dioksan lub niższe alkohole.

Wyjściowe pochodne 3-amino-4-fenylfuroksanu o wzorze ogólnym 10a wytwarzać można w prosty sposób, na przykład przez utlenianie pochodnych 1-amino-2-fenylglioksydu podstawionego w pierścieniu benzenowym grupami R_1 , R_2 i R_3 . Jako środki utleniające stosować można chlorowce, takie jak chlor lub brom, a także roztwory żelazicyjanku potasowego. 3-amino-4-fenylfuroksan syntetyzować można także w reakcji pochodnych fenylglioksydu podstawionego w pierścieniu benzenowym grupami R_1 , R_2 i R_3 z amoniakiem i żelazicyjankiem potasowym w roztworze wodnym. 3-amino-4-fenylfuroksan o wzorze ogólnym 10a można całkowicie przeprowadzić w jego izomer-4-amino-3-fenylfuroksan o wzorze ogólnym 10b przez ogrzanie lub poddanie działaniu promieniowania ultrafioletowego.

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

Formy użytkowe leków do stosowania doustnego powinny zawierać najlepiej 60—90% substancji czynnych o wzorze ogólnym 1. W celu ich sporządzenia, substancje czynne miesza się na przykład ze stałymi sproszkowanymi nośnikami, takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit; skrobią taką jak skrobia ziemniaczana, kukurydziana, amylopektyną lub sproszkowanym blaszem albo pulpą cytrusową; pochodnymi celulozy lub żelatyną i ewentualnie ze środkami poślizgowymi takimi jak stearynian magnezowy lub wapniowy albo glikole polietylenowe o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym (do wyrobu tabletek i drażetek). Tabletki i drażetki powleka się na przykład stężonymi roztworami cukru, zawierającymi ewentualnie takie dodatki, jak guma arabska, talk i dwutlenek tytanu lub roztworami lakierów w łatwo lotnych organicznych rozpuszczalnikach albo mieszaninach rozpuszczalników. Polewy te mogą być także barwione, na przykład w celu oznaczenia różnych dawek substancji czynnych.

Preparatami do stosowania doodbytniczego mogą być na przykład czopki, które sporządza się z substancji czynnej i odpowiednich środków pomocniczych. Środkami takimi są naturalne lub syntetyczne trójglicerydy (na przykład masło kakaowe), glikole polietylenowe (na przykład Carbowax o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym) lub wyższe alkohole alifatyczne.

Preparaty do stosowania pozajelitowego powinny zawierać 1–10% substancji czynnych, wodę oraz środki ułatwiające ich rozpuszczanie lub emulgujące. Stosować można na przykład następujące substancje: glikol propylenowy; benzoesan sodowy lub sole sodowe kwasów hydroksybenzoesowych; rozpuszczalne w wodzie sole kwasów żółciowych, takie jak dehydrocholan sodowy, dezoksycholan morfoliny, cholan etanoloaminy, fosfatyd inozytu lub oleiste preparaty lecytynowe i ewentualnie częściowo zestryfikowane glicerydy wyższych kwasów tłuszczowych, na przykład jedno- lub dwuoleiniany, a także ich pochodne polioksyetylenowe. Szczególnie korzystną formą użytkową jest zawiesina zawierająca 1–5% substancji czynnej i 10–25% pochodnej polioksyetylenowej kwasu rybinowego lub jego glicerydu, na przykład produktu znanego pod nazwą handlową Cremophor EL^(R).

Preparaty w postaci tabletek wytwarza się w sposób następujący.

50,000 kg 3-amino-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-furanu miesza się z 2,000 kg wysuszonej skrobi ziemniaczanej. Otrzymaną masę zwilża się roztworem 1,200 kg kwasu stearynowego w 4 l etanolu i całość miesza w ciągu 15 minut. Dodaje się następnie roztwór 1,200 kg żelatyny w 16 l wody destylowanej i ugniata w ciągu 20 minut. Równomiernie zwilżoną masę przepuszcza się przez sito o 25 oczkach na 1 cm² i suszy. Wyszuszony granulát przeciera się przez sito o 60 oczkach na 1 cm² i miesza następnie w ciągu godziny z 4,000 kg skrobi ziemniaczanej, 1,200 kg talku i 0,400 kg pochodnej sodowej karboksymetylocelulozy. Masę tabletkuje się następnie uzyskując 100 000 tabletek po 600 mg, z których każda zawiera 500 mg substancji czynnej.

Sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 oraz nie opisanych dotąd w literaturze półproduktów do ich syntezy ilustrują poniżej podane przykłady, które nie ograniczają zakresu wynalazku.

Przykład I. 35,7 g soli sodowej (p-chlorofenylo)-glioksaldoksymu zadaje się roztworem 45,5 g wodorotlenku potasowego w 125 ml wody, a następnie roztworem 46,5 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 125 ml wody. Uzyskany roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godzin. Mieszaninę poredakcyjną chłodzi się i odsacza wytrącony surowy produkt, który przemywa się wodą, a następnie przekrystalizowuje z mieszaniny izopropanolu, z cykloheksanem. Otrzymuje się 3-amino-4-(p-chlorofenylo)-furan o temperaturze topnienia 137–139°C.

Stosowaną w procesie sól sodową (p-chlorofenylo)-glioksaldoksymu wytwarza się w następujący sposób.

W 150 ml bezwodnego etanolu rozpuszcza się 7,5 g sodu. Uzyskany roztwór etanolanu sodowego chłodzi się w łaźni lodowej i dodaje do niego 33,5 g azotynu butylowego, a następnie 50 g 4'-chloroacetofenonu. Przebiegająca egzotermiczna reakcja zachodzi z wytrącaniem czerwono zabarwionej soli. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze łaźni lodowej w ciągu 1,5 godziny, a następnie w temperaturze otoczenia w ciągu 15 godzin. Osad soli sodowej (p-chlorofenylo)-glioksaldoksymu odsacza się, przemywa niewielkimi ilościami etanolu i eteru, po czym suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze otoczenia.

Przykład II. Do roztworu 2,52 g sodu w 80 ml bezwodnego etanolu dodaje się 12 g azotynu butylowego, a następnie 19,7 g (o-trójfliuorometylofenylo)-acetonitrylu, chłodząc przy tym mieszaninę lodem. Zachodząca reakcja przebiega z wydzielaniem ciepła; roztwór przybiera barwę żółtą. Całość utrzymuje się w łaźni lodowej w ciągu 15 minut, a następnie w temperaturze otoczenia w ciągu 3 godzin, po czym odparowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem na łaźni o temperaturze 40°C. Pozostałość suszy się i rozpuszcza w benzenie. Benzen odparowuje się z uzyskanego roztworu pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodaje się 150 ml wody. Otrzymany mętny roztwór wodny przemywa się dwukrotnie eterem, oczyszcza węglem aktywnym i sączy.

Do jasnożółtego przesącza, zawierającego sól sodową oksymu (o-trójfliuorometylofenylo)-glioksylo-nitrylu dodaje się porcjami 19,2 g wodorotlenku potasowego i 19,2 g chlorowodoru hydroksyloaminy. Odparowuje się następnie resztki rozpuszczonego eteru, a pozostały roztwór utrzymuje się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny ekstrahuje się z niej oleisty produkt eterem. Warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i zateża. Uzyskuje się krystaliczny surowy produkt, który przekrystalizowuje się z mieszaniny benzenu z cykloheksanem, otrzymując czysty 3-amino-4-(o-trójfliuorometylofenylo)-furan o temperaturze topnienia 68–70°C.

Wyjściowy (o-trójfliuorometylofenylo)-acetonitryl utrzymuje się w sposób następujący.

30,1 g alkoholu o-trójfliuorometylobenzylowego [patrz R. Filler i in., J. Org. Chem 25, 733 (1960)] wkrapla się w ciągu 8 godzin do 60 ml chlorku tionylu utrzymywanego w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany roztwór zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a oleistą pozostałość przedestylowuje się także pod zmniejszonym ciśnieniem, stosując pompkę wodną. Uzyskuje się chlorek o-trójfliuorometylobenzylu o temperaturze wrzenia 72–73°C pod ciśnieniem 15 mm Hg.

Miesza się 3,05 g cyjanku sodowego z 15 ml sulfotlenku dwuetylu. Do otrzymanej zawiesiny wkrapla się w ciągu 30 minut 10,4 g chlorku o-trójfliuorometylobenzylu. Wydzielające się ciepło reakcji odbiera się chłodząc mieszaninę w łaźni lodowej tak, aby temperatura nie przekroczyła 35–40°C. Całość chłodzi się przez dalsze pół godziny, po czym ogrzewa na łaźni olejowej o temperatu-

rze 40°C, przy mieszaniu, w ciągu 2 godzin, a następnie utrzymuje w ciągu 16 godzin w temperaturze otoczenia. Do mieszaniny wkrapla się następnie, chłodząc ją lodem i mieszając, 50 ml wody, a powstałą zawiesinę ekstrahuje się trzykrotnie mieszaniną eteru dwuetylowego i naftowego (1:1). Warstwę organiczną przemywa się dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość przedestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, stosując pompkę wodną. Uzyskuje się (o-trójfliuorometylofenylo)-acetonitryl o temperaturze wrzenia 108–110°C pod ciśnieniem 18 mm Hg.

Przykład III. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II otrzymuje się następujące produkty końcowe.

a) z (o-metoksyfenylo)-acetonitrylu (patrz J. N. Chatterjea i in., *J. Indian. Chem. Soc.* **33**, 447 (1965)) otrzymuje się sól sodową oksymu (o-trójfliuorometylofenylo)-glioksylonitrylu, a z niej 3-amino-4-(o-metoksyfenylo)-furazan o temperaturze topnienia 112–114°C.

b) z (3,4,5-trójmetyloksyfenylo)-acetonitrylu [patrz G. P. Schiemenz i in., *Chem. Ber.* **92**, 1336 (1959)] otrzymuje się sól sodową oksymu (3,4,5-trójmetyloksyfenylo)-glioksylonitrylu, a z niej 3-amino-4-(3,4,5-trójmetyloksyfenylo)-furazan o temperaturze topnienia 174–175°C.

c) z (m-trójfliuorometylofenylo)-acetonitrylu [patrz B. E. Rozenkrantz i in., *J. Chem. Eng. Data* **8**, (2), 237 (1963)] otrzymuje się sól sodową oksymu (m-trójfliuorometylofenylo)-glioksylonitrylu, a z niej 3-amino-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-furazan, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny cykloheksanu z benzenem i eteru dwuetylowego z eterem naftowym topnieje w temperaturze 88–89°C (w innej postaci krystalograficznej topnieje on w temperaturze 75–77°C).

d) z (o-fluorofenylo)-acetonitrylu [patrz G. A. Olah i in., *J. Org. Chem.* **22**, 879 (1957)] otrzymuje się sól sodową oksymu (o-fluorofenylo)-glioksylonitrylu, a z niej 3-amino-4-(o-fluorofenylo)-furazan o temperaturze topnienia 114–116°C (po krystalizacji z izopropanolu).

e) z (o-chlorofenylo)-acetonitrylu [patrz J. F. Bunnett i in., *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1691 (1961)] otrzymuje się sól sodową oksymu (o-chlorofenylo)-glioksylonitrylu, a z niej 3-amino-4-(o-chlorofenylo)-furazan o temperaturze topnienia 53–55°C (po krystalizacji z mieszaniny benzenu z cykloheksanem).

Przykład IV. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I otrzymuje się w reakcji soli sodowej (m-trójfliuorometylofenylo)-glioksal-doksymu z hydroksyloaminą 3-amino-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-furazan. Wyjściową sól sodową wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, w reakcji 3-trójfliuorometyloacetofenonu z azotynem butylowym.

Przykład V. Do roztworu 7,8 g bezwodnego węglanu sodowego w 50 ml wody dodaje się 4,0 g

oksymu (o-nitrofenylo)-glioksylonitrylu [patrz R. Perrot, *Compt. rend.* **199**, 585 (1934)]. Do uzyskanego roztworu soli sodowej oksymu (o-nitrofenylo)-glioksylonitrylu dodaje się 3,75 g chlorowodoru hydroksyloaminy i całość ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny. Po oziębieniu mieszaniny, oleisty produkt krzepnie. Krystaliczny osad odsącza się, przemywa wodą, a następnie rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem sodowym, po czym odparowuje się rozpuszczalnik. Suchą pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolu uzyskując 3-amino-4-(o-nitrofenylo)-furazan o temperaturze topnienia 111–112°C.

Przykład VI. 0,5 g 0-benzoiloksymu 2-(p-chlorofenylo)-glioksyoamidoksymu rozpuszcza się w 10 ml nasyconego metanolowego roztworu węglanu potasowego. Otrzymany roztwór utrzymuje się w temperaturze otoczenia w ciągu 30 minut, po czym zataża go, a do pozostałości dodaje wody. Wytrącone kryształy odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 60°C. Surowy produkt przekrystalizowuje się z izopropanolu, uzyskując 3-amino-4-(p-chlorofenylo)-furazan o temperaturze topnienia 137–139°C.

Otrzymany w wyniku filtracji alkaliczny przesącz zakwasza się 2 n kwasem solnym. Uzyskaną zawiesinę ekstrahuje się eterem w celu usunięcia powstałego w procesie benzoesanu metylu. Oddzielną warstwę wodną zobojętnia się wodorowęglanem sodowym i ekstrahuje eterem. Ekstrakt suszy się nad siarczanem sodowym, a następnie zataża. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny benzenu z metanolem, uzyskując — jako uboczny produkt procesu 2-(p-chlorofenylo)-1-aminoglioksym o temperaturze topnienia 167–169°C.

Wyjściowy 0-benzoiloksym 2-(p-chlorofenylo)-glioksyoamidoksymu otrzymuje się w sposób następujący.

Przez roztwór 33 g (p-chlorofenylo)-glioksymu w 250 ml lodowatego kwasu octowego przepuszcza się w ciągu 45 minut 12,9 g chloru. Zachodząca reakcja jest lekko egzotermiczna; mieszaninę chłodzi się w łaźni wodno-lodowej tak, aby temperatura nie przekroczyła 15–25°C. Całość miesza się następnie w ciągu 4 godzin w temperaturze otoczenia, po czym zataża się mętny roztwór do trzeciej części jego pierwotnej objętości i chłodzi do temperatury otoczenia. Wytrącony osad surowego produktu odsącza się i oczyszcza przez ogrzewanie w temperaturze wrzenia w środowisku chloroformu. Uzyskuje się 1-chloro-2-(p-chlorofenylo)-glioksym o temperaturze topnienia 191–193°C.

Mieszaninę 12,0 g 1-chloro-2-(p-chlorofenylo)-glioksymu, 7,45 g chlorku benzoilu i 15 ml bezwodnego benzenu ogrzewa się przy mieszaniu na łaźni o temperaturze 120°C w ciągu 1,5 godziny. Otrzymaną zawiesinę chłodzi się do temperatury otoczenia i sączy. Krystaliczny produkt przemywa się chloroformem i suszy, uzyskując surowy 0'-benzoilo-1-chloro-2-(p-chlorofenylo)-glioksym, o temperaturze topnienia 170–175°C.

Do roztworu 5,5 g wyżej otrzymanego produktu w 500 ml eteru dodaje się, przy intensywnym mie-

szaniu, 6,5 ml 6 n wodnego roztworu amoniaku. Uzyskaną zawiesinę utrzymuje się w temperaturze otoczenia, w ciągu 16 godzin. Mieszaninę chłodzi się następnie w łaźni lodowej, wytrącony krystaliczny osad odsącza się, przemywa go wodą, po czym suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60°C. Otrzymany surowy produkt przekrystalizowuje się dwukrotnie w izopropanolu, uzyskując 0-benzoiloksym (p-chlorofenilo)-glioksyloamidoksymu, o temperaturze topnienia 154—155°C.

Przykład VII. Sporządza się zawiesinę 1 g estru etylowego kwasu 4-(m-trójfliuorometylofenilo)-furanokarbaminowego-3 w roztworze wodorotlenku potasowego w 10 ml wody, w którym związek ten jest częściowo rozpuszczalny. Po ogrzaniu mieszaniny do wrzenia przechodzi ona w klarowny homogeniczny roztwór. Roztwór ten utrzymuje się w temperaturze wrzenia w ciągu 4 godzin, po czym chłodzi się go. Wytrącony produkt ekstrahuje się eterem. Warstwę organiczną przemywa się 2 n roztworem wodorotlenku sodowego, a następnie wodą, suszy i zateża. Uzyskuje się 0,35 g 3-amino-4-(m-trójfliuorometylofenilo)-furanu o temperaturze topnienia 87—89°C. Związek ten jest identyczny z wymienionym w przykładzie IIIC, na co wskazują jednakowe temperatury topnienia mieszanin tych produktów oraz wyniki analiz prowadzonych metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Wyjściowy ester etylowy kwasu 4-(m-trójfliuorometylofenilo)-furanokarbaminowego-3 otrzymuje się w sposób następujący.

Do roztworu 36 g estru etylowego kwasu m-trójfliuorometylo-benzoilooctowego w 232 ml 2 n roztworu wodorotlenku sodowego, chłodzonego w łaźni lodowej, dodaje się 13,8 g chlorowodoru hydroksyloaminy. Po 1,5-godzinym utrzymywaniu w temperaturze otoczenia roztwór zakwasza się ostrożnie stężonym kwasem solnym. Wytrącony produkt ekstrahuje się chlorkiem metylenu; warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy, odsącza i zateża. Surowy produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny benzenu z eterem naftowym, uzyskując czysty (m-trójfliuorometylofenilo)-izoksazolono-3 o temperaturze topnienia 90—92°C.

Do roztworu 11,5 g (m-trójfliuorometylofenilo)-izoksazolono-3 w 31 ml 2 n roztworu wodorotlenku sodowego dodaje się 3,95 g azotynu sodowego. Otrzymany roztwór barwy żółtawej wkrapla się następnie do 105 ml chłodzonego w łaźni lodowej 2 n roztworu kwasu siarkowego. Zawiesinę wytrąconego osadu miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze otoczenia, po czym sączy. Osad przemywa się wodą, suszy, a następnie krystalizuje z mieszaniny benzenu z eterem naftowym. Uzyskuje się 10 g 4-(m-trójfliuorometylofenilo)-izoksazolono-3-oksymu o temperaturze topnienia 125—128°C.

Do 54 ml nasyconego roztworu węglanu sodowego dodaje się 12 g wyżej otrzymanego oksymu. Z początkowo fioletowo zabarwionego roztworu wypada wkrótce osad. Zawiesinę ogrzewa się do temperatury wrzenia, w której przechodzi ona w stan roztworu, i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 3,5 minut. Zanika przy tym fioletowe

zabarwienie roztworu, który przybiera barwę jasnobrązową. Roztwór chłodzi się, a następnie wkrapla w ciągu 30 minut do 150 ml 2 n roztworu kwasu siarkowego utrzymywanego w temperaturze 0—5°C. Wytrącony produkt ekstrahuje się eterem. Warstwę organiczną oddziela się i ekstrahuje nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego. Do warstwy wodnej dodaje się węgla aktywnego, a po jego odsączeniu filtrat zakwasza się ostrożnie stężonym kwasem solnym. Otrzymany olej ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną suszy się, sączy i zateża. Pozostałość przekrystalizowuje się z benzenu, uzyskując 5,1 g kwasu 4-(m-trójfliuorometylofenilo)-furanokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 102—103°C.

Rozpuszcza się 5,5 g kwasu 4-(m-trójfliuorometylofenilo)-furanokarboksylowego-3 w 15 ml chlorku tionylu i dodaje 0,5 ml dwumetyloformamidu. Roztwór ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny, a następnie odparowuje z niego pod zmniejszonym ciśnieniem chlorek tionylu. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w benzenie, sączy i zateża. Uzyskuje się 6,3 g chlorku kwasowego w postaci żółtego oleju, który przerabia się dalej bez jego oczyszczania.

4,8 g chlorku kwasowego otrzymanego w sposób wyżej opisany rozpuszcza się w 10 ml bezwodnego etanolu. Zachodząca reakcja przebiega z wydzielaniem ciepła. Roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny w temperaturze wrzenia, a następnie zateża. Oleistą pozostałość ługuje się dwukrotnie benzenem i zateża w celu usunięcia resztek alkoholu. Uzyskany eter etylowy kwasu 4-(m-trójfliuorometylofenilo)-furanokarboksylowego-3 stosuje się w dalszym procesie, bez jego oczyszczania.

Do roztworu 4,9 g estru otrzymanego w sposób wyżej opisany w 50 ml bezwodnego etanolu dodaje się porcjami 3,42 g wodzianu hydrazyny. Uzyskany roztwór o barwie brązowej miesza się w ciągu 0,5 godziny w temperaturze 0°C, a następnie w ciągu 2 godzin w temperaturze otoczenia. Alkohol odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza w chlorku metylenu. Po dodaniu wody rozdziela się powstałe warstwy, a warstwę organiczną przemywa się wodą. Po wysuszeniu roztworu i odparowaniu rozpuszczalnika uzyskuje się 4,1 g surowego krystalicznego produktu. Po przekrystalizowaniu z chlorku i cykloheksanu uzyskuje się czysty hydrazyd kwasu 4-(m-trójfliuorometylofenilo)-furanokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 109—111°C.

3,5 g hydrazidu otrzymanego w sposób wyżej opisany rozpuszcza się w mieszaninie 45 ml 1 n roztworu kwasu solnego i 25 ml czystego dioksanu. Roztwór ten chłodzi się w łaźni lodowej, a następnie wkrapla do niego w ciągu 15 minut roztwór 0,98 g azotynu sodowego w 3 ml wody. Powstały produkt ma postać oleistą i nie krzepnie nawet po godzinym mieszanym w temperaturze 0—5°C. Otrzymany azydek kwasu 4-(m-trójfliuorometylofenilo)-furanokarboksylowego-3 ekstrahuje się toluenem, po uprzednim rozcieńczeniu mieszaniny niewielką ilością wody. Ekstrakt toluenowy suszy się dokładnie za pomocą chlorku wa-

pniowego i sit molekularnych, po czym filtruje. Do przesącza dodaje się 1,2 ml bezwodnego etanolu i całość ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Zachodząca reakcja przebiega z wydzielaniem azotu. Po upływie 0,5 godziny roztwór chłodzi się i zateża. Pozostałość przekrystalizowuje się z benzenu i cykloheksanu, uzyskując 2,8 g estru etylowego kwasu 4-(m-trójfliuorometylofenylo)-furazanokarbaminowego-3 o temperaturze topnienia 84—86°C.

Przykład VIII. Do roztworu 0,5 g amidu kwasu 4-(m-trójfliuorometylofenylo)-furazanokarboksylowego-3 w 2 ml metanolu dodaje się roztwór 80 ml wodorotlenku sodowego w 2,95 ml 6% roztworu podchlorynu sodowego. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni o temperaturze 78—80°C w ciągu 3 godzin, po czym dodaje do niej roztwór 0,26 g wodorotlenku sodowego w 0,25 ml wody i całość ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia w ciągu 7 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny odparowuje się z niej metanol, a pozostałość ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną suszy się i zateża. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny benzenu z cykloheksanem, uzyskując czysty 3-amino-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-furazan o temperaturze topnienia 87—89°C. Związek ten jest identyczny z wymienionym w przykładzie IIIc.

W analogiczny sposób otrzymuje się 3-amino-4-(o-chlorofenylo)-furazan o temperaturze topnienia 53—55°C. Wyjściowy amid kwasu 4-(m-trójfliuorometylofenylo)-furazanokarboksylowego-3 wytwarza się w sposób następujący:

Przez chłodzony lodem roztwór 1,5 g chlorku kwasu 4-(m-trójfliuorometylofenylo)-furazanokarboksylowego-3 w 30 ml chloroformu przepuszcza się w ciągu 45 minut strumień amoniaku. Po rozcieńczeniu otrzymanej zawiesiny wodą oddziela się warstwę chloroformową, przemywa ją wodą, suszy i zateża. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny chloroformu z cykloheksanem, uzyskując 1,1 g amidu kwasu 4-(m-trójfliuorometylofenylo)-furazanokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 122—124°C.

W sposób analogiczny wytwarza się amid kwasu 4-(o-chlorofenylo)-furazanokarboksylowego-3. Kwas 4-(o-chlorofenylo)-furazanokarboksylowy topnieje w temperaturze 115—117°C.

Przykład IX. Roztwór 0,1 g 3-acetyloamino-4-(o-chlorofenylo)-furazanu w 1 ml 2 n roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Oleisty produkt, który po ochłodzeniu mieszaniny krzepnie, ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy i zateża. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny benzenu z cykloheksanem, uzyskując 3-amino-4-(o-chlorofenylo)-furazan o temperaturze topnienia 55—56°C.

Wyjściowy 3-acetyloamino-4-(o-chlorofenylo)-furazan wytwarza się w sposób następujący:

Ogrzewa się powoli mieszaninę 75 g bromku o-chlorofenacylu i 64 g acetamidu. W temperaturze

łaźni wynoszącej 170°C przez stopioną masę przepuszcza się w ciągu 6 godzin, niewielkim strumieniem amoniak. Mieszaninę wylewa się następnie na 300 g rozdrobnionego lodu, po czym całość ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą i ekstrahuje 1 litrem 1n roztworu kwasu solnego. Wodny ekstrakt odbarwia się węglem aktywnym i alkalizuje stężonym roztworem amoniaku. Wytrącony 2-metylo-4-(5)-(o-chlorofenylo)-imidazol odsącza się, suszy i przekrystalizowuje z mieszaniny octanu etylu z cykloheksanem, uzyskując produkt o temperaturze topnienia 144—145°C.

Do chłodzonego lodem roztworu 4,1 g metalicznego sodu w 95 ml bezwodnego etanolu dodaje się 21,1 g azotynu n-butyłowego i 36 g 2-metylo-4-(o-chlorofenylo)-imidazolu, otrzymany roztwór utrzymuje się w ciągu 2 godzin w temperaturze łaźni lodowej, a następnie w ciągu 5 dni w temperaturze pokojowej. Roztwór poreakcyjny wlewa się do mieszaniny 1 litra wody i 20 ml 2 n roztworu wodorotlenku sodowego, a uzyskaną zawiesinę ekstrahuje się trzykrotnie eterem. Przez odparowanie rozpuszczalnika, z warstwy organicznej odzyskuje się 29 g substancji wyjściowej. Alkaliczną warstwę wodną traktuje się węglem aktywnym, całość sączy się, a przesącz neutralizuje strumieniem dwutlenku węgla. Wytrącony produkt barwy brązowej odsącza się, suszy i oczyszcza przez krótkotrwałe ogrzewanie w temperaturze wrzenia z chlorkiem metylu. Uzyskuje się 6,7 g 2-metylo-4-nitro-5-(o-chlorofenylo)-imidazolu barwy zielonej, który topnieje z rozkładem w temperaturze 115°C.

Sporządza się zawiesinę 2 g pochodnej nitrozowej otrzymanej w sposób wyżej opisany w 15 ml etanolu, do której dodaje się roztwór 1,5 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 6 ml wody. Po 5-minutowym ogrzewaniu mieszaniny na łaźni wodnej w temperaturze 90°C pochodna nitrozowa przechodzi do roztworu. Roztwór, barwy brązowej, zateża się, a następnie ekstrahuje eterem. Warstwa organiczna zawiera 1,6 g surowego produktu. Przez jego wielokrotną krystalizację z metanolu uzyskuje się czysty 3-acetyloamino-4-(o-chlorofenylo)-furazan o temperaturze topnienia 181—184°C.

Przykład X. Zawiesinę 2,8 g 2-(o-chlorobenzoiloksymo)-5-metylo-1-oksa-2,4-diazolu w 65 ml kwasu solnego ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po upływie 0,5 godziny obserwuje się rozpyływanie kryształów w postaci oleistą. Mieszaninę chłodzi się i ekstrahuje eterem. Warstwę organiczną oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Kryształiczną pozostałość przekrystalizowuje się czterokrotnie z benzenu, uzyskując czysty 3-amino-4-(p-chlorofenylo)-furazan o temperaturze topnienia 138—141°C (otrzymany w analogiczny sposób 3-amino-4-(o-chlorofenylo)-furazan topnieje w temperaturze 53—55°C).

Ługi macierzyste zateża się, a pozostałość przekrystalizowuje się wielokrotnie z izopropanolu. Odzyskuje się w ten sposób niewielkie ilości 2-(p-chlorobenzoilo)-5-metylo-1-oksa-2,4-diazolu o temperaturze topnienia 107—109°C.

Stosowaną w procesie substancję wyjściową otrzymuje się w następujący sposób:

Przez roztwór 33 g (p-chlorofenylo)-glioksydu [L. Avogadro, Gazz. chim. ital. 53, 698 (1923)] w 250 ml lodowatego kwasu octowego przepuszcza się w ciągu około 45 minut, przy mieszaniu, chlor, aż do momentu, w którym pochłonięciu ulegnie 12,9 g chloru. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się przy tym lodowatą wodą tak, aby jej temperatura nie przekroczyła 25°C. Roztwór miesza się następnie w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej. Następuje przy tym wypadanie krystalicznego białego produktu. Otrzymaną zawiesinę zateża się do trzeciej części jej pierwotnej objętości, schładza i sączy. Uzyskany 1-(p-chlorofenylo)-2-chloroglikosym, po oczyszczeniu go przez ogrzewanie w temperaturze wrzenia z chloroformem, topnieje w temperaturze 189—191°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się 1-(o-chlorofenylo)-2-chloroglikosym.

Do roztworu 19,4 g 1-(p-chlorofenylo)-2-chloroglikosymu w 600 ml eteru dodaje się 30 ml stężonego roztworu amoniaku. Otrzymaną zawiesinę miesza się w ciągu 1,5 godziny w temperaturze otoczenia. Po oddzieleniu od warstwy wodnej, warstwę organiczną przemywa się wielokrotnie wodą, a następnie zateża. Produkt przekształca się z benzenu i małej ilości metanolu, uzyskując 1-(p-chlorofenylo)-2-amino-glikosym (izomer β), który topnieje z rozkładem w temperaturze 191—193°C.

W podobny sposób otrzymuje się także 1-(o-chlorofenylo)-2-aminoglikosym.

Do roztworu 7,7 g 1-(p-chlorofenylo)-2-aminoglikosymu (izomer β) w 50 ml bezwodnika octowego dodaje się 1 g bezwodnego octanu sodowego i całość pozostawia na 1,5 godziny w temperaturze otoczenia. Oddestylowuje się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60°C bezwodnik octowy, a pozostałość rozpuszcza się w gorącym benzenie. Nierozpuszczalny octan sodowy odsącza się, a z przesączu, przez jego ochłodzenie i dodanie cykloheksanu — wytrąca się dwuocetan 1-(p-chlorofenylo)-2-aminoglikosymu (izomer β). Uzyskuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 141—143°C.

W podobny sposób otrzymuje się także dwuocetan 1-(o-chlorofenylo)-2-aminoglikosymu (izomer β).

Sporządza się zawiesinę 8,5 g dwuocetanu otrzymanego w sposób wyżej opisany w 100 ml 20% roztworu wodorotlenku sodowego, który następnie ogrzewa się na łaźni wodnej, przy mieszaniu, do temperatury 80°C. Otrzymany roztwór schładza się i zakwasza stężonym kwasem solnym. Wytrącone kryształy odsącza się, przeżywa wodą i przekształca z acetonu i metanolu uzyskując czysty 3-(p-chlorobenzoiloksym)-5-metylo-1-oksa-2,4-diazol o temperaturze topnienia 185—190°C. Kwaśny przesącz zobojętnia się wodorowęglanem sodowym. Przez filtrację odzyskać można niewielkie ilości 1-(p-chlorofenylo)-2-aminoglikosymu (β -izomer).

W analogiczny sposób wytwarzać można także 3-(o-chlorobenzoiloksym)-5-metylo-1-oksa-2,4-diazol.

Przykład XI. Do roztworu 0,25 g 4-(p-chlorofenylo)-3-formyloaminofurazanu w 7 ml etanolu dodaje się 0,5 ml stężonego kwasu solnego. Całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, a następnie odparowuje do sucha. Do pozostałości dodaje się wody, osad odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 50°C. Uzyskuje się 3-amino-4-(p-chlorofenylo)-furazan o temperaturze topnienia 138—140°C.

Wyjściowy 4-(p-chlorofenylo)-3-formyloaminofurazan wytwarza się w sposób następujący.

Do roztworu 1,35 g metalicznego sodu w 30 ml bezwodnego alkoholu dodaje się kolejno 6,68 g azotynu butylowego i 10,5 g 4 (lub 5)-(p-chlorofenylo)-imidazolu [J. O. Norrio, R. L. Mac Kee, J. A. C. S. 77, 1056 (1955)]. Uzyskany roztwór barwy czerwono-brunatnej utrzymuje się w temperaturze otoczenia w ciągu 5 dni, a następnie wlewa do 10 ml 2 n roztworu wodorotlenku sodowego w 450 ml wody. Mieszaninę o ciemnobrunatnym zabarwieniu ekstrahuje się eterem. Warstwę organiczną przeżywa się wodą. Obie warstwy wodne łączy się i zobojętnia je, przy mieszaniu, silnym strumieniem dwutlenku węgla. Wytrącony osad barwy zielonej odsącza się, przeżywa wodą, a następnie — w celu oczyszczenia — ogrzewa w temperaturze wrzenia, w ciągu 2—3 minut, z 20 ml etanolu. Po ochłodzeniu odsącza się zielono zabarwione kryształy 4-(p-chlorofenylo)-5-nitroimidazolu, topniejącego z rozkładem w temperaturze 205°C.

Z warstwy eterowej z procesu ekstrakcji, po jej wysuszeniu, zateżeniu i przekształcaniu pozostałości z wody odzyskuje się substancję wyjściową.

Do zawiesiny 0,5 g 4-(p-chlorofenylo)-5-nitroimidazolu w 3 ml etanolu dodaje się roztwór 0,3 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 2 ml wody. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej, przy mieszaniu, do temperatury 75—80°C. Pochodna nitrozowa przechodzi przy tym do roztworu zmieniając zabarwienie z zielonej na brązowo-fioletowe. Po upływie 2—3 minut mieszanina stanowi jednorodny roztwór. Roztwór ten chłodzi się, odparowuje z niego alkohol, a do pozostałości dodaje wody i eteru. Warstwę eterową przeżywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odbarwia węglem aktywnym. Po odsączeniu węgla przesącz zateża się. Uzyskane bezbarwne kryształy przekształca się z mieszaniny acetonu z izopropanolem, uzyskując 4-(p-chlorofenylo)-3-formyloaminofurazan o temperaturze topnienia 178—181°C.

Przykład XII. Do zawiesiny 0,5 g 4-(p-chlorofenylo)-5-nitroimidazolu w 4 ml etanolu dodaje się roztwór 0,3 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 2 ml wody. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej do temperatury 75—80°C. Pochodna nitrozowa przechodzi przy tym do roztworu, który przybiera barwę brązowo-fioletową. Do roztworu tego dodaje się 0,3 ml stężonego kwasu solnego i całość utrzymuje w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny. Barwa roztworu staje się mniej intensywna. Roztwór chłodzi się, odparowuje z niego alkohol, a do pozostałości do-

daje wody i eteru. Warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odbarwia węglem aktywnym. Po odsączeniu węgla przesącz zateża się. Pozostały krystaliczny produkt przekrystalizowuje się z izopropanolu, uzyskując 3-amino-4-(p-chlorofenilo)-furan o temperaturze topnienia 138–140°C.

W sposób analogiczny otrzymuje się z 4-(o-chlorofenilo)-5-nitroizomidazolu 3-amino-4-(o-chlorofenilo)-furan o temperaturze topnienia 137–139°C.

Przykład XIII. Do roztworu 615 mg (3 milimole) 3-amino-4-(o-chlorofenilo)-furoksanu w 50 ml lodowatego kwasu octowego dodaje się 4,5 ml roztworu SnCl_2 w mieszaninie kwasu octowego i solnego [sporządzonego według Ber. 50, 1593, (1917)]. Roztwór ten pozostawia się na 48 godzin w temperaturze 20°C, a następnie zateża. Do pozostałości dodaje się 5 n roztworu wodorotlenku sodowego i całość ekstrahuje dwukrotnie eterem. Warstwę eterową suszy się nad węglanem potasowym i zateża. Pozostałość stanowi 3-amino-4-(o-chlorofenilo)-furan o temperaturze topnienia 53–55°C. Zgodnie z wynikami analizy prowadzonej metodą chromatografii cienkowarstwowej oraz analizy widma w podczerwieni, ultrafiolecie i widma jądrowego rezonansu magnetycznego związek ten jest identyczny z produktem wymienionym w przykładzie III e.

Wyjściowy 3-amino-4-(o-chlorofenilo)-furoksan wytwarza się w sposób następujący.

Do chłodzonego lodem, mieszanego roztworu 28,7 g azotynu butylowego w 260 ml 1 n etanolowego roztworu etanolu sodowego dodaje się porcjami 38,6 (0,25 mola) (o-chlorofenilo)-acetonitrylu [patrz J. F. Bunnett i in. J. Am. Chem. Soc. 80, 1691 (1961)]. Temperatura mieszaniny wzrasta przy tym do 40°C. Po 1-godzinym mieszanym w temperaturze 20°C całość filtruje się, a przesącz odparowuje się do sucha. Osad z procesu filtracji i pozostałość podestylacyjną łączy się i rozpuszcza w 200 ml mieszaniny lodowatej wody. Uzyskany roztwór przemywa się eterem. Warstwę wodną zakwasza się następnie 2 n roztworem kwasu solnego. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z chloroformu i eteru uzyskuje się z 80% wydajnością oksym (o-chlorofenilo)-glioksylonitrylu o temperaturze topnienia 124°C.

Mieszaninę 1,8 g (10 milimoli) oksymu (o-chlorofenilo)-glioksylonitrylu otrzymanego w sposób wyżej opisany, 3,5 g (50 milimoli) chlorowodoru hydroksyloaminy, 4,2 g wodorowęglanu sodowego, 50 ml wody i 20 ml metanolu ogrzewa się w temperaturze 60°C, przy mieszanym, w ciągu 4 godzin. Roztwór zateża się następnie, a pozostałość ekstrahuje dwukrotnie 100 ml porcjami eteru. Ekstrakt eterowy suszy się nad siarczanem magnezowym, a następnie przesącz zateża. Z pozostałości, po jej przekrystalizowaniu z 50 ml chloroformu, uzyskuje się 1,7 g (wydajność 80%) 1-amino-2-(o-chlorofenilo)-glioksymu (izomer α) o temperaturze topnienia 150°C. Wyniki analizy prowadzonej metodą chromatografii cienkowarstwowej i analizy widma ją-

drowego rezonansu magnetycznego wskazują, że produkt zawiera 5% izomeru β .

Do roztworu 5,1 ml (16 g) bromu w 2 litrach mieszaniny lodu z wodą dodaje się w ciągu 15 minut, przy silnym mieszanym, roztwór 21,4 g (0,1 mola) 1-amino-2-(o-chlorofenilo)-glioksymu (izomer α) w 214 ml 2 n roztworu kwasu siarkowego zmieszanego z 200 g lodu. Wytrącony osad barwy jasno-żółtej odsącza się i przemywa wodą, a następnie rozpuszcza w mieszaninie 100 ml eteru i 150 ml octanu etylu. Roztwór przemywa się 50 ml wody i po wysuszeniu nad siarczanem magnezowym zateża. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny benzenu z cykloheksanem, uzyskując z 70% wydajnością 3-amino-4-(o-chlorofenilo)-furoksan o temperaturze topnienia 116°C.

Przykład XIV. Roztwór 715 mg (3 milimole) 3-amino-4-(m-trójfliuorometylofenilo)-furoksanu w 30 ml mieszaniny lodowatego kwasu octowego i dioksanu (1:1) miesza się z 650 mg (10 milimoli) pyłu cynkowego w temperaturze 20°C, w ciągu 18 godzin. Następnie całość sączy się, osad przemywa dioksanem, a przesącz zateża. Pozostałość przekrystalizowuje się z benzenu uzyskując z 65% wydajnością 3-amino-4-(m-trójfliuorometylofenilo)-furan o temperaturze topnienia 87–89°C. Zgodnie z wynikami analizy prowadzonej metodą chromatografii cienkowarstwowej oraz analizy widma w podczerwieni, ultrafiolecie i widma jądrowego rezonansu magnetycznego związek ten jest identyczny z produktem wymienionym w przykładzie III c.

Wyjściowy 3-amino-4-(m-trójfliuorometylofenilo)-furoksan wytwarza się w sposób następujący.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XIII z (m-trójfliuorometylofenilo)-acetonitrylu (patrz B. E. Rosenkrantz i in. J. Chem. Eng. Data 8 (2), 237–8 (1963)) otrzymuje się oksym (m-trójfliuorometylofenilo)-glioksylonitrylu o temperaturze topnienia 80°C.

Z oksymu (m-trójfliuorometylofenilo)-glioksylonitrylu wytwarza się w sposób analogiczny od opisanego w przykładzie XIII 1-amino-2-(m-trójfliuorometylofenilo)-glioksym o temperaturze topnienia 131°C z wydajnością wynoszącą 45%.

Do roztworu 12,35 g (50 milimoli) 1-amino-2-(m-trójfliuorometylofenilo)-glioksymu w 1100 ml 24% wodnego roztworu amoniaku dodaje się w ciągu 10 minut w temperaturze 5°C, przy mieszanym, roztwór 33 g (0,1 mola) żelazicyjanku potasowego w 250 ml wody. Wytrącony biały osad odsącza się i rozpuszcza się w 300 ml eteru. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i następnie zateża. Pozostałość przekrystalizowuje się z czterochloru węgla uzyskując z 60% wydajnością 3-amino-4-(m-trójfliuorometylofenilo)-furoksan o temperaturze topnienia 85°C. Związek ten, po stopieniu lub 2-godzinym ogrzewaniu jego roztworu w toluenie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, albo też po 2-godzinym naświetlaniu go w roztworze w dioksanie promieniami ultrafioletowymi w temperaturze 10°C przechodzi ilościowo w izometryczny 4-amino-3-(m-trójfliuorometylofenilo)-furoksan o temperaturze topnienia 150°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych furazanu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom chlorowca, grupę nitrową, trójfluorometylową lub niższą grupę alkoksylową albo tioalkilową, R_2 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową albo alkoksylową, R_3 oznacza wodór lub niższą grupę alkoksylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w postaci soli metalu alkalicznego lub związek o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w postaci soli metalu alkalicznego, poddaje się reakcji z dwoma równoważnikami molowymi hydroksyloaminy.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a X_1 , X_2 i X_3 oznaczają wodór albo resztę acylową kwasu organicznego, a zwłaszcza kwasu karboksylowego, poddaje się cyklizacji i ewentualnie równoczesnej hydrolizie.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a X_3'

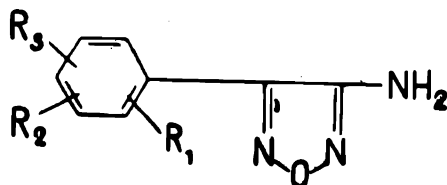
oznacza resztę acylową kwasu organicznego, a zwłaszcza kwasu karboksylowego lub rodnik wywodzący się z jednofunkcyjnych pochodnych kwasu węglowego, poddaje się hydrolizie.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek nitrozowy o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R_4 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, poddaje się reakcji z chlorowodorkiem hydroksyloaminy.

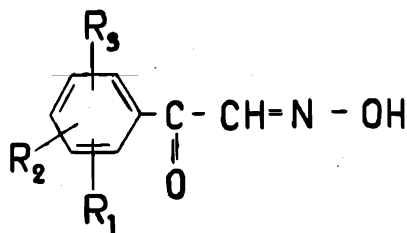
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 7, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R_5 oznacza niższą grupę alkilową, ogrzewa się w temperaturze wrzenia, w obecności mocnego kwasu nieorganicznego.

6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 9, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się w znany sposób degradacji Hofmanna.

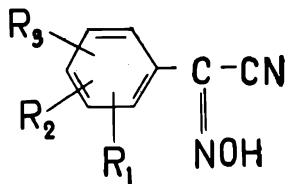
7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 10a lub wzorze 10b, w których to wzorach R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się w znany sposób redukcji.



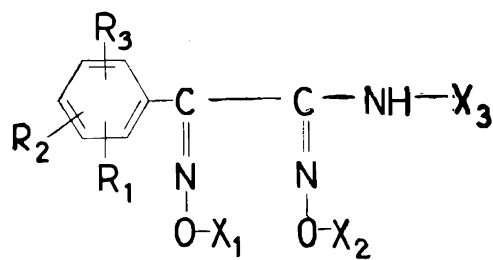
Wzór 1



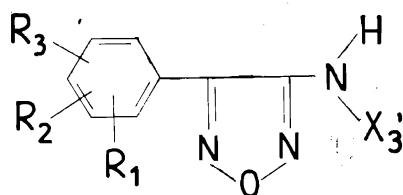
Wzór 2



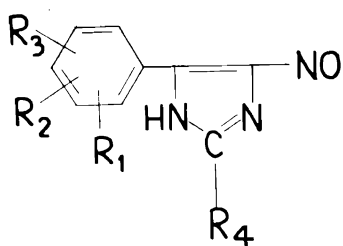
Wzór 3



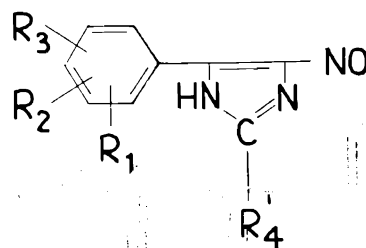
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 6a

