

(19)



(10) **LT 3463 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3463**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 311/36,
A61K 31/35**

(21) Paraiškos numeris: **IP779**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 07 13**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 10 25**

(60) SU duomenys: **SU 5010742, 1991 12 05**

(31,32,33) Prioritetas: **PCT/HU 90/00023, 1990 04 06,**

(72) Išradėjas:

**Tamas Kallay, HU
Gyorgy Lanyi, HU
Laszlo Ledniczky, HU
Lajos Imrei, HU
Gyorgy Hoffmann, HU
Maria Sziladi, HU
Eva Somfai, HU
Tibor Montay, HU**

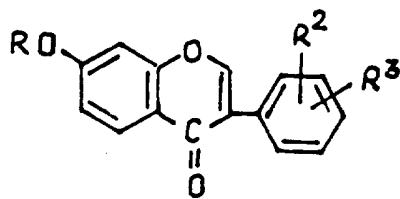
(73) Patent savininkas:
**CHINOIN GYOGYSZER-ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT, To utca 1-5, H-1045
Budapest IV, HU**

(74) Patentinis patikėtinis:
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metilda", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Grynų izoflavono darinių gavimo būdas

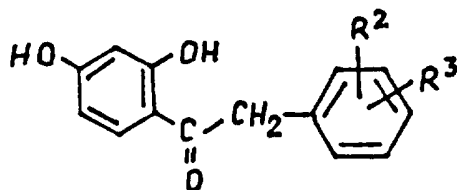
(57) Referatas:

Išradimas priskiriamas grynų izoflavono darinių, kurių bendra formulė (I):



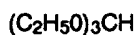
(I)

kurioje R yra vandenilis arba izopropilas,
R² ir R³ yra vandenilis arba C₁₋₂-alkoksigrupė, gavimo būdai, veikiant rezorcinolio darinį, kurio bendra formulė (III):



(III)

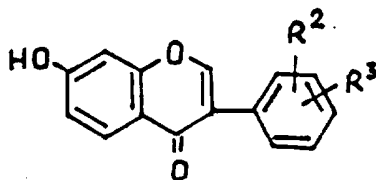
kurioje R² ir R³ turi aukščiau nurodytas reikšmes, etil-ortoformiatu, kurio formulė (IV):



(IV)

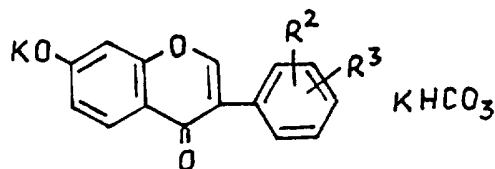
dalyvaujant bazei, ir, esant reikalui, alkilinant gautą produktą.

Šis būdas realizuojamas, atliekant junginių, kurių bendra formulė (III) ir (IV), kurioje R² ir R³ turi aukščiau nurodytas reikšmes, ciklinimą 70-100°C temperatūroje, esant organiniam tirpikliui, geriausia dimetilformamidui ir/arba izopropanoliui, kurio kiekis sudaro 0,3-2 kartus tūrio, skaičiuojant pagal rezorcinolio darinį tūrį, ir/arba esant (IV) formulės esterio pertekliui taip, kad susidarytų produkto, kurio bendra formulė (VII):



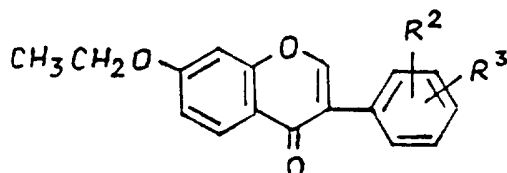
(VII)

kurioje R² ir R³ turi aukščiau nurodytas reikšmes, 20-70%-nis (pagal svorį) (persotintas) tirpalas ir dėl to produktas, kurio formulė (VII), kurioje R² ir R³ turi aukščiau nurodytas reikšmes, visą laiką kristalinasi iš mišinio, ir (VII) bendros formulės produktas filtruojamas, atšaldžius reakcijos mišinį, ir/arba pridedama į reakcijos mišinį poliarinio arba nepoliarinio tirpiklio ir tokiu būdu selektyviai ištirpinamas pašalinis produktas, o (VII) bendros formulės, kur R² ir R³ turi aukščiau nurodytas reikšmes, produktas nufiltruojamas, ir/arba į reakcijos mišinį pridedama beveik ekvivalentinis kiekis kalio karbonato ir išskiriama kristalinė dviguba druska, kurios bendra formulė (V):



(V)

kurioje R² ir R³ turi aukščiau nurodytas reikšmes, po to produktai, kurių bendra formulė (V) arba (VII) veikiami izopropilhalogenidu ir, esant reikalui, išskiriamas grynas produktas, kuriame yra daugiausia 0,5 svorio % užteršiančio junginio, kurio formulė (VI):



(VI)

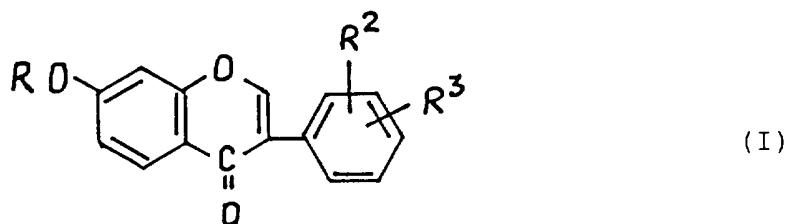
Šis išradimas priskiriamas patobulintam labai gryną izoflavono darinių, tinkamų gaminti farmacinėms kompozicijoms, būtent gaminti impriflavonui (Osteochin R), kuris yra įprastas 7-izopropoksi-izoflavono, taikomo osteoporozės gydymui (HU-PS 162 377), pavadinimas, gavimo būdui.

Šiame aprašyme pakaitai yra tokie:

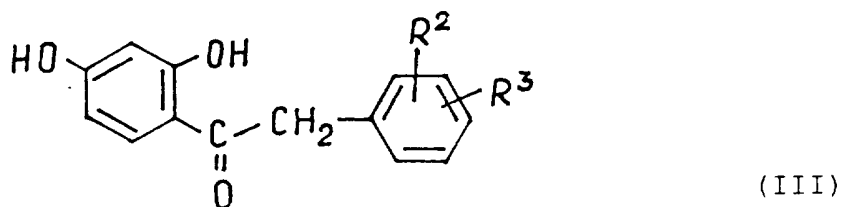
- 10 R yra vandenilis arba izopropilas;
 R² ir R³ yra vandenilis arba C₁₋₂-alkoksigrupė.

Pagal išradimą gryni izoflavono dariniai, kurių bendra formulė (I):

15



gali būti gaunami, reaguojant rezorcinolio dariniams, kurių bendra formulė (III):



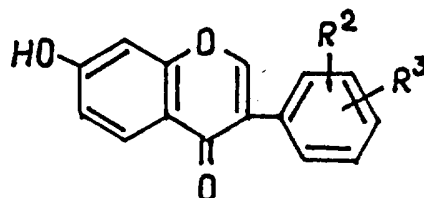
20

su etil-ortoformiatu



dalyvaujant bazei, ir, esant reikalui, alkilinant gautus produktus; junginiai, kurių bendra formulė (III), ir (IV) ciklinami, esant organiniam tirpikliui, geriausia dimetilformamidui ir/arba izopropanoliui, ir/arba esant 0,3-2 kartų tūriui, skaičiuojant pagal rezorcinolio darinį, kurio formulė (III), ir/arba, esant (IV) formulės esterio pertekliui, 70-100°C temperatūroje; reakcijos mišinys tampa persotintas (20-70% pagal svorį) (VII) bendros formulės

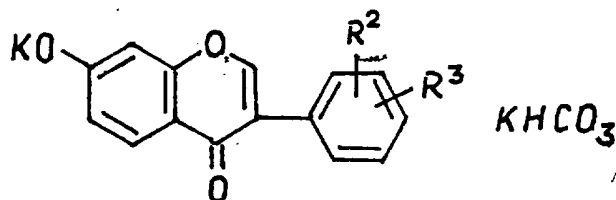
10



(VII)

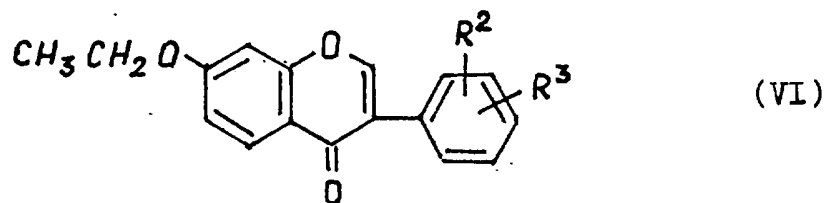
junginio atžvilgiu, todėl reakcijos eigoje produktas, kurio formulė (VII), nepertraukiamai krenta iš reakcijos mišinio. Atšaldžius reakcijos mišinį, produktas, kurio bendra formulė (VII), filtruojamas, nepridėjus tirpiklio, arba pridėjus tirpiklio; arba pridėjama beveik ekvivalentinis kiekis bevandenio kalio karbonato ir išsikristalinusi dviguba druska, kurios formulė (V):

20



(V)

atskiriama, o užteršiančios priemaišos, kurių bendra formulė (VI):



lieka tirpale; junginiai sekeltvyviai tirpinami, ir produktas, kurio bendra formulė (V) arba (VI), veikiamas izopropilhalogenidu ir, esant reikalui, išskiriamas grynas produktas, kuriame yra iki 0,5 % pagal svorį priemaišų, kurių bendra formulė (VI).

Yra žinoma, kad atitinkami pakeisti 7-hidroksiizoflavono dariniai yra tinkami tarpiniai junginiai, sintetinant 7-alkoksiizoflavonus, kurie yra efektyvios vaistinės medžiagos žmonių ir veterinarinėje terapijoje. Taigi, pageidautina gauti 7-hidroksiizoflavono darinius, kurių bendra formulė (VII), tokio grynumo laipsnio, kad šie junginiai būtų tinkami gaminti 7-alkilintiems galutiniams atitinkamo grynumo produktams, t.y. svarbu sumažinti užteršiančių (VI) formulės junginių susidarymą.

7-hidroksidariniai, kurių bendra formulė (VII), gali būti gaunami pramonėje, ciklinant rezorcinolio darinį, kurio bendra formulė (III), ir ortoskruzdžių rūgšties esterį, kurio formulė (IV). Aukščiau minėto tipo sintezei atlikti yra žinomi šie metodai:

Virinant piridino-piperidino mišinys 1 valandą (CA. 56, 2408), išeiga 80%, su 70% perchloro rūgštimi arba POCl₃, dimetilformamide (Zsurn. Chem. Khim. 1970, 40/2459; CA 75. 201219), išeiga 33 %, naudojant HCl kaip katalizatorių (CA.83, 193010), išeiga 70%. Analogiško būdo atveju mišinys virinamas 8 valandas piridino-piperidino mišinyje ir, išeinant iš 2-hidroksifenilbenzilketono,

gaunamas nepakeistas izoflavonas, kurio išeiga yra 60% (US-PS 3 340 276).

5 Minėti ciklizacijos procesai atliekami 110-150°C temperatūroje, esant tirpiklių mišiniui, verdančiam didesnėje negu 100°C temperatūroje (piridino homologai, dimetilformamidas ir t.t.) ir antriniam aminui (piperidinas, morfolinas, pirolidinas), geriausia mišinio virimo temperatūroje. Kai kuriais atvejais susidaręs
10 alkoholis nudistiliuojamas reakcijos eigoje, tikriausiai dėl to, kad būtų pagerintas produkto susidarymas, arba dėl to, kad padidėtų virimo temperatūra.

Pakartojant minėtus procesus, mes nustatėme, kad susidaro nemažas kiekis artimo 7-hidroksiizoflavono dariniams, kurių bendra formulė (VII), 7-etoksiizoflavono darinio (kai kuriais atvejais 2-10 svorio %, pagal aukšto slėgio skystinės chromatografijos (ASSCh) duomenis), kurio bendra formulė (VI), šalia kitų pašalinių produktų. Mažinant etil-ortoformiato molinį perteklių, jo išeiga žymiai sumažėja, bet etoksiizoflavono priemaišos susidarymo visiškai išvengti neišmanoma. Šiuo būdu gautas 7-hidroksiizoflavono darinys, kurio bendra formulė (VII), gali būti išvalytas tik panaudojant
20 brangiai kainuojantį metodą, kuriame taikomas daugkartinis apdirbimas tirpikliu.

Mes nustatėme, kad skirtingai nuo literatūroje aprašytos reakcijos, ciklizacija, atliekama vidutinėse sąlygose, gali būti įvykdyta taip, kad susidaręs 7-hidroksiizoflavono, kurio bendra formulė (VII), pradeda kristalintis iš reakcijos mišinio tik ką prasidėjus reakcijai.

35 Gryni 7-hidroksiizoflavono dariniai, kurių bendra formulė (VII), išskirti iš reakcijos mišinio, turi tokį nedidelį kiekį bendros formulės (VI) priemaišų (apie

0,1-0,5 svorio %, pagal ASSCh duomenis) ir kitų pašalinių produktų, kad juos norint galima pašalinti vienoje valymo stadijoje.

- 5 Be to, mes nustatėme, kad bendros (VI) formulės užterianti priemaiša gali būti pašalinta iš produkto, panaudojant naujos dvigubos kalio druskos susidarymą.

10 Atliekant ciklizacijos reakciją, geriausia ją vykdyti 80-90°C temperatūroje, šildant 6-10 valandų. Be to, geriausia palikti ciklizacijos procese susidariusį etanolį. Dar geriau ciklizacijai atlikti panaudoti bazinį katalizatorių, tokį kaip antrinis aminas, geriausia morfoliną, piperidiną arba pirolidiną.

15 Mes nustatėme, kad atliekant ciklizacijos reakciją, tinkamiausia veikti ketoną, kurio bendra formulė (III), 20%-niu moliniu pertekliumi ortoskruzdžių rūgšties esterio, kai tirpiklio kiekis sudaro 0,3-2 kartus ir yra 20 molinių % antrinio amino, 80-90°C temperatūroje. Po 30-60 minučių iš reakcijos mišinio pradeda kristalintis 7-hidroksiizoflavonas, kurio bendra formulė (VII). Reakcija vyksta tol, kol pilnai sureaguoja pradinis ketonas, kurio bendra formulė (III). Išeiga yra didesnė negu 90%, o gautas produktas turi (VI) bendros formulės priemaišų mažiau, negu 0,1-0,5 svorio %, pagal ASSCh duomenis.

30 Dviguba druska, kurios formulė (V), susidaro iš reakcijos mišinio, panaudojant nepoliarinį tirpiklį, geriausia tolueną, veikiant bevandeniu kalio karbonatu 40-80°C, geriausia 60°C temperatūroje. Tolesnis valymas ir atskyrimas atliekamas, išskiriant dvigubą druską. Dviguba druska gali būti tiesiogiai alkilinta alkilhalogenidu, nenaudojant rūgštis surišančio reagento, 35 tinkamame tirpiklyje, tokiaime kaip dimetilformamidas

arba ketonas. Taip gali būti gauti gryni 7-izopropoksiizoflavono dariniai.

5 Paskutinis būdo pagal šį išradimą etapas yra, esant reikalui, gryno 7-hidroksiizoflavono alkilinimas. Geriausia alkilinimą atlikti alkilbromidu, esant kalio karbonatui, kaip rūgštis surišančiam reagentui, acetone arba dimetilforamide. Esant tinkamoms sąlygoms, gautas ciklizacijos produktas turi mažiau negu 0,1 svorio %
10 7-etoksiizoflavono, ir šis produktas gali būti naudojamas farmacinėms kompozicijoms gauti.

Kiti būdo pagal šį išradimą privalumai yra:

- 15 - tai, kad pagal šį būdą gaunamos išeigos yra 10% didesnės, negu naudojant literatūroje aprašytą būdą;
- gali būti gaunami labai gryni cheminiai junginiai, kurie pagal savo kokybę yra tinkami taikymui farmacijoje.

20 Kitos išradimo detalės iliustruojamos toliau duodamais pavyzdžiais.

1 pavyzdys

25 62,5 g (0,274 molio) 2,4-dihidroksifenilbenzilketono, 105 ml izopropanolio, 5 ml morfolino ir 49,7 g (0,33 molio) etilortoformiato maišoma 7 valandas 80-90°C temperatūroje. Per pirmą reakcijos eigos pusvalandį pradeda išsiskirti kristalai. Pasibaigus reakcijai, išsikristalinusi suspensija atšaldoma iki -5°C ir filtruojama.
30 Išdžiovinus gaunama 59,1 g 7-hidroksiizoflavono.

Išeiga: 90,6 %.

35 Aktyvaus ingrediento kiekis, pagal spektrinius duomenis, yra 98 %.

7-etoksiizoflavono priemaišų kiekis, pagal ASSCh duomenis, yra 0,2-0,4 svorio %.

2 pavyzdys

5

Reakcija atliekama pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką. Kai reakcija pasibaigia, iš kristalinės suspensijos nudistiliuojama 50 ml tirpiklio ir maišant pridedama 160 ml metanolio. Mišinys maišomas 20 minučių 58-60°C temperatūroje, po to kristalinamas -5 °C temperatūroje. Iškritusi medžiaga filtruojama ir džiovinama. Gaunama 58,8 g 7-hidroksiizoflavono.

10

Išeiga: 90,1 %.

15

Aktyvaus ingrediento kiekis, pagal spektrinius duomenis, yra didesnis negu 98 %.

20

7-etoksiizoflavono priemaišų kiekis, pagal ASSCh duomenis, yra 0,2-0,3 svorio %.

3 pavyzdys

25

Iš reakcijos mišinio, gauto 1 pavyzdyje, nudistiliuojama 90 ml tirpiklio, po to pridedama 37,8 g (0,274 molio) bevandenio kalio karbonato ir 200 ml tolueno, ir reakcijos mišinys maišomas 30 minučių 60-65°C temperatūroje, po to maišoma 0 - -5°C temperatūroje 2 valandas. Dviguba druska, kurioje yra 7-hidroksiizoflavon-kalio druska ir kalio hidrokarbonatas, nufiltruojama ir išdžiovinama. Gaunama 98,5 g dvigubos druskos.

30

Išeiga: 95 %.

35

Analizė: $C_{15}H_9O_4 \cdot KHCO_3$ Molekulinė masė: 376

	Išskaičiuota	Rasta
C %	51,06	51,9
H %	2,66	2,76
K %	20,7	21,8

BMR (Bruker WP-80 spektrometras, tirpiklis - DMSO-d₆, vidinis standartas - TMS):

5

¹ H	"dviguba druska"	7-hidroksiizoflavonas
5 C-H	7,50 m.d. (d) ³ J = 9Hz	8,00 m.d. (d) ³ J = 9 Hz
6 C-H	6,13 m.d. (dd)	6,90 m.d. (dd)
8 C-H	5,77 m.d. (d) ⁴ J = 2 Hz	6,87 m.d. (d) ⁴ J = 2 Hz
¹³ C		
7C	174,93 m.d.	156,82 m..d

Gauta dviguba druska tirpinama 3 kartus didesniame metanolio ir vandens kiekyje 50-60°C temperatūroje. Tirpalas nuskaidrinamas ir filtruojamas. Filtrato pH nustatomas lygus 1, panaudojant praskiestą (1:1) druskos rūgšties tirpalą, nusėdusi medžiaga filtruojama, plaunama iki neutralios reakcijos ir džiovinama. Gaunama 58,7 g 7-hidroksiizoflavono. Produkte pagal spektrinius duomenis yra 98 svorio % grynos medžiagos. 7-etoksiizoflavono kiekis, pagal ASSCh duomenis, yra 0,1 svorio %.

Išeiga: 90%.

20 **4 pavyzdys**

50 g (0,219 molio) 2,4-dihidroksifenilbenzilketono, 20 ml dimetilformamido, 2,6 ml morfolino ir 39,06 g (0,26 molio) etilortoformiato mišinys maišomas 7 valandas 80-90°C temperatūroje. Po 25 minučių pradeda kristi kristalai. Pasibaigus reakcijai, išsikristalinusi suspensija praskiedžiama 120 ml chloroformo ir kris-

talinama 0°C temperatūroje 2 valandas. Produktas nufiltruojamas, plaunamas du kartus po 45 ml chloroformo ir džiovinamas. Gaunama 47,9 g 7-hidroksiizoflavono.

5

Išeiga: 91,9 %.

7-etoksiizoflavono priemaišų kiekis, pagal ASSCh duomenis, yra 0,1-0,3 svorio %.

10

5 pavyzdys

25 g (0,1096 molio) 2,4-dihidroksifenilbenzilketono, 12,5 ml dimetilformamido, 2 ml piperidino ir 19,7 g (0,33 molio) etil-ortoformiato mišinys maišomas 16 valandų 80-90°C temperatūroje ir praskiedžiamas 65 ml chloroformo. Iškritusi medžiaga atskiriama ir virinama su chloroformo ir metanolio (8:1) mišiniu, po to filtruojama ir džiovinama. Gaunama 23,5 g 7-hidroksiizoflavono.

20

Išeiga: 90%.

Produkto kiekis, pagal spektrinius duomenis, yra 98,5 svorio %.

25

7-etoksiizoflavono kiekis: 0,2-0,4 svorio % (ASSCh).

6 pavyzdys

30

20 g (0,0877 molio) 2,4-dihidroksifenilbenzilketono, 20,7 g (0,14 molio) etil-ortoformiato ir 1 ml morfolino mišinys maišomas karšto vandens vonioje. Pašildžius 25 minutes, prasideda kristalizacija. Reakcijos metu mišinio temperatūra krenta nuo 96°C iki 87°C. Pamaišius 5 valandas, reakcijos mišinys praskiedžiamas 48 ml chlo-

35

roformo, po to apdorojamas pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 18,9 g 7-hidroksiizoflavono.

Išeiga: 90,6 %.

5

Produkto kiekis, pagal spektrinius duomenis, yra 99 svorio %; 7-etoksiizoflavono kiekis: 0,1-0,2 svorio % (ASSCh).

7 pavyzdys

10

Mišinys, kuriame yra 100 kg (438,5 molio) 2,4-dihidroksifenilbenzilketono, 38 kg dimetilformamido, 5,2 kg morfolino ir 75 kg (506 moliai) etil-ortoformiato, maišomas 80-90°C temperatūroje; po valandos prasideda kristalizacija. Išlaikius 7 valandas 60°C temperatūroje, į suspensiją pridedama 360 kg chloroformo. Atšaldžius, kristalinė medžiaga centrifuguojama, perplaunama chloroformu, filtruojama ir džiovinama. Gaunama 94,5 kg 7-hidroksiizoflavono; 7-etoksiizoflavono kiekis yra 0,1 svorio %, išeiga: 90,5 %.

15
20

8 pavyzdys

98,5 g dvigubos druskos suspenduojama 100 ml dimetilformamido, pridedama 44 g (0,36 molio) izopropilbromido ir reakcijos mišinys maišomas 75-80°C temperatūroje 2 valandas, po to išpilamas į 250 ml vandens. Iškritusi medžiaga filtruojama, plaunama vandeniu iki neutralios reakcijos ir džiovinama 60°C temperatūroje. Gaunama 66 g 7-izopropoksiizoflavono; aktyvaus ingrediento kiekis: 99,5 %; džiovinimo nuostoliai sudaro 0,1 %; 7-etoksiizoflavono kiekis: 0,1 %.

25
30

Išeiga: 86,1 %, skaičiuojant pagal 2,4-dihidroksifenilbenzilketoną.

35

9 pavyzdys

14,4 g (0,05 molio) 2,4-dihidroksifenil-(3',4'-dimetoksibenzil)ketono veikiama 10,5 g (0,07 molio) etil-ortoformiato 10 ml dimetilformamido, esant 1 ml morfolino. Reakcijos mišinys išlaikomas 80-85°C temperatūroje, ir antros valandos bėgyje iškrenta kieta medžiaga. Po 6 valandų į mišinį pridedama 100 ml chloroformo, iškritusi medžiaga nufiltruojama ir džiovinama. Gaunamas 7-hidroksi-3',4'-dimetoksiizoflavonas.

Lyd. temp.: 259-262°C.

Perkristalinus iš dimetilformamido, produktas lydosi 263-264°C temperatūroje.

Analizė $C_{17}H_{14}O_5$ Molekulinė masė: 298

Išskaičiuota: C % = 68,46 % H % = 4,69 %

Rasta: C % = 68,30% H % = 4,72 %.

Produktas identifikuotas BMR spektroskopijos metodu.

Plonasluoksnė chromatografija:

Skirstanti sistema: toluenas: n-butylacetatas: acto rūgštis, a = 8:2:1

Adsorbentas: Kieselgelis 60 F₂₅₄ (Merck)

Uždėtas kiekis: 0,2 g (10 ml dimetilformamido 100 µg)

Riba: 16 cm

Ryškinimas: UV spinduliais ties 254 nm.

R_f = 0,4.

10 pavyzdys

47,4 g (0,15 molio) 2,4-dihidroksifenil-3',4'-etoksi-
benzilketono veikiama 31,5 g (0,21 molio) etil-orto-
5 formiato 20 ml dimetilformamido, esant 3 ml morfolino.
Reakcijos mišinys išlaikomas 6 valandas 80-85°C tempe-
ratūroje. Atšaldžius iki 60°C, pridedama 100 ml chlo-
roformo. Iškritusi medžiaga filtruojama ir džiovinama.
Produktas: 7-hidroksi-3',4'-dietoksiizoflavonas.

10

Lyd. temp.: 189-191°C. Perkristalinus iš dimetilforma-
mido, lyd. temp.: 192-193°C.

Analizė pagal $C_{19}H_{18}O_5$:

15

Išskaičiuota: C % = 69,93, H % = 5,52
Rasta: C % = 69,31, H % = 5,63.
Molekulinė masė: 326.

Produktas identifikuotas BMR spektroskopijos metodu.

Plonasluoksnė chromatografija (žr. 8 pavyzdį):

20

$R_f = 0,5$.

11 pavyzdys

25 Mišinys, kuriame yra 75 kg dimetilformamido, 100 kg
(420 molių) 7-hidroksiizoflavono ir 76 kg (550,7 molių)
bevandens kalio karbonato ir 73 kg (598,3 molio)
izopropilbromido, laikomas 2 valandas 75-95°C tempe-
ratūroje, po to - 10 minučių 100°C temperatūroje. Po
30 to, į atšaldytą reakcijos mišinį pridedama 45 kg izo-
propanolio ir 350 kg vandens. Kristalinė suspensija
filtruojama ir plaunama 25°C temperatūroje iki neutra-
lios reakcijos.

Drėgnas produktas kristalinamas iš 4,4 karto didesnio
bevandenio etanolio kiekio, skaičiuojant pagal sausą
produktą. Produktas perplaunamas etanoliu ir džio-
vinamas 60°C temperatūroje. Gaunama 112,9 kg 7-izo-
propoksiizoflavono .

Lyd. temp.: 118-119 °C.

Aktyvaus ingrediento kiekis: daugiau negu 99,8 %
(ASSCh); 7-etoksiizoflavono kiekis; mažiau negu 0,1 %, jame nėra priemaišų.

Išeiga: 96 %.

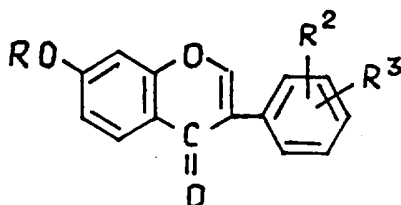
15

20

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Grynų izoflavono darinių, kurių bendra formulė (I):

5



(I),

10

kurioje

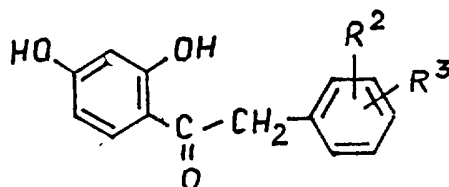
R yra vandenilis arba izopropilas,

15

R² ir R³ yra vandenilis arba C₁₋₂-alkoksigrupė,

gavimo būdas, kuriame rezorcinolio darinius, kurių bendra formulė (III):

20

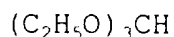


(III)

25

kurioje R² ir R³ turi aukščiau minėtas reikšmes, veikia etil-ortoformiatu, kurio formulė (IV):

30

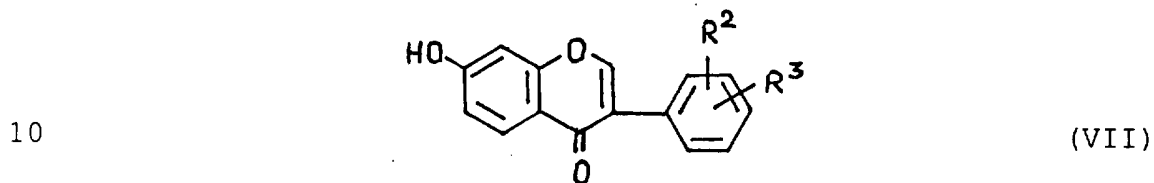


(IV)

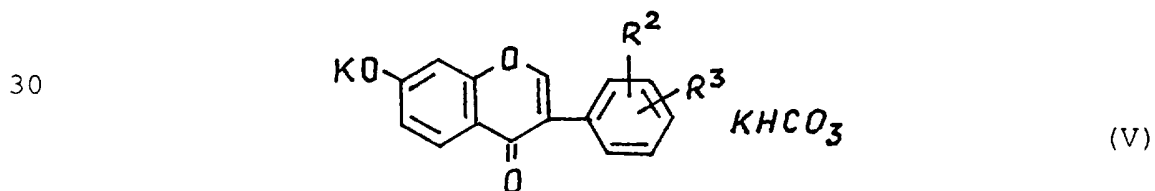
dalyvaujant bazei, ir, esant reikalui, gautą produktą alkilina, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginių, kurių bendra formulė (III) ir (IV), kuriose R² ir R³ turi aukščiau minėtas reikšmes, ciklizaciją atlieka 70-100°C temperatūroje, esant organiniam tir-

35

pikliui, geriausia dimetilformamidui ir/arba izopropanoliui, kurio kiekis sudaro 0,3-2 kartus tūrio, skaičiuojant pagal rezorcinolio darinio tūrį, ir/arba esant (IV) formulės esterio pertekliui, taip, kad susidarytų (VII) bendros formulės



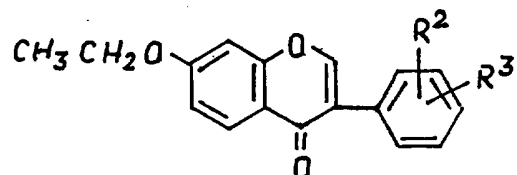
15 kurioje R^2 ir R^3 turi aukščiau nurodytas reikšmes, junginio 20-70 svorio % tirpalas (persotintas), ir dėl to produktas, kurio formulė (VII), kurioje R^2 ir R^3 turi aukščiau nurodytas reikšmes, visą laiką išsiskirtų iš mišinio ir (VII) bendros formulės produktą nufiltruoja, atšaldžius reakcijos mišinį, ir/arba prideda į reakcijos mišinį poliarinio arba nepoliarinio tirpiklio ir tokiu būdu selektyviai ištirpina pašalinį produktą, o (VII) bendros formulės, kurioje R^2 ir R^3 turi aukščiau nurodytas reikšmes, produktą nufiltruoja, ir/arba į reakcijos mišinį prideda beveik ekvivalentinį kiekį kalio karbonato ir išskiria kristalinę dvigubą druską, kurios bendra formulė (V):



35 kurioje R^2 ir R^3 turi aukščiau nurodytas reikšmes, po to produktus, kurių bendra formulė (V) arba (VII) veikia izopropilhalogenidu ir, jeigu pageidautina, išskiria

gryną produktą, kuriame yra daugiausia 0,5 svorio % užteršiančio junginio, kurio formulė (VI):

5



(VI)

10

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ciklizacija vykdo 80-90°C temperatūroje 4-10 valandų.

15

3. Būdas pagal 1-2 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ciklizacijos reakcijoje išsiskiriantį etanolį nepašalina.

20

4. Būdas pagal 1-3 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jį įeina dvigubos druskos gavimas, pridėdant į reakcijos mišinį nepoliarinio tirpiklio, geriausia tolueno, ir bevandenio kalio karbonato 40-80°C temperatūroje, geriausia 60°C temperatūroje.