



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12q,1/02

Zgłoszono: 06.VI.1967 (P. 120 974)

Pierwszeństwo: 07.VI.1966 dla zastrz. 1
28.IV.1967 dla zastrz. 2—9
Stany Zjednoczone Ameryki

MKP C07c 103/38

Opublikowano: 29.IX.1973

Właściciel patentu: Merck and Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania podstawionych anilidów, pochodnych kwasu salicylowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania podstawionych anilidów pochodnych kwasu salicylowego, które w reszcie anilidowej mają pierścień aromatyczny przyłączony do grupy anilidowej poprzez jeden lub kilka atomów pierwiastków niemetalicznych.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku znajdują zastosowanie w leczeniu chorób wywołanych przez pasożyty.

Nowe anilidy kwasu salicylowego, wytwarzane sposobem według wynalazku można strukturalnie przedstawić za pomocą wzoru 1, w którym A oznacza atom wodoru lub rodnik acylowy; Y oznacza halogen, grupę hydroksylową, halogenoalkilową, taką jak trójfluorometylową, niższe grupy alkilowe takie jak metylowa, etylowa, propylowa, alkoksylowe, takie jak metoksylowa, etoksylowa, propylowa, nitrową lub atom wodoru; X i X₁ oznaczają halogen grupę alkilową, halogenoalkilową, grupę alkoksylową, nitrową, cyjanową, halogenoalkoksylową, halogenoalkilotio, hydroksylową, aminową, alkiloaminową lub alkaniloaminową, n równa się 0—3, a Q oznacza tlen, siarkę, grupę sulfinylową, sulfonylową, alkilenową, taką jak metylenową, etylenową, alkilenoalksylową, taką jak metylenoksylową, karbonylową i karboksamidową; R oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub resztę kwasu alkilokarboksylowego, takiego jak mrówkowy, octowy, propionowy, masłowy i podobne przy czym pierścień C jest po-

2

łączony z pierścieniem B w położeniu 3 lub 4 pierścienia B. Należy przyjąć, że gdy Y, X lub X₁ są równe zeru, to jest gdy n wynosi zero, wówczas podstawnikiem przy atomie węgla jest wodór.

5 Sposób według wynalazku obejmuje także sposób wytwarzania dopuszczalnych farmakologicznie soli addycyjnych związku o wzorze 1 i amin takich jak pirydyna, piperazyna, metyloamina, etanolamina i podobne oraz soli związku o wzorze 10 1 i metalu takiego jak soda, potas, wapń, miedź, żelazo i podobne.

Jak można stwierdzić z przedstawionego powyżej wzoru strukturalnego 1 związki wytworzone 15 sposobem według wynalazku są związkami trójpierścieniowymi, w których każdy pierścień zawiera różne podstawniki. Te związki, w których R jest atomem wodoru, Q — atomem tlenu lub siarki i w których pierścień B i C są podstawione co najmniej jednym atomem halogenku lub 20 grupą trójfluorometylową, odznaczają się szczególnie cennymi właściwościami. Najcenniejsze wśród nich są takie związki, w których Q oznacza tlen i siarkę, mianowicie fenoksyanilidy kwasu salicylowego i fenylotioanilidy kwasu salicylowego oraz 25 w których Y oznacza atom halogenku, grupę nitrową lub hydroksylową, lecz nie wszystkie atomy węgla są jednocześnie podstawione. Zgodnie z tym co stwierdzono wyżej również takie związki, w których Q oznacza grupę sulfonylową, sulfinylową lub alkilenową, to jest benzenosulfony-

lo-, benzenosulfinylo- lub benzyloanilidy kwasu salicylowego oraz takie związki w których Q oznacza grupę karboksylową lub karboksyamidową, to jest benzoilo- lub benzoiloaminoanilidy kwasów salicylowych, stanowią wartościowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku. Punktem połączenia pierścienia anilidowego B i pierścienia C może być atom węgla w położeniu para lub meta w stosunku do atomu azotu grupy anilidowej, to jest w pozycji 3 lub 4 w pierścieniu B. Położenie para jest preferowanym punktem przyłączenia.

Typowymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku, w których całkowita liczba podstawników w pierścieniach B i C wynosi 0 lub 1 są następujące anilidy: 4-fenoksyanilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-fenoksyanilid kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego, 4-fenoksyanilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego, 4-(m-trójsulfonometylofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(p-metoksyfenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego, 4-(p-nitrofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(o-nitrofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego, 4-(p-cyjano-2-nitrofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(p-bromofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(p-bromofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego, 4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego, 4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego, 4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(o-bromofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-fenoksy-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-chloro-3-fenoksyanilid kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego, 4-(m-bromofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego i 4-(p-fluorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Przykładami związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, w których całkowita liczba podstawników w pierścieniach B i C wynosi 2 są następujące anilidy: 3-trójsulfonometylo-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-trójsulfonometylo-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego, 4-(p-chloro-m-metylofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(p-chloro-m-etylofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-bromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwufluorosalicylowego, 3-bromo-4-(p-bromofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-bromo-4-(p-bromofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego, 3-chloro-4-(m-bromofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(o-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3,5-dwuchloro-4-fenoksyanilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5,6-trójbromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5,6-trój-

chlorosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromo-6-hydroksyalicylowego 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 5-nitrosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-bromo-5-nitrosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-chloro-5-nitrosalicylowego, 3-fluorofenoksy-anilid kwasu 3-bromo-5-nitrosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-chlorosalicylowego, 3-bromo-4-(p-bromofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego, 2-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(m,p-dwuchlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Przykładami związków o wzorze 1 zawierających łącznie w obu pierścieniach B i C trzy lub więcej podstawników są następujące anilidy; 3-chloro-4-(p-chloro-m-metylofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chloro-m-butylofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-metoksy-4-(m,p-dwuchlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-propoksy-4-(m,p-dwuchlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(o,c,p-trójschlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3,5,6-trójschloro-4-(o,o,p-trójschlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(o,p-dwuchlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(o,p-dwuchlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego, 3-chloro-4-(m,p-dwuchlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(m,p-dwuchlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego, 3-chloro-4-(o,o,p-trójschlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3,5-dwuchloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, i 2,5-dwuchloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Wymienione wyżej związki stanowią część grupy różnych związków fenoksy, wytwarzanych sposobem według wynalazku. W wymienionych związkach grupa fenoksy położona jest w pozycji para w stosunku do amidowego atomu azotu grupy anilidowej, to jest w pozycji 4' w pierścieniu B. Izomery z grupą fenoksy w pozycji 3' są również wytwarzane sposobem według wynalazku, a ich przykładami są następujące anilidy:

4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego, 4-bromo-3-(p-bromofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego, 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-bromo-5-nitrosalicylowego, 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego, 4-chloro-3-(o,p-dwuchlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-chloro-3-(o,o',p-trójschlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4,5-dwuchloro-3-(m,p-dwuchlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-chloro-3-(m-trójsulfonometylofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego oraz 4-chloro-3-

(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromo-6-hydroksysalicylowego.

Reprezentantami związków o wzorze 1, w którym Q jest innym atomem niż atom tlenu, są związki wymienione wyżej, lecz mające atom tlenu w grupie fenoksy zastąpiony przez atom siarki lub grupę sulfinylową, sulfonylową, metylenową, etylenową, karbonylową lub karboksamidową. Przykładami takich związków mogą być następujące anilidy:

4-(p-nitrofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-nitrofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-nitrofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(p-nitrofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-metylo-4-(p-nitrofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego, 4-(p-bromofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-bromo-4-(p-bromofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(m-metoksy-p-chlorofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego, 4-(p-bromofenylotio)sulfonylo)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenylotio)sulfonylo)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenylotio)sulfonylo)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(p-nitrofenylotio)sulfonylo)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-trójfluorometylo-4-(p-nitrofenylotio)sulfonylo)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-benzoyloanilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(p-fluorofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorobenzoylo)-anilid kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego, 4-(p-fluorofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorobenzoylo)-anilid kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego, 4-(p-fluorofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(p-fluorofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(m-trójfluorometylofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego oraz podobne.

Najbardziej cennymi spośród wymienionych związków są następujące anilidy: 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(o,p-dwuchlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego, 3-bromosalicylowego, 3-bromosalicylowego, 3-bromo-4-(p-bromofenoksy)-anilid 3,5-dwubromosalicylowego, 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromo-6-hydroksysalicylowego, 2-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(p-fluorofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromo-6-hydroksysalicylowego, 4-(m-trójfluorometylofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(p-fluorofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 2,5-dwuchloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4-(m-trójfluorofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie polega na reakcji aktywowanej podstawionej pochodnej kwasu salicylowego o wzorze 11, w którym Y, A i n mają wyżej podane znaczenie, a D oznacza grupę aktywującą.

z aminą o wzorze 12, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie.

W praktyce sposób według wynalazku można realizować różnymi metodami, które dla wygody podzielić można na trzy grupy: pierwsza — gdy produkt końcowy otrzymuje się na drodze reakcji między związkiem podstawionego kwasu salicylowego o zaktywowanej stronie karboksylowego łańcucha bocznego oraz pochodną aniliny podstawioną w pozycji 3 lub 4 drugim pierścieniem aromatycznym połączonym z pierścieniem aniliny poprzez atom tlenu lub siarki lub też poprzez grupę sulfinylową, sulfonylową, alkilenową, alkilenoxy, karbonylową, lub karboksamidową z dowolnym podstawieniem pozostałych atomów węgla w pierścieniach aromatycznych oraz dowolnym podstawieniem atomu azotu w pierścieniu anilinowym. Te ostatnie związki będą dalej nazywane podstawionymi związkami anilinowymi. Druga grupa obejmuje metody stosowane w przypadku gdy produkt końcowy uzyskuje się w wyniku reakcji pomiędzy podstawioną pochodną kwasu salicylowego i podstawionym związkiem anilinowym w którym grupa aminowa została zaktywowana, oraz trzecia gdy produkt końcowy uzyskuje się w wyniku reakcji między podstawioną pochodną kwasu salicylowego i podstawionym związkiem anilinowym w warunkach ułatwiających powstawanie anilidu kwasu salicylowego.

Gdy tworzenie się anilidu podstawionego kwasu salicylowego osiąga się przy użyciu zaktywowanego podstawionego kwasu salicylowego, wówczas ogólny przebieg reakcji można przedstawić za pomocą schematu I, w którym R ze wzoru 1 oznacza atom wodoru, D oznacza grupę aktywującą, na przykład atom halogenu, grupę 0-alkilową taką jak metoksy, etoksy lub propoksy, grupę 0-arylową taką jak grupa fenoksy ewentualnie podstawioną, grupę 0000-alkilową, taką jak etylokarboksylanowa lub propylokarboksylanowa, grupę merkaptową, hydroksylową, S-alkilową, taką jak S-metylową, S-etylową, grupę S-arylową taką jak S-fenylową oraz grupę azydową, A oznacza wodór lub grupę acylową, Y oznacza grupę hydroksylową, halogen, grupę halogenoalkilową, niższą grupę alkilową, alkoksylową lub nitrową, X i X₁ oznaczają atomy halogenów, grupy alkilowe, halogenoalkilowe, alkoksylowe, nitrowe, cyjanowe, chlorowcowane grupy alkoksylowe, halogenowane tioalkilowe, hydroksylowe, aminowe, alkiloaminowe, lub alkanoloaminowe, Q oznacza atom tlenu lub siarki, bądź też grupę sulfinylową, sulfonylową, alkilenową, alkilenoksy, karbonylową lub karboksamidową przy czym pierścień B jest połączony z pierścieniem C w pozycji 3 lub 4 pierścienia B.

Zaktywowaną pochodną kwasu salicylowego poddaje się reakcji z odpowiednio podstawionym związkiem anilinowym według przedstawionego na rysunku schematu I w obecności kwasów Lewisa, na przykład trójfluorku boru, lub zasad, na przykład wodorotlenku sodowego, bądź też w podwyższonej temperaturze, zależnie od typu grupy

aktywującej znajdującej się w pochodnej kwasu salicylowego.

Jeśli grupą aktywującą jest halogen, wówczas można najpierw przeprowadzić reakcję chlorku kwasowego z amoniakiem w celu utworzenia amidu kwasowego, a następnie utworzony amid poddać reakcji z pochodną aniliny w obecności odpowiedniej zasady. Przez „odpowiednio podstawiony” rozumie się takie podstawniki Y, X i X₁, które pożądane są w produkcie końcowym i występują w reagentach o wzorach 13, 14 i 12a (schemat I).

Jeśli chlorek kwasowy poddaje się bezpośredniej reakcji z podstawioną aniliną, wówczas reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika poprzez tworzenie halogenku kwasowego *in situ*.

Można to osiągnąć przez połączenie wolnego kwasu z aminą i stechiometryczną ilością odpowiedniego czynnika helogenującego, jak chlorek tionylu, bromek tionylu, tróchlorok fosforu, tlenochlorek, trójbromek, pięciochlorek, pięciobromek lub oksylochlorok fosforu, czterochlorek krzemu itp. Temperatura reakcji nie jest tu czynnikiem istotnym, przy czym dobre wyniki uzyskuje się w szerokim zakresie temperatur, poczynając od temperatury pokojowej aż do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Korzystne jest jednak prowadzenie reakcji w temperaturze podwyższonej, najlepiej w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, ponieważ reakcja prowadzona w temperaturze pokojowej może być nieekonomiczna i czasochłonna. Jako odpowiednie rozpuszczalniki można w takich przypadkach stosować związki aromatyczne, na przykład benzen, toluen, ksylen, halogenowe pochodne związków aromatycznych, takie jak chlorobenzen i dwuchlorobenzen, halogenowe pochodne węglowodorów, takie jak chloroform, czterochloroetan, czterochlorek węgla, chlorek metylenu, estry takie jak dioksan, eter etylowy, dwumetoksyetan itp. Najkorzystniej jest stosować halogenowe pochodne związków aromatycznych, a w szczególności chlorobenzen. Produkt końcowy otrzymuje się w roztworze i można go wyodrębnić na drodze filtracji po uprzedniej krystalizacji lub przez zateżenie przefiltrowanego roztworu do punktu wydzielania się produktu, bądź też innymi znanymi w preparatyce organicznej metodami.

Reakcję można także prowadzić ogrzewając do wrzenia pod chłodnicą zwrotną podstawiony kwas salicylowy w rozpuszczalniku, na przykład benzenie, toluenie lub ksylenie wraz z czynnikiem halogenującym takim jak chlorek tionylu, chlorek oksalilu lub tróchlorok fosforu, przy czym otrzymuje się chlorek tego kwasu. Następnie rozpuszczalnik usuwa się przed reakcją chlorku kwasowego z aminą. W tym celu można stosować dowolną odpowiednią metodę, na przykład destylację próżniową, szczególnie dla rozpuszczalników o niskiej temperaturze wrzenia. Pozostałość rozpuszcza się powtórnie w tym samym rozpuszczalniku i dodaje do intensywnie mieszanej mieszaniny odpowiedniej pochodnej aniliny w roztworze alkalicznym, na przykład wodorotlenku sodowego. Dodawanie to, ogólnie biorąc, prowadzi się powoli, aby zapewnić obe-

ność nadmiaru alkaliów. Gdy dodawanie chlorku kwasowego jest już zakończone, wówczas mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze przez dodatkowy okres około 30–60 min., aby reakcja przebiegła całkowicie. Następnie odczyn roztworu doprowadza się do obojętnego lub słabo kwaśnego za pomocą rozcieńczonego kwasu takiego jak kwas solny, zaś wytrącone ciało stałe odfiltrowuje się i oczyszcza znanymi sposobami.

Jeśli grupą aktywującą jest grupa merkaptu, alkoksylowa, S-alkilowa, S-arylowa lub azydowa, wyjściowy związek salicylowy można otrzymać w wyniku reakcji odpowiedniego halogenku kwasowego z alkanolem, alkilomerkaptanem, tiofenolem, siarkowodorem lub solą sodową alkanotolu lub też azydki sodowego, gdzie D oznacza grupę azydową. Gdy grupą aktywującą jest grupa OOOO-alkilowa lub OOOO-arylowa wówczas związek wyjściowy uzyskać można przez ogrzewanie wolnego kwasu z halogenomrówczanem alkilowym lub arylowym w obecności zasad organicznych, na przykład trójetiloaminy lub chinoliny. Gdy D jest grupą O-alkilową lub O-arylową, wówczas estry takie można otrzymać każdym z konwencjonalnych sposobów. W przypadku gdy D jest grupą O-alkilową, O-arylową, S-arylową, merkaptu i OOOO-alkilową, wówczas salicyloanilid można otrzymać w wyniku reakcji zaktywowanego związku salicylowego z podstawionym związkiem anilinowym w odpowiednim obojętnym rozpuszczalniku, na przykład benzenie, toluenie, heksanie, chloroformie, ksylenie itp. w temperaturze w granicach 30–130°C, lub też w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną. Gdy D oznacza grupę OH, wówczas reakcję można wywołać poprzez ogrzewanie reagentów w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład benzenie lub toluenie. Szybkość reakcji można zwiększyć przez zastosowanie katalistycznych ilości mocnego kwasu, na przykład kwasu 3,5-dwunitrobenzenosulfonowego. Gdy zastosowany rozpuszczalnik tworzy mieszaninę azeotropową z wodą, wówczas reakcję można prowadzić dalej przez oddestylowanie mieszaniny azeotropowej. W innych przypadkach po usunięciu rozpuszczalnika na drodze destylacji surowy produkt można oczyścić znanymi sposobami.

Gdy grupą aktywującą jest grupa OOOO-alkilowa lub OOOO-arylowa, wówczas podstawiony kwas salicylowy poddaje się najpierw reakcji najlepiej z równomolową ilością aminy takiej jak trójetiloamina, i taką samą ilością halogenomrówczanu alkilowego w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład czterowodorofuranie w temperaturze od –10 do 0°C. Mieszaninę tę miesza się intensywnie przez okres 30–60 min., a następnie dodaje się jednomolowy równoważnik podstawionej aniliny. Następnie pozwala się powoli dojść mieszaninie reakcyjnej do temperatury pokojowej, po czym zateżają ją do małej objętości, zaś uzyskany w ten sposób produkt surowy oczyszcza się jednym z znanych sposobów.

Jeśli grupą aktywującą jest grupa azydowa, wówczas podstawiony anilid pochodnej kwasu salicylowego otrzymuje się z azydki poprzez działanie na ten związek podstawionym związkiem anilinowym

w roztworze w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak chlorobenzen, w temperaturze pokojowej. Reakcja ta zachodzi szybko, lecz zwykle mieszaninę reakcyjną pozostawia się jeszcze na 15–24 godzin, aby mieć pewność całkowitego przereagowania. Reakcję tę można także prowadzić w temperaturze podwyższonej, aż do około 80°C, lecz najkorzystniej jest stosować temperaturę pokojową. Produkt można wytrącić z roztworu za pomocą takich rozpuszczalników jak etanol, oddzielić i oczyścić jednym ze znanych w preparatyce sposobów.

Gdy grupą aktywującą jest rodnik N-alkiloacyloimidowy lub N-aryloacyloimidowy, wówczas pochodną kwasu salicylowego aktywuje się poprzez reakcję podstawionego kwasu salicylowego z halogenkiem N-alkiloacyloimidylowym, takim jak chlorek N-metyloacyloimidylowy, lub halogenkiem N-alkiloacyloimidylowym takim jak chlorek N-fenylacyloimidylowy w obojętnym rozpuszczalniku takim jak toluen lub benzen, w temperaturze od –20 do 10°C. Stosunek molowy reagentów powinien wynosić około 1:1. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie do temperatury pokojowej, to jest do około 20–30°C i dodaje się podstawionego związku anilinowego. Reagenty utrzymuje się w temperaturze pokojowej przez okres 20–50 min, a następnie ogrzewa się i utrzymuje w temperaturze około 80°C w ciągu 30–60 min. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej produkt wykrystalizowuje z roztworu pod wpływem dodanego alkanolu, na przykład metanolu lub etanolu, oddziela się i oczyszcza w znany sposób.

Inną metodą otrzymywania anilidów kwasu salicylowego sposobem według wynalazku jest reakcja pomiędzy podstawionym kwasem salicylowym i odpowiednio podstawioną aniliną w fosforynie dwuetylowym jako rozpuszczalniku w obecności halogenofosforynu alkilu takiego jak dwuchlorofosforyn etylowy, chlorofosforyn dwuetylowy, pirofosforyn czteroetylowy, pięciotlenek fosforu z fosforynem dwuetylowym lub fosforynu imidazolu — na przykład fosforyn N-O-fenylomidazolu. Dla tej reakcji jedynym rozpuszczalnikiem jest fosforyn trójetylowy. Podstawiony związek anilinowy i podstawiony kwas salicylowy rozpuszcza się w fosforynie trójetylowym i do roztworu dodaje się około połowę molowego równoważnika halogenofosforynu alkilowego, pirofosforynu alkilowego, mieszaniny pięciotlenku fosforu i fosforynu dwuetylowego itp. i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w podwyższonej temperaturze 50–100°C przez okres około 1–2 godzin. Mieszaninę następnie przelewa się do wody. Produkt wówczas wypada z roztworu, oddziela się go i oczyszcza zwykłymi metodami.

Związki omawianego typu otrzymać można również w wyniku reakcji pomiędzy odpowiednio podstawionym kwasem salicylowym i odpowiednio podstawioną aniliną w obecności alkoksycetylenów na przykład etoksycetylenu lub butoksycetylenu, podstawionych karbodwuimidów, na przykład dwucykloheksylokarbodwuimidu, dwuizopropylkarbodwuimidu, lub karbonylodwuimidazoli, na przykład N,N'-karbonylodwuimidazolu, w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak octan etylu, cze-

rowodorofuran, dioksan lub benzen. Gdy stosuje się alkoksycetylen, wówczas wytwarza się zawieszinę równomolowych ilości podstawionego kwasu salicylowego i podstawionej aniliny w roztworze i następnie na zawieszinę tę działa się około trzema równoważnikami molowymi etoksycetylenu. Następnie mieszaninę ogrzewa się, zwykle do temperatury wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną, przez okres 2–3 godzin, po czym usuwa się nadmiar związku alkoksycetylenowego i rozpuszczalnika, zwykle na drodze destylacji. Pozostałość krystalizuje się z odpowiedniego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników, na przykład etanolu, mieszaniny acetonu i metanolu i oddziela się oraz poddaje oczyszczeniu znanymi sposobami.

Gdy stosuje się karbodwuimid, wówczas zwykle rozpuszcza się około równomolowe ilości podstawionego kwasu salicylowego i podstawionego związku anilinowego w rozpuszczalniku, a następnie dodaje się równomolową ilość karbodwuimidu, takiego jak dwucykloheksylokarbodwuimid, stale mieszając. Otrzymany roztwór odstawia się na okres około 24 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewa się do temperatury 50–60°C, zaś wydzielające się osady usuwa się na drodze filtracji. Filtrat zbiera się i wydziela się z niego produkt, zwykle poprzez schłodzenie roztworu. Uzyskany w ten sposób anilid oczyszcza się jedną ze znanych metod.

Gdy stosuje się karbonylodwuimidazol, wówczas rozpuszcza się równomolowe ilości podstawionego kwasu salicylowego i pochodnej imidazolu w rozpuszczalniku i uzyskany roztwór utrzymuje się w temperaturze pokojowej w ciągu około 30–50 min. Następnie dodaje się molowy równoważnik odpowiednio podstawionego związku anilinowego. Mieszaninę znów utrzymuje się w temperaturze pokojowej przez dalszych 15–20 min. a następnie usuwa się rozpuszczalnik przez destylację próżniową. Produkt rozciera się z zimnym kwasem mineralnym, na przykład kwasem silnym, produkt odfiltrowuje się i przemywa dodatkową ilością kwasu lub wodą. Wytworzony na tej drodze anilid oczyszcza się przez rekrytalizację i odpowiedniego rozpuszczalnika, jak benzen lub toluen.

Jeszcze inaczej podstawione anilidy kwasu salicylowego sposobem według wynalazku otrzymuje się w reakcji soli metalu podstawionego kwasu salicylowego, na przykład soli sodowej lub potasowej, z nadmiarem trójtlenku siarki w odpowiednim rozpuszczalniku, jak dwumetyloformamid, w temperaturze 10–25°C. Aktywny produkt pośredni reaguje następnie, zwykle w tym samym roztworze, z molowo równoważną ilością odpowiednio podstawionego związku anilinowego. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze pokojowej przez okres 20–50 min. Rozcieńczenie mieszaniny za pomocą wody powoduje zwykle wytrącenie się produktu. Ciało stałe odsąca się, przemywa wodą i oczyszcza na drodze rekrytalizacji.

Inny jeszcze sposób otrzymywania podstawionych anilidów kwasu salicylowego polega na reakcji pomiędzy podstawionym kwasem salicylowym i równomolową ilością 3-sulfonianu N-alkilo-5-aryloizoksazolowego, na przykład 3-sulfonianu

N-etylo-5-fenylizoksazoliowego w obecności równomolowej ilości zasadowej aminy takiej jak trójetylamina, w odwodnionym rozpuszczalniku, na przykład acetonitrylu lub nitroetanie. 3-sulfonian N-alkilo-5-aryloizoksazoliowy rozpuszcza się najpierw w małej objętości rozpuszczalnika i dodaje się stale mieszając do roztworu podstawionego kwasu salicylowego i zasadowej aminy w temperaturze od 0°C do temperatury pokojowej. Mieszanie miesza się intensywnie, aż do całkowitego rozpuszczenia się reagentów, a następnie dodaje się równomolową ilość podstawionej aniliny i zasadowej aminy rozpuszczonych w małej ilości rozpuszczalnika w temperaturze reakcji. Mieszanie reakcyjną poddaje się mieszanemu przez okres 15–24 godzin, po czym rozpuszczalnik usuwa się na drodze destylacji próżniowej. Pozostałość rozciera się z wodą, surowy produkt odsącza się i oczyszcza poprzez rekrystalizację.

W celu uzyskania maksymalnej wydajności związku o wzorze 1a według schematu I, może być w niektórych przypadkach pożądane zabezpieczenie grupy fenolowej w związku o wzorze 13 przed możliwością niepożądanego oddziaływania grupy halogenku kwasowego jednej cząsteczki związku o wzorze 13, na grupę fenolową innej cząsteczki tego związku lub produktu. Można to uzyskać przez zacylowanie związku o wzorze 13 przed poddaniem go reakcji, najkorzystniej jest zastosować acetylowanie za pomocą na przykład bezwodnika kwasu octowego.

Przykładami podstawionych kwasów salicylowych, które mogą być użyte w opisanych reakcjach są następujące kwasy: 3,5-dwubromosalicylowy, 3,5-dwuchlorosalicylowy, 3,5-dwujodosalicylowy, 3-nitro-5-bromosalicylowy, 3-bromo-5-nitrosalicylowy, 3,5,6-trójbromosalicylowy, 3,5,6-trójdichlorosalicylowy, 3,5-dwubromo-6-hydroksyalicylowy, 5-nitrosalicylowy, 3-trójfliuorometylo-5-bromosalicylowy, 2-acetylo-3,5-dwubromosalicylowy 5-jodo-3-nitrosalicylowy, i podobne. Reprezentantami amin, które można stosować w tych reakcjach są: eter 4-aminodwufenyloowy, eter 4-amino-3'-trójfliuorometylodwufenyloowy, eter 4-amino-4'-metoksydwufenyloowy, eter 4-amino-3'-etoksydwufenyloowy, 4-amino-4'-nitrodwufenyloowy, eter 4-amino-2'-nitrodwufenyloowy, eter 4-amino-4'-cyjanodwufenyloowy, eter 4-amino-4'-bromo-dwufenyloowy, eter 4-amino-4'-chlorodwufenyloowy, eter 4-amino-2'-chlorodwufenyloowy, eter 4-amino-2'-bromodwufenyloowy, eter 4-amino-2'-chlorodwufenyloowy, eter 4-amino-2'-bromodwufenyloowy, eter 4-amino-4' fluorodwufenyloowy, eter 4-amino-3' jodo-dwufenyloowy, eter 4-amino-2-trójfliuorometylo-4'-chlorodwufenyloowy, eter 4-amino-3'-metylo-4'-chlorodwufenyloowy, eter 4-amino-2,4'-dwuchlorodwufenyloowy, eter 4-amino-2,4'-dwubromodwufenyloowy, eter 4-amino-2-chloro-3'-bromodwufenyloowy, eter 4-amino-2,4'-dwuchloro-3'-metylodwufenyloowy, eter 4-amino-2,4'-dwuchloro-3'-propylo-dwufenyloowy, eter 4-amino-2-metoksy-3',4'-dwuchlorodwufenyloowy, eter 4-amino-2,2'-dwuchloro-4'-metylotio-dwufenyloowy, eter 4-amino-2',4',6',-trójdichlorodwufenyloowy, eter 4-amino-2,2',4',-trójdichlorodwufenyloowy, eter 4-amino-2,2',4'-trój-

bromodwufenyloowy, eter 4-amino-2,2',4',6',-czterochlorodwufenyloowy, trioeter 4-amino-4'-bromodwufenyloowy, 4-amino-1-(p-bromobenzenosulfonylo)-benzen, trioeter 4-amino-4'-nitro-dwufenyloowy, 4-amino-1-(p-nitrobenzenosulfonylo)-benzen, 4-amino-1-(p-bromobenzenosulfonylo)-benzen, 4-aminodwufenyloketon, 4-amino-2-chloro-1-(p-chlorobenzyloksy)-benzen, eter 5-amino-2,4'-dwuchlorodwufenyloowy, eter 5-amino-2,4'-dwubromodwufenyloowy, tioeter 5-amino-2,4'-dwuchlorodwufenyloowy, eter 4-amino-3',4'-dwuchlorodwufenyloowy, eter 4-amino-2,4',5'-trójdichlorodwufenyloowy, siarczek 4-amino-4'-amino-4'-fluorodwufenyloowy, eter 4-amino-3,4'-dwuchlorodwufenyloowy, siarczek 4-amino-3'-trójfliuorometylodwufenyloowy i eter 3-amino-3'-trójfliuorometylodwufenyloowy.

Anilidy podstawionych kwasów salicylowych sposobem według wynalazku można także otrzymać w wyniku reakcji między podstawionym zaktywowanym związkiem anilinowym i odpowiednio podstawionym kwasem salicylowym. Zaktywowanie podstawionego związku anilinowego można uzyskać poprzez reakcję z pirofosforinem alkilu, halogenofosforinem dwualkilowym, dwuhalogenofosforinem alkilowym, dwuhalogenofosforanem arylowym, halogenofosforanem dwualkilowym, halogenofosforanem dwuarylowym, tlenochlorkiem fosforu, kwasami dwuhalogenofosforowymi, trójdichlorkiem fosforu, węglanem 2,4-dwunitrofenyloowym, chlorkami glinu, magnezu lub boru w odpowiednich warunkach prowadzenia reakcji.

Jeśli zaktywowaną aminę otrzymuje się w wyniku reakcji pomiędzy podstawionym związkiem anilinowym i pirofosforinem alkilowym, na przykład czteroetylowym, lub halogenofosforinem dwualkilowym, na przykład chlorofosforinem dwuetylowym, wówczas zaktywowany związek pośredni jest związkiem o wzorze 2, w którym Z oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub arylowy, zaś Q, X i X₁ mają wyżej podane znaczenie.

Ogólnie biorąc sposób postępowania jest następujący: w przybliżeniu równomolowe ilości podstawionego związku anilinowego i pirofosforynu czteroalkilowego lub halogenofosforynu dwualkilowego rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład benzenie, eterze, toulenu, chlorobenzenie lub fosforynie dwuetylowym i roztwór ogrzewa się do temperatury w granicach 30–130°C, zależnie od użytego rozpuszczalnika, przez okres 1–2 godzin. Gdy użyto halogenofosforynu alkilowego, wówczas bywa niekiedy konieczne użycie równomolowej ilości dwuetyloaminy w celu przeprowadzenia reakcji. Uzyskany anilid kwasu salicylowego można wytrącić z roztworu poprzez dodanie wody lub innego odpowiedniego rozpuszczalnika i oczyścić go za pomocą jednej ze znanych metod.

Podstawioną anilinę można również zaktywować na drodze reakcji z tlenochlorkiem fosforu. Tworzy się wówczas związek pośredni o wzorze 3, w którym podstawniki Q, X i X₁ mają wyżej podane znaczenie. Anilinę rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład o-dwuchlorobenzen lub korosen, a następnie poddaje się reakcji z trzecią częścią molowo równoważnej ilości

tlenochloru fosforu w obecności molowo równoważnej ilości zasadowej aminy, na przykład trójetyloaminy. Podczas przebiegu reakcji mieszaninę reakcyjną należy chłodzić. Roztwór następnie poddaje się intensywnemu mieszaniu w temperaturze pokojowej przez okres 20–60 min., a następnie dodaje się molową równoważną ilość podstawionego kwasu salicylowego. Uzyskany roztwór ogrzewa się do podwyższonej temperatury, najkorzystniej do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika, w ciągu 3–4 godzin.

Najlepsze wyniki uzyskuje się przy stosowaniu temperatur 180–200 Celsjusza, dlatego też najczęściej wykorzystuje się w tym przypadku rozpuszczalniki o temperaturze wrzenia powyżej 200°C. Mieszaninę reakcyjną następnie ochładza się, filtruje, po czym wydziela się produkt, zwykle przez dodanie węglowodoru, na przykład n-heksanu. Surowy anilid oczyszcza się jednym ze znanych sposobów.

Podobna reakcja zachodzi gdy związek anilinowy aktywuje się za pomocą dwuhalogenofosforanu alkilowego, jak na przykład dwuchlorofosforan butylowy lub dwuchlorofosforan metylowy, bądź też za pomocą dwuhalogenofosforanu arylowego, na przykład dwuchlorofosforanu fenylowego. Halogenofosforany dwualkilowe takie jak chlorofosforan dwubutylowy oraz halogenofosforany dwuarylne takie jak chlorofosforan dwubenzylowy, można także stosować do tych reakcji. Gdy jako czynnik aktywujący stosuje się dwuhalogenofosforany alkilowe lub aryłowe, wówczas powstający związek pośredni ma wzór 4, w którym Z, Q, X i X₁ mają wyżej podane znaczenie. Gdy stosuje się we wspomnianym celu halogenofosforany dwualkilowe lub dwuarylne, wówczas powstaje związek pośredni, o wzorze 5, w którym Z, Q, X i X₁ mają wyżej podane znaczenie. W obu przypadkach podstawiony związek anilinowy rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład w o-dwuchlorobenzenie lub kerosenie i dodaje się jednocześnie w przybliżeniu równomolowe ilości zasadowej aminy, na przykład trójetyloaminy i dwuhalogenofosforanu alkilowego lub arylowego. Reakcję prowadzi się w temperaturze 0–15°C, korzystnie 0–5°C.

Temperaturę mieszaniny reakcyjnej podnosi się następnie stopniowo do temperatury pokojowej, po czym mieszaninę pozostawia się przez 2–3 godzin, a następnie dodaje się podstawiony kwas salicylowy. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury około 180°C przez okres 4–5 godzin, lub do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, pod chłodnicą zwrotną. Po upływie tego okresu usuwa się rozpuszczalnik na drodze destylacji próżniowej. Ogólnie biorąc, utworzony anilid kwasu salicylowego można uzyskać przez rozcieńczenie odpowiednim rozpuszczalnikiem, na przykład benzenem lub toluenem oraz wydzielić i oczyścić jednym ze znanych sposobów.

Podstawiony związek anilinowy można również zaktywować na drodze reakcji z kwasem dwuhalogenofosforowym, na przykład dwuchlorofosforowym, bądź dwuhalogenofosforinem alkilowym, jak dwuchlorofosforin n-butyli lub dwuchlorofosforin etyli. Przy zastosowaniu takich reagen-

tów do wytwarzania zaktywowanej aminy powstaje związek pośredni o wzorze 6 w którym podstawniki Z, Q, X i X₁ mają wyżej podane znaczenie. Gdy do zaktywowania aminy używa się dwuhalogenofosforinu alkilowego lub kwasu dwuhalogenofosforowego, wówczas należy rozpuścić w przybliżeniu równomolowe ilości podstawionego związku anilinowego i dwuhalogenofosforinu alkilowego lub kwasu dwuhalogenofosforowego, w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład o-dwuchlorobenzen, benzen lub kerosen. Roztwór miesza się następnie intensywnie z dwoma równoważnikami molowymi zasadowej aminy na przykład trójetyloaminy, w temperaturze pokojowej przez okres 2–3 godzin. Mieszaninę reakcyjną schładza się następnie do temperatury około 5–10°C.

Wytrącony wodorohalogenek aminy odsąca się; pośredni związek imidofosforinowy traktuje się molowo równoważną ilością podstawionego kwasu salicylowego. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 50–180°C, zależnie od temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu około 4–6 godzin. Następnie roztwór się ochładza, produkt odsąca i oczyszcza jednym ze znanych sposobów. Reakcję tę można również przeprowadzić bez użycia zasadowej zmiany, na drodze reakcji między podstawionym związkiem anilinowym i połową równoważnej molowo ilości dwuhalogenofosforinu alkilowego na łaźni lodowej. Po zakończeniu dodawania dwuhalogenofosforinu alkilowego, roztwór ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, tak długo aż ustanie wydzielanie się halogenowodoru. Trwa to zwykle około 2–4 godzin. Następnie dodaje się podstawionego kwasu salicylowego i kontynuuje ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną przez okres dalszych 4–5 godzin. Po zatężeniu roztworu przez odparowanie rozpuszczalnika można zwykle wykrystalizować anilid przez ucieranie masy reakcyjnej z węglowodorami, na przykład n-heksanem oraz oczyścić poprzez rekrytalizację.

Gdy do zaktywowania podstawionego związku anilinowego stosuje się trójchlorek fosforu, wówczas powstaje związek pośredni o wzorze 7, w którym podstawniki Q, X i X₁ mają wyżej podane znaczenie. Zaktywowana amina tworzy się w wyniku działania połowy równoważnej molowo ilości trójchorku fosforu na podstawioną anilinę w obojętym rozpuszczalniku, na przykład toluenie, dioksanie lub o-dwuchlorobenzenie. Reakcję tę prowadzi się w temperaturze pokojowej.

Po upływie 10–20 min mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 25–140°C zależnie od temperatury wrzenia zastosowanego rozpuszczalnika. Podczas ogrzewania pod chłodnicą zwrotną wydziela się chlorowodor, który się usuwa. Całkowite wydzielanie chlorowodoru zajmuje zwykle 4–6 godzin lub dłużej zależnie od temperatury reakcji. Roztwór schładza się następnie do temperatury pokojowej, odsąca się wydzielone ciała stałe, a surowy pośredni związek fosforazowy można wydzielić przez odparowanie pod próżnią rozpuszczalnika. Alternatywnie można prowadzić wspomnianą reakcję w obecności zasadowej aminy, na przykład

trójetyloaminy lub chinoliny, w celu związania powstającego chlorowodoru. Rozwiązanie to ma tę zaletę, iż reakcja zachodzi dalej i obniża się temperaturę reakcji do około 10–25°C. Surowy związek pośredni rozpuszcza się ponownie zwykle w tym samym rozpuszczalniku i dodaje się podwójną molowo równoważną ilość podstawionego kwasu salicylowego. Mieszaninę tę ogrzewa się następnie do temperatury 80–140°C przez okres około 2–3 godzin, po czym przesącza się ją i zateża do małej objętości. Surowy anilid kwasu salicylowego wykryształizowuje zwykle po ochłodzeniu i można go wydzielić i oczyścić jedną ze znanych metod.

Inna metoda otrzymania zaktywowanego podstawionego związku anilinowego polega na reakcji pomiędzy tym związkiem i takimi metalami, jak glin lub magnez, w rozpuszczalniku, takim jak eter dwufenylowy, o-dwuchlorobenzen, chlorobenzen, toluen lub ksylen, co uaktywnia podstawioną anilinę. Uaktywniony związek pośredni wytworzony w wyniku takiej reakcji ma wzór 8, w którym M oznacza atom glinu lub magnezu, w równe jest 2 lub 3, zaś podstawniki Q, X i X₁ mają wyżej podane znaczenie.

W celu uzyskania zaktywowanej aminy podstawiony związek anilinowy poddaje się najpierw reakcji z około trzecią częścią molowo równoważnej ilości metalu, zwykle glinu (metal najkorzystniej dodawać jest w postaci bardzo rozdrobnionej), w takich rozpuszczalnikach, jak eter dwufenylowy lub o-dwuchlorobenzen, w temperaturze 150–180°C. Reakcję prowadzi się zasadniczo aż do całkowitego przereagowania metalu. Korzystnie jest prowadzić tę reakcję w atmosferze azotu, nie jest to jednak warunkiem koniecznym. Mieszaninę następnie rozpuszcza się w rozpuszczalniku, takim jak chlorobenzen i dodaje się trzecią część molowo równoważnej ilości podstawionego kwasu salicylowego intensywnie mieszając. Ten etap procesu jest zwykle egzotermiczny i reakcję prowadzi się aż do chwili, gdy temperatura zacznie opadać. Od tego momentu mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1–2 godzin, a następnie schładza, sączy, zaś przesącz przemywa rozcieńczonym kwasem mineralnym, na przykład kwasem solnym, w celu usunięcia wszystkich zasadowych pozostałości. Roztwór zateża się następnie do małej objętości, filtruje i przemywa węglowodorami, na przykład frakcjami ropy naftowej. Pozostałość rozpuszcza się w rozpuszczalniku, takim jak benzen lub toluen, a następnie sączy i schładza do temperatury pokojowej. Zwykle anilid można wykryształizować poprzez dodanie węglowodorów, na przykład frakcji ropy naftowej, a następnie oczyścić za pomocą jednej ze znanych metod.

Jeszcze inna metoda zaktywowania podstawionego związku anilinowego polega na poddaniu go reakcji z podstawionym węglanem bis-arylowym, na przykład węglanem bis-2,4'-dwunitrofenylowym.

Powstaje wówczas zaktywowany związek pośredni o wzorze 9, w którym podstawniki Q, X i X₁ mają wyżej podane znaczenie. Zwykle węglan bis-arylowy i podstawiony związek anilinowy reagują ze sobą w rozpuszczalniku takim jak octan etylu,

w ilościach w przybliżeniu równomolowych w temperaturze pokojowej w ciągu około 3–4 godzin. Pośredni związek węglanowy można następnie wytrącić przez dodanie węglowodoru, na przykład eteru naftowego i oddzielić na drodze filtracji. Związek ten miesza się następnie z molowym równoważnikiem podstawionego kwasu salicylowego i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 115–125°C przez okres około 30–60 min. Stop ten rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład w acetonie i produkt można zwykle wykryształizować przez dodanie alkoholu, na przykład etylowego lub metylowego. Alternatywnie reakcję aminy można przeprowadzić w rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników, na przykład pirydynie, lub mieszaninie pirydyny i chloroformu. Reakcję w rozpuszczalniku prowadzi się w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik usuwa się na drodze destylacji i pozostałość krystalizuje się opisanym powyżej sposobem lub innymi znanymi metodami.

Dalszym jeszcze sposobem otrzymania aktywnego pośredniego związku aminowego jest metoda polegająca na reakcji pomiędzy podstawionym związkiem anilinowym i trójchlorkiem boru, która prowadzi do powstania związku pośredniego o wzorze 10, w którym B oznacza atom boru, a podstawniki Q, X i X₁ mają wyżej podane znaczenie. Zwykle podstawiony związek anilinowy rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład w benzenie, eterze lub ksylenie wraz z równomolową ilością zasadowej aminy, na przykład trójetyloaminy lub chinoliny, w temperaturze 0–5°C. Do tego roztworu dodaje się trzecią część molowo równoważnej ilości trójchlorku boru, a następnie roztwór ogrzewa się powoli do temperatury pokojowej z upływem 20–60 min w temperaturze pokojowej z roztworu można wytrącić przejściowy związek aminoborowy poprzez dodanie węglowodoru, na przykład eteru naftowego i oddzielić go na drodze filtracji. W przybliżeniu równomolowe ilości związku aminoborowego i podstawionego kwasu salicylowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład w benzenie lub ksylenie, przez okres 10–15 godzin. Mieszaninę reakcyjną schładza się następnie do temperatury 40–50°C, przemywa za pomocą rozcieńczonego kwasu mineralnego, na przykład kwasu solnego, a następnie wody. Roztwór zateża się do małej objętości i zwykle po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, krystalizuje z niego produkt. Oczyszczenie uzyskanego anilidu dokonuje się poprzez rekryształizację z rozpuszczalnika takiego jak benzen lub toluen.

Reagenty typu amin posiadające wzór 12a, w schemacie I, w którym podstawnik Q oznacza atom tlenu lub siarki i w których grupa fenoksy lub fenylotio znajduje się w pozycji para względem aminowego atomu azotu (związki te są przedstawione wzorem 12b) otrzymuje się w reakcjach przedstawionych na schemacie II, w którym podstawniki X i X₁ mają znaczenie uprzednio podane, zaś Q (a) oznacza atom siarki lub tlenu.

Jak z powyższego wynika, sposób otrzymywania związku o wzorze 12b (schematu II) polega w eta-

pie A na kondensacji odpowiednio podstawionego p-halogenonitrobenzenu z odpowiednio podstawionym fenolem lub tiofenolem. Produktem reakcji kondensacji jest eter dwufenylowy lub tioeter dwufenylowy, który następnie redukuje się — etap B — w celu przeprowadzenia grupy nitrowej w grupę aminową. Zauważyć należy, iż grupa fenoksyłowa lub fenylotio znajduje się w położeniu para w związku o wzorze 12b w stosunku do aminowego atomu azotu. Związki tego typu użyte następnie do syntezy związku o wzorze 1, dają związki, które w dalszym ciągu niniejszego opisu będą nazywane izomerami 4'. Jeśli żąda się uzyskania położenia meta atomu Q względem grupy aminowej w związkach o wzorze 12a wówczas należy nieco zmodyfikować opisany wyżej sposób postępowania, co szczegółowo opisane zostanie później, aby uzyskać odpowiednie rezultaty.

Etap A w wyżej opisanej metodzie syntezy według schematu II polega na przeprowadzeniu reakcji p-nitrohalogenobenzenu z fenolem lub tiofenolem, przy czym reagenty są w stanie stopionym. Stopione reagenty ogrzewa się w obecności katalizatorów, takich jak metaliczna miedź, chlorek miedziowy lub miedziowy itp. Reakcję tę należy przeprowadzić w obecności zasad, na przykład wodorotlenku sodowego lub potasowego, wodoru sodu, metanolanu sodu, węglanu sodu lub potasu itp. Można również użyć rozpuszczalników; dobre wyniki uzyskuje się przy zastosowaniu dwuetyloamidu kwasu mrówkowego, sulfotlenku dwumetylowego, etanolu, metanolu itp.

Dogodny zakres temperatury reakcji, zarówno w stopie jak i w roztworze obejmuje temperatury 25—300°C. Stanowiący produkt związek nitrowy otrzymuje się w postaci ciała stałego i można go rekrytalizować według znanych sposobów.

Etap B w metodzie syntezy związków o wzorze 12b według schematu II polega na redukcji związków nitrodwufenylowych otrzymywanych w etapie A (związek o wzorze 15), w celu przeprowadzenia grupy nitrowej w aminową. Można w tym przypadku zastosować dowolny układ redukujący, z tym żeby nie wpływał na resztę cząsteczki. Na przykład można zastosować redukcję katalityczną za pomocą wodoru i niklu Raneya. Można również korzystać z chemicznych sposobów redukcji stosując metale, na przykład żelazo lub cynk w obecności kwasów. Korzystnie jest stosować redukcję katalityczną, którą można prowadzić dogodnie w temperaturze pokojowej przy ciśnieniu wodoru wynoszącym do 1,4—7 atm. Jeśli podstawniki X i X₁ są grupami łatwo ulegającymi redukcji, na przykład grupami nitrowymi lub cyjanowymi, wówczas należy przeprowadzić redukcję selektywną za pomocą jednej ze znanych metod, na przykład stosując tylko jeden równoważnik wodoru lub przy użyciu łagodnych czynników redukujących, jak siarkowodor lub jego sole.

W celu otrzymania związków o wzorze 12a, w których przyłączenie atomu Q odbywa się w położeniu meta względem grupy aminowej, związki o wzorze 12b poddaje się szeregowi reakcji zmierzających do wprowadzenia grupy aminowej, lub grupy którą można wymienić na grupę aminową,

w odpowiednią pozycję. Ogólnie biorąc, uzyskuje się to przez zablokowanie grupy aminowej w związku o wzorze 12b za pomocą grupy acylowej, na przykład za pomocą bezwodnika kwasu octowego, następnie nitruje się związek używając odpowiedniego czynnika nitrującego, na przykład mieszaniny kwasu octowego — bezwodnik octowy, po czym usuwa się grupę acylową poprzez hydrolizę za pomocą na przykład wodorotlenku sodowego, potasowego itp. Następnie dwuazuje się wolną grupę aminową, po czym usuwa się ją metodami ogólnie znanymi. Nową wprowadzoną grupę nitrową redukuje się następnie do grupy aminowej metodą opisaną jako etap B i w ten sposób otrzymuje się związek wyjściowy do reakcji z podstawionym kwasem salicylowym, (związek o wzorze 14).

W celu otrzymania związków o wzorze 1, w których podstawnikiem Q jest grupa sulfinyłowa, związki o wzorze 15 lub 1, w których Q oznacza atom siarki, utlenia się metodami znanymi w preparatyce dla przeprowadzania grupy siarczkowej w sulfinyłową lub sulfonyłową, używając na przykład nadtlenku wodoru, kwasu chromowego, nadmanganianu potasu lub podobnych czynników utleniających. Związki o wzorze 12a, w których Q oznacza grupę alkilenoksy uzyskuje się przez przeprowadzenie odpowiednio podstawionego fenylalkanolu w jego sól sodową używając metalu alkalicznego, na przykład sodu, lub jego wodoru. Otrzymaną sól poddaje się reakcji z halogenonitrobenzenem w etapie A — najkorzystniej w temperaturze pokojowej — po czym dokonuje się opisanego wyżej przejścia do aminy (etap B — związek o wzorze 12a). Związek o wzorze 1 otrzymuje się na drodze kondensacji związku o wzorze 12a z podstawionym kwasem salicylowym — (związek o wzorze 14) według schematu I.

Związki o wzorze 12a, w których Q oznacza grupę karbonyłową są zwykle łatwo dostępne i można je uzyskać metodą analogiczną do opisanych w literaturze sposobów syntezy na przykład 4-aminobenzenofenonu. Związki o wzorze 12a, w których podstawnikiem Q jest grupa karboksamidowa otrzymuje się w wyniku reakcji halogenku kwasowego z odpowiednio podstawionym kwasem nitrobenzoesowym w ogólnie biorąc, takich samych warunkach jakie stosuje się przy otrzymywaniu związku o wzorze 1. Uzyskuje się wówczas amid, który wykorzystuje się następnie do reakcji z kwasem salicylowym w celu otrzymania związku o wzorze 1.

Związki o wzorze 1, w których R stanowi rdzeń alkilowy, otrzymuje się przez odpowiedni dobór związku wyjściowego do syntezy związku o wzorze 12b. Związek o wzorze 1, w którym R oznacza resztę kwasu alkilokarboksylowego otrzymuje się przez poddanie związku o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, reakcji z halogenową pochodną kwasu alkilokarboksylowego, na przykład z kwasem chlorooctowym, chloropropionowym, bromomasłowym itp., bądź też przez dobór odpowiedniego związku wyjściowego do syntezy związku o wzorze 12b.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku znajdują zastosowanie w leczeniu zwierząt. Są

one efektywnymi środkami przeciwpasożyto-
wymi, szczególnie przeciw motylicy wątrobowej wywoła-
nej zarówno przez dojrzałe jak i niedojrzałe
osobniki gatunku *Fasciola gigantica* i *Fasciola he-*
patica, które stanowią najbardziej rozpowszechnio-
ne pasożyty owiec i bydła. Wiele spośród zwią-
zków wytwarzanych sposobem według wynalazku
wykazuje aktywność przeciwko nicieniom (*nema-*
todo), przede wszystkim przeciwko owczym *Hae-*
monchus contortus, a niektóre z nich przeciw gli-
stom wędrującym (*askarydon*) atakującym trzodę
chlewną. Jest to szczególnie wyraźne w przypadku
związków o wzorze 1, w których podstawnik Y
jest grupą nitrową.

Przytoczone przykłady wyjaśniają sposób we-
dług wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 3-chlor-4-(p-chlorofenoksy)-ani-
lid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Przykład ten ilustruje ogólną metodę otrzymy-
wania podstawionych anilidów kwasu salicylowego,
będących przedmiotem niniejszego wynalazku,
gdzie podstawnik Q związku o wzorze 1, znajduje
się w położeniu para względem aminowego atomu
azotu.

a) Eter 2-chloro-4-nitrofenylo-*wo-p-chlorofeny-*
lo-wo.

Mieszaninę 100 g (0,842 mola) *p-chlorofenolu* i
58 g wodorotlenku potasowego miesza się mecha-
nicznie w trójszyjnej kolbie o pojemności 1 l, za-
opatrzonej w termometr, aż do uzyskania jedno-
rodnego roztworu. W tym czasie, wynoszącym oko-
ło 10 minut, obserwuje się wzrost temperatury
mieszaniny reakcyjnej do około 90° C. Następnie
dodaje się 90 g z porcji 173 g (0,901 mola) 3,4-
dwuchloronitrobenzenu i podnosi się ostrożnie
temperaturę mieszaniny do około 120° C. Wów-
czas rozpoczyna się egzotermiczna reakcja powo-
dująca wzrost temperatury do około 150° C. Gdy
temperatura ponownie opadnie do około 120° C,
wówczas dodaje się pozostałe 83 g dwuchloroni-
trobenzenu. Powoli ogrzewa się mieszaninę do tem-
peratury około 130° C i znów na skutek przebiegu
egzotermicznej reakcji następuje wzrost tempera-
tury do około 150° C.

Mieszaninę reakcyjną schładza się do tempe-
ratury 110° C i następnie dodaje się szybko 250 ml
wody jednocześnie intensywnie mieszając zawar-
tość kolby w celu uzyskania krystalicznego osadu.
Osad ten odsącza się, przemywa wodą i następnie
rozpuszcza w 800 ml wrzącego etanolu. Roztwór

ten zatęża się aż do rozpoczęcia krystalizacji. W
ten sposób uzyskuje się eter w ilości 142 g, w
postaci żółtych kryształów o temperaturze topnie-
nia 105—107°C. Po rekrytalizacji z wrzącego
etanolu otrzymuje się 136 g czystego eteru 2-chlo-
ro-4-nitrofenylo-*wo-p-chlorofenylo-*
wo o tempera-
turze topnienia 106—108° C.

b) Eter 4-amino-2-chlorofenylo-*wo-p-chlorofeny-*
lo-wo.

136 g eteru 2-chloro-4-nitrofenylo-*wo-p-chlorofe-*
nylo-
*nylo-*owego uzyskanego w etapie a) poddaje się
uwodornieniu w temperaturze pokojowej w 800 ml
etanolu przy ciśnieniu wodoru 40 psi (około
2,8 atm) w obecności niklu Raneya w ilości czte-
rech łyżeczek od herbaty, aż do zużycia całej te-
oretycznej ilości wodoru (co trwa około 8 godz.).

Katalizator usuwa się na drodze filtracji i cał-
kowicie odpędza się rozpuszczalnik poprzez de-
stylację próżniową, uzyskując 132 g brązowego
oleju, który krzepnie na ciało stałe o barwie sza-
rej i temperaturze topnienia 72 — 74° C. Jest to
eter stosowany w następnym etapie syntezy.

c) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-
dwubromosalicylowego.

62,3 g (0,242 mola) eteru 4-amino-2-chlorofenylo-
wo-p-chlorofenylo-
*wo-p-chlorofenylo-*owego i 72,5 g (0,245 mola) kwasu
3,5-dwubromosalicylowego miesza się z 725 ml
chlorobenzenu i miesza mechanicznie w celu uzys-
kania zawiesiny.

Następnie dodaje się stopniowo 8,6 ml trój-
chlorku fosforu. Mieszaninę ogrzewa się do wrze-
nia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godz, następ-
nie sączy na gorąco i zatęża pod próżnią do o-
bjętości około 450 ml. Tworzy się gęsta breja, któ-
rą schładza się do temperatury pokojowej i po
dwóch godzinach sączy i przemywa benzyną. Po
wysuszeniu osadu pod próżnią w temperaturze
50°C w ciągu 24 godz otrzymuje się 98 g surowca
produktu o temperaturze topnienia 163—165°C. Po
jego rekrytalizacji z mieszaniny benzenu i benzy-
ny uzyskuje się 85 g czystego 3-chloro-4-(p-chlo-
rofenoksy)-anilidu kwasu 3,5-dwubromosalicylo-
wego o temperaturze topnienia 164—165°C.

Przykład II—VI. Ogólna metoda syntezy ani-
lidów przedstawiona w przykładzie I została za-
stosowana w tych przykładach, z tym że użyto tu
równoważnych ilości *p-chloronitrobenzenu* zamiast
3,4-dwuchloronitrobenzenu w etapie a) i fenoli po-
danych w tablicy poniżej w celu uzyskania odpo-
wiednich eterów poddanych następnie redukcji w
poprzednim przykładzie (etap b) do amino związ-

Tablica 1

Przy- kład	Fenol	Eter	Anilid	Temperatura topnie- nia anilidu °C
II	fenol	4-aminofenylofenylo- wo	4-fenoksyanilid kwasu 3,5- dwubromosalicylowego	152—153
III	m-trójkfluorome- tylofenol	4-aminofenylo- <i>m-</i> <i>m-</i> trójkfluorometylofenylo- wo	4-(<i>m</i> -trójkfluorometylofeno- ksy)-anilid kwasu 3,5-dwu- bromosalicylowego	115—117
IV	p-metoksyfenol	4-aminofenylo- <i>p-</i> <i>p-</i> metoksyfenylo- <i>wo</i>	4-(<i>p</i> -metoksyfenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicy- lowego	198,5—200

V	p-cyjanofenol	4-aminofenylo- p-cyjanofenylo- wy	4-(p-cyjanofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicy- lowego	225—227
VI	p-nitrofenol	4-aminofenylo- p-nitrofenylo- wy	4-(p-nitrofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicy- lowego	214—216

ków podanych w tablicy. Te amino związki pod-
dano następnie reakcji z kwasem 3,5-dwunitro-
salicylowym zgodnie z opisem etapu c) w poprzednim
przykładzie i uzyskano analidy podane w powyższej
tablicy.

Jeśli powyższe reakcje powtórzyć z użyciem za-
miast opisanych fenoli odpowiednich tiofenoli,
wówczas otrzyma się odpowiednie tioestry, które
z kolei pozwalają otrzymać odpowiednie fenilo-
anilidy podstawionych kwasów salicylowych.

Przykłady VII i VIII—XVII 3-chloro-4-(p-
chloro-metylofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromo-
salicylowego i podobne.

Mieszaninę 45 g (0,17 mola) eteru 4-amino-2,4'-
dwuchloro-3'-metylodwufenylo-
wego, 48,6 g (0,17 mola) kwasu 3,5-dwubromosalicylowego i 6,1 ml
(0,07 mola) trójkloru fosforu w 1000 ml chloro-
benzenu miesza się pod chłodnicą zwrotną ogrzewa-
jąc do wrzenia przez okres 3 godz.

Mieszaninę reakcyjną sączy się na gorąco przez
szklany filtr porowaty. Przesącza się na ła-
źni wodnej pod zmniejszonym do około 15—20
mm Hg ciśnieniem usuwając całkowicie rozpusz-
czalnik. Produkt rekrystalizuje się z benzenu
i otrzymuje się 33 g czystego 3-chloro-4-(p-chloro-
m-metylofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromo-
salicylowego o temperaturze topnienia 137—174°C.

Tablica 2

Przy- kład	Eter	Anilid	Temperatura topnienia anilidu, °C
VIII	p-aminofenylo- p-bromofenylo- wy	4-(p-bromofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego	172—173
IX	p-aminofenylo- p-chlorofenylo- wy	4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego	166—168
X	p-aminofenylo- o-chlorofenylo- wy	4-(o-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego	161—162
XI	4-amino-2-chlorofenylo- fenylo- wy	3-chloro-4-fenoksy-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego	148—149
XII	p-aminofenylo- o-bromofenylo- wy	4-(o-bromofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego	170—171
XIII	p-aminofenylo- m-bromofenylo- wy	4-(m-bromofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego	158—160
XIV	p-aminofenylo- p-fluorofenylo- wy	4-(p-fluorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego	129—130
XV	4-amino-2-trójkfluorometylo- fenylo- p-chlorofenylo- wy	3-trójkfluorometylo-4-(p-chlorofeno- ksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromo- salicylowego	85—87 (jako eterat)
XVI	p-aminofenylo- m-metylo- p-chloro- fenylo- wy	4-(m-metylo-p-chlorofenoksy)-ani- lid kwasu 3,5-dwubromosalicylo- wego	149—150
XVII	4-amino-2-metoksy-fenylo- m- p-dwuchlorofenylo- wy	3-metoksy-4-(m,p-dwuchlorofenoksy)- anilid kwasu 3,5-dwubromosali- cylowego	183—184

Powtarzając powyższe operacje z równoważnymi
ilościami eterów wymienionych w poniższej ta-
blicy zamiast eteru 4-amino-2,4'-dwuchloro-3'-me-
tylodwufenylo-
wego, uzyskuje się wymienione w
tablicy anilidy.

Etery zastosowane w przykładach VII—XVII
otrzymano zgodnie z opisaniem w przykładzie I —

etap a i b — sposobem postępowania oraz przy-
kładem II stosując równoważne ilości odpowied-
niego halogeno nitrobenzenu i podstawionego fe-
nolu zamiast 3,5-dwuchloronitrobenzenu lub p-
chlorobenzenu. Można tu również użyć odpowied-
nich tioeterów w celu uzyskania fenyltioanilidów.

Przykłady XVIII i XIX—XXII 3-chloro-4-

(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego i anilidy podobne.

Mieszaninę 25,4 g (0,1 mola) eteru 4-amino-2,4'-dwuchlorodwufenylowego i 20,7 g (0,1 mola) kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego oraz 3,5 ml trójk
chlorku fosforu w 300 ml chlorobenzenu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszając

jednocześnie przez okres 3 godzin. Mieszaninę przesączono na gorąco i chłodzono na lodzie przez 3 godz. Otrzymane kryształy odsączono i przemyto benzyną uzyskując 32 g produktu o temperaturze topnienia 159—162°C. Produkt ten trzykrotnie rekrystalizowano z benzenu uzyskując 16,1 g czystego 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu 3,5-

Tablica 3

Przykład	Kwas	Eter	Anilid	Temperatura topnienia anilidu °C
XIX	3-bromosalicylowy	4-amino-2-chlorofenylo- owo-p-chlorofenylo- wy	3-chloro-4-chlorofenoksyani- lid kwasu 3-bromosalicylo- wego	201 — 202
XX	3, 5, 6-trójbromosalicylowy	4-amino-2-chlorofenylo- owo-p-chlorofenylo- wy	3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)- anilid kwasu 3, 5, 6-trójbromosalicylowego	234 — 235
XXI	3, 5, 6-trójdichlorosalicylowy	4-amino-2-chlorofenylo- owo-p-chlorofenylo- wy	3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)- anilid kwasu 3, 5, 6-trójdichlorosalicylowego	211 — 212
XXII	3, 5-dwubromo-6-hydroksyalicylowy	4-amino-2-chlorofenylo- owo-p-chloro-m-metylofenylo- wy	3-chloro-4(p-metylofenoksy)- anilid kwasu 3, 5-dwubromo-6-hydroksyalicylowego	202 — (rozkł.)

dwuchlorosalicylowego o temperaturze topnienia 161,5—162,5°C.

Opisane wyżej operacje powtórzone używając równoważnych ilości podanych w tablicy reagentów i uzyskano podane anilidy.

Przykład XXIII. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromo-6-hydroksyalicylowego.

Mieszaninę 13,8 g (0,09 mola) kwasu 2,6-dwuhydrobenzoesowego, 22,7 g (0,09 mola) eteru 4-amino-2,4'-dwuchlorodwufenylowego oraz 3,0 ml trójk
chlorku fosforu w 215 ml chlorobenzenu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną jednocześnie mieszając przez okres 3 godzin. Po pewnym czasie przebywania mieszaniny w temperaturze pokojowej z mieszaniny reakcyjnej wykrystalizuje produkt. Po rekrystalizacji z mieszaniny octanu etylu i benzenu otrzymano 17,9 g 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu 6-hydroksyalicylowego o temperaturze topnienia 204 — 206°C.

3,0 g (0,01 mola) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu 6-hydroksyalicylowego rozpuszczono w 200 ml eteru. Do roztworu tego dodano kroplami w temperaturze pokojowej 3,19 g (0,02 mola) bromu mieszając intensywnie roztwór. Po zakończeniu dodawania bromu mieszaninę reakcyjną schłodzono na lodzie, co spowodowało wytrącenie się z roztworu eterowego surowego produktu. Po rekrystalizacji benzenu uzyskano 4,5 g 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu 3,5-dwubromo-6-hydroksyalicylowego o temperaturze topnienia 187 — 188°C.

Przykład XXIV. 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromo-6-hydroksyalicylowego.

Mieszaninę 6,05 g kwasu 2,6-dwuhydroksybenzoesowego i 10,0 g eteru 5-amino-2,4'-dwuchlorodwufenylowego oraz 1,35 ml trójkchlorku fosforu ogrzewano do wrzenia ze 100 ml chlorobenzenu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godz. W temperaturze pokojowej z mieszaniny reakcyjnej wydzielił się surowy produkt. Po rekrystalizacji z mieszaniny benzenu i octanu etylu uzyskano 10,3 g 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu 6-hydroksyalicylowego o temperaturze topnienia 199 — 202°C.

10,3 g 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu 6-hydroksyalicylowego rozpuszczono w 620 ml eteru. Do roztworu w temperaturze pokojowej dodawano kroplami 2,68 ml bromu intensywnie mieszając roztwór. Po dodaniu do mieszaniny 300 ml benzyny z roztworu wydzielił się osad surowego produktu. Po rekrystalizacji z mieszaniny eteru i benzyny uzyskano 10 g 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu 3,5-dwubromo-6-hydroksyalicylowego o temperaturze topnienia 171 — 173°C. (z rozkładem).

Przykład XXV. Siarczek 4-amino-4'-fluorodwufenylo-
wy.

Roztwór 30 g siarczku 4-fluoro-4'-nitrofenylo-
wego w 300 ml etanolu poddano redukcji w temperaturze pokojowej za pomocą wodoru o ciśnieniu 40 psi (około 2,8 atm) w obecności 2,5 g niklu Raneya, jako katalizatora. Po przereagowaniu teoretycznej ilości wodoru usunięto katalizator na drodze filtracji i zateżono roztwór pod próżnią uzyskując oleistą substancję, która następnie zakrzepła. Po roztarciu tego ciała stałego i przemyciu go benzyną uzyskano 24 g zasadniczo czystego siarczku 4-amino-4'-fluorodwufenylo-
wego o temperaturze topnienia 63 — 65°C.

Przykład XXVI. 4-(p-fluorofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Mieszaninę 24,3 g siarczku 4-amino-4'-fluorodwufenyloвого i 32,8 g kwasu 3,5-dwubromosalicylowego oraz 3,9 ml trójkchloru fosforu w 340 ml chlorobenzenu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Mieszaninę następnie przesączono, jeszcze gdy była gorąca, a filtrat zateżono do małej objętości aż do rozpoczęcia krystalizacji. W celu pełnego wykrystalizowania produktu dodano 50 ml benzyny. Po rekrystalizacji surowego produktu z materiału uzyskano 43 g 4-(p-fluorofenylotio)-anilidu kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 154–157°C.

Przykład XXVII. 4-(p-fluorofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromo-6-metoksyalicylowego.

Mieszaninę 5,0 g kwasu 6-metoksyalicylowego i 6,52 g siarczku 4-amino-4'-fluorodwufenyloвого oraz 1,56 ml trójkchloru fosforu w 105 ml chlorobenzenu mieszano w temperaturze pokojowej przez okres 30 min, po czym ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godz. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej zateżono ją pod próżnią i otrzymano oleistą ciecz. Olej ten rekrystalizowano w 60 ml etanolu i otrzymano 4-(p-fluorofenylotio)-anilid kwasu 6-metoksyalicylowego o temperaturze 109–110°C.

1 g 4-(p-fluorofenylotio)-anilidu kwasu 6-metoksyalicylowego w 15 ml gorącego lodowatego kwasu octowego. Następnie w temperaturze 65°C dodano 0,3 ml bromu rozpuszczonego w 2 ml lodowatego kwasu octowego. Po przereagowaniu całej ilości bromu mieszaninę reakcyjną wylewa się do lodu i utworzone w ten sposób ciało stałe odsącza się. Po rekrystalizacji produktu z mieszaniny eteru i benzyny uzyskany czysty 4-(p-fluorofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromo-6-metoksyalicylowego o temperaturze topnienia 112–113°C.

Przykład XXVIII. 4-(p-fluorofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromo-6-hydroksyalicylowego.

Mieszaninę 23,0 g (0,149 mola) kwasu 2,6-dwuhydroksybenzoesowego, 32,6 g (0,149 mola) siarczku 4-amino-4'-fluorodwufenyloвого i 5,2 ml trójkchloru fosforu w 450 ml chlorobenzenu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 3 godzin. W temperaturze pokojowej po pewnym czasie z mieszaniny reakcyjnej wydzielą się w postaci osadu surowy produkt reakcji. Kryształy te odsącza się, a następnie — po rekrystalizacji z metanolu — uzyskano 34,4 g 4-(p-fluorofenylotio)-anilidu kwasu 6-hydroksyalicylowego o temperaturze topnienia 169–172°C.

5,0 g 4-(p-fluorofenylotio)-anilidu kwasu 6-hydroksyalicylowego rozpuszczono w 250 ml eteru. Następnie dodano kroplami 1,44 ml benzenu jednocześnie energicznie mieszając roztwór. Uzyskany roztwór zateżono pod próżnią uzyskując oleistą ciecz. Olej ten rozpuszczono w 55 ml benzenu, z którego po ochłodzeniu wykrystalizowało 2,1 g 4-(p-fluorofenylotio)-anilidu kwasu 3,5-dwubromo-6-hydroksyalicylowego o temperaturze topnienia 167°C z rozkładem.

Przykład XXIX. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego.

Mieszaninę 31,0 eteru 4-amino-2,4'-dwuchlorodwufenyloвого, 47,4 g kwasu 3,5-dwujodosalicylowego i 4,3 ml trójkchloru fosforu w 235 ml chlorobenzenu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 3 godz. Gorący roztwór zdekantowano znad wytworzonych stałych osadów. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej z roztworu wydzielił się surowy produkt. Po rekrystalizacji z benzenu uzyskano 27,8 g 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu 3,5-dwujodosalicylowego o temperaturze topnienia 168–170°C.

Przykład XXX. 3-bromo-4-(p-bromofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Mieszaninę 18,4 g (0,0534 mola) eteru 4-amino-2,4'-dwubromodwufenyloвого, 15,8 g (0,053 mola) kwasu 3,5-dwubromosalicylowego i 1,82 ml trójkchloru fosforu w 150 ml chlorobenzenu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 3 godz. jednocześnie intensywnie mieszając.

Mieszaninę reakcyjną sączo na gorąco, po czym pozwolono jej ochłodzić się do temperatury pokojowej w ciągu nocy. Zielone kryształy, które wydzielili się z roztworu, odsączo, zaś przesącz przemyto 25 ml 2,5 n roztworu kwasu solnego i 25 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego. Warstwę organiczną oddzielono i suszono nad roztworem siarczanu magazynowego, po czym zateżono do uzyskania stałej masy, którą dołączono do uprzednio uzyskanych kryształów. Ciało stałe rekrystalizowano dwukrotnie z benzenem, po czym oczyszczono za pomocą węgla aktywowanego i ponownie czterokrotnie rekrystalizowano z benzenem. W wyniku tych operacji uzyskano 12 g 3-bromo-4-(p-bromofenoksy)-anilidu kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 185–186°C.

Przykład XXXI. 3-chloro-4-(o,p-dwuchlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Mieszaninę 38,2 g (0,132 mola) eteru 4-amino-2,2',4'-trójkchlorodwufenyloвого, 39,1 g (0,132 mola) kwasu 3,5-dwubromosalicylowego i 4,5 ml trójkchloru fosforu w 350 ml chlorobenzenu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, jednocześnie intensywnie mieszając. Mieszaninę reakcyjną przesączo na gorąco i pozostawiono w temperaturze pokojowej przez okres 2 godz. Otrzymano 40 g białych kryształów, z których po trzykrotnej rekrystalizacji z benzenu i dwukrotnej z etanolu uzyskano 23,9 g czystego 3-chloro-4-(p-o-dwuchlorofenoksy)-anilidu kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 149–151°C.

Przykład XXXII. 3-chloro-4-(m,p-dwuchlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Mieszaninę 37,5 g (0,13 mola) eteru 4-amino-2,3',4'-trójkchlorodwufenyloвого, 37,2 g (0,13 mola) kwasu 3,5-dwunitrosalicylowego i 4,4 ml trójkchloru fosforu w 400 ml chlorobenzenu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 3 godz. jednocześnie energicznie mieszając. Mieszaninę re-

akcyjną przesączono na gorąco i z przesączu po ochłodzeniu wydzielili się białe kryształy. Produkt ten rekrytalizowano dwukrotnie z benzenu uzyskując 32 g 3-chloro-4-(m,p-dwuchlorofenoksy)-anilidu kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 193,5 — 194,5° C.

Przykład XXXIII. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 5-bromo-3-nitrosalicylowego.

Mieszaninę 33,3 g (0,132 mola) eteru 4-amino-2,4'-dwuchlorodwufenyloвого, 34,4 g (0,132 mola) kwasu 5-bromo-3-nitrosalicylowego i 4,5 ml (0,0513 mola) tróchlorku fosforu w 350 ml chlorobenzenu umieszczono w kolbie o pojemności 1 l i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 3 godz, jednocześnie mieszając. Mieszaninę reakcyjną przesączono na gorąco, a następnie pozostawiono do ostygnięcia, podczas którego przesącz przybrał postać ciemnej oleistej cieczy. Do cieczy tej dodano 25 ml benzenu i pozostawiono na noc. Wytworzone kryształy odsączono następnie na filtrze szklanym i przemyto dwukrotnie benzenem. Produkt rekrytalizowano z etanolu, a następnie rozpuszczono w mieszaninie 75 ml dwumetyloformamidu i 25 ml wody.

Do mieszaniny tej dodano następnie 250 ml etanolu. Całość podgrzano do całkowitego rozpuszczenia się osadu. Następnie roztwór powoli schłodzono do temperatury pokojowej, po czym przeniesiono na лёд. Po zakończeniu krystalizacji osad oddzielono, przemyto etanolem i suszono w próżni w temperaturze 50° C, uzyskując 42 g 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu 5-bromo-3-nitrosalicylowego o temperaturze topnienia 150 — 152° C.

Przy użyciu zamiast kwasu 5-bromo-3-nitrosalicylowego równoważnych ilości kwasów 5-nitrosalicylowego i 3-bromo-5-nitrosalicylowego w analogicznie przeprowadzonej reakcji uzyskano odpowiednio 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 5-nitrosalicylowego i 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-bromo-5-nitrosalicylowego, o temperaturach topnienia wynoszących odpowiednio 200 — 202° C i 213 — 214° C.

Przykład XXXIV. 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Przykład poniższy stanowi ilustrację sposobu otrzymywania anilidów będących przedmiotem wynalazku, w których podstawnik Q we wzorze I znajduje się w położeniu meta w stosunku do amidowego atomu azotu. Sposób postępowania opisany w przykładzie Ia i Ib zastosowano w celu otrzymania eteru 4-amino-2-chlorofenyloво-p-chlorofenyloвого. Tak otrzymany eter w ilości 10 g acetylowano za pomocą 6,5 ml bezwodnika kwasu octowego w 10 ml benzenu poprzez mieszanie w temperaturze pokojowej przez 15 min. Mieszaninę reakcyjną schłodzono następnie celem wykrystalizowania produktu.

Po odsączeniu osadu otrzymano 12 g eteru 4-acetyloamino-2,4'-dwuchlorodwufenyloвого o temperaturze topnienia 142 — 143° C. 10 g tego związku zalano 100 ml bezwodnika kwasu octowego uzyskując zawiesinę, którą schłodzono do temperatury 0° C. Zawiesinę tę nitrowano następnie przez do-

dawanie po kropki roztworu 5,35 ml stężonego kwasu azotowego w 1,70 ml bezwodnika kwasu octowego mieszając energicznie i utrzymując temperaturę 0° C. Po zakończeniu dodawania mieszaniny nitrującej mieszano roztwór przez dalszą godzinę w temperaturze 0° C. Mieszaninę reakcyjną przelano następnie do 300 ml wody z lodem w celu wykrystalizowania produktu. Po odsączeniu produktu uzyskano 6,6 g eteru 4-acetyloamino-2,4'-dwuchloro-5-nitrodwufenyloвого o temperaturze topnienia 132 — 136° C. Produkt ten rekrytalizowano dwukrotnie z etanolem uzyskując 4 g czystego związku o temperaturze topnienia 145 — 146° C.

1 g tak otrzymanego związku ogrzewano do wrzenia w 10 ml etanolu na łaźni parowej, po czym dodano roztwór 0,75 g wodorotlenku potasowego w 2 ml wody. Mieszaninę tę ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 15 min, następnie ochłodzono do temperatury pokojowej, a wytrącony osad odsączono i przemyto 30%-owym wodnym roztworem etanolu, uzyskując 750 mg eteru 4-amino-2,4'-dwuchloro-5-nitrodwufenyloвого o temperaturze topnienia 186 — 188° C.

Roztwór 0,6 g otrzymanego uprzednio eteru w 75 ml etanolu zadano 3,2 ml stężonego kwasu siarkowego i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną jednocześnie mieszając.

Do otrzymanego roztworu dodano roztwór 3,05 g azotanu sodowego w 7 ml wody z szybkością umożliwiającą ulotnienie się wydzielającego gazu. Po zakończeniu dodawania azotanu ogrzewano roztwór do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez następną godzinę.

Następnie mieszaninę reakcyjną przesączono na gorąco, a przesącz zateżono pod próżnią do objętości 25 ml. Następnie roztwór rozcieńczono wodą aż do momentu rozpoczęcia krystalizacji; otrzymany eter 2,4'-dwuchloro-5-nitrodwufenyloвоy rekrytalizowano z etanolu, a następnie z eteru nadtowego, uzyskując produkt o temperaturze topnienia około 93° C. Eter ten poddano następnie uwodornieniu zgodnie z zasadami podanymi w przykładzie Ib, uzyskując eter 5-amino-2,4'-dwuchlorodwufenyloвоy wykorzystuje się w następnym przejściu bez oczyszczania.

Mieszaninę złożoną z 9 g poprzednio otrzymanego aminoeteru 12,6 g kwasu dwubromosalicylowego i 1,45 ml tróchlorku fosforu w 150 ml chlorobenzenu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez okres 3 godz jednocześnie mieszając. Mieszaninę przesączono na gorąco, a następnie zateżono aż do uzyskania oleistej cieczy. Produkt ten krystalizowano z benzenu, po czym rekrytalizowano z wodnego roztworu etanolu uzyskując 11 g 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 165 — 167° C.

Powtarzając opisane wyżej postępowanie z zastosowaniem równoważnych ilości wspomnianych wyżej pochodnych fenoli lub tiofenoli zamiast p-chlorofenolu oraz równoważnik ilości innych wyżej wspomnianych halogenonitrobenzenów w miejscach 3,4-dwuchloronitrobenzeny, otrzymuje się odpowiednie anilidy mające podstawnik Q we wzo-

rze I przyłączony w pozycję meta w stosunku do amidowego atomu azotu.

Przykład XXXV. 4-(p-bromobenzenosulfonylo)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Mieszaninę 28,2 g sulfonu 4-amino-4'-bromodwufenylowego, 25,8 g kwasu 3,5-dwubromosalicylowego i 2,5 ml tróchlorku fosforu w 300 ml chlorobenzenu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 3 godz, jednocześnie energicznie mieszając. Roztwór przesączono na gorąco i zateżono aż do momentu rozpoczęcia krystalizacji. Kryształy odsączono i rekrystalizowano z dwumetyloformamidu uzyskując 47 g 4-(p-bromobenzenosulfonylo)-anilidu kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 283 — 285° C z rozkładem.

Jeśli opisaną wyżej reakcję powtórzyć stosując równoważne ilości innych kwasów salicylowych wymienionych wyżej zamiast kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, wówczas otrzymuje się benzenosulfonyloanilidy odpowiednich kwasów.

Odpowiednie związki sulfinyłowe otrzymuje się w wyniku analogicznej reakcji przy zastosowaniu zamiast sulfonu dwufenyłowego odpowiednich sulfotlenków dwufenyłowych.

Przykład XXXVI. 4-benzoilooanilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Przeprowadzono reakcje opisane w przykładzie 1c, stosując zamiast eteru 4-amino-2-chlorofenylowo-p-chlorofenylowego 4-aminobenzofenon, uzyskując 4-benzoilooanilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 220 — 222° C.

Przykład XXXVII. 3-chloro-4-(p-chlorobenzyloksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Przeprowadzono reakcje opisane w przykładzie IIc, stosując zamiast eteru 4-amino-2-chlorofenylowo-p-chlorofenylowego 3-chloro-4-(p-chlorobenzyloksy)-anilinę i uzyskano 3-chloro-4-(p-chlorobenzyloksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 208 — 209° C.

Stosując w analogicznych reakcjach równoważne ilości 3-chloro-4-(p-chlorofenylotoksy)-aniliny zamiast benzyloksy związku uzyskuje się odpowiednie anilidy.

Przykład XXXVIII. 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Roztwór 29,6 g (0,1 mola) kwasu 3,5-dwubromosalicylowego w 400 ml wolnego od metanolu dwumetyloformamidu zadano 7 g (0,1 mola) metanolanu potasowego. Uzyskaną sól potasową zadano następnie 100 ml 1 molowego roztworu trójtlenku siarki w dwumetyloformamidzie w temperaturze 15 — 20° C. Po 10 minutach do mieszaniny dodano 25,4 g (0,1 mola) 3-(p-chlorofenoksy)-4-chloroaniliny i uzyskany roztwór utrzymywano w temperaturze pokojowej w ciągu 30 min. Następnie roztwór rozcieńczono poczwórną objętością wody, a wytrącony osad oddzielono na drodze filtracji i przemyto wodą. Surowy produkt rozpuszczono w 300 ml benzenu i oczyszczono oraz osuszono przez destylację azeotropową. Po rekrystalizacji z benzenu uzyskano czysty 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 167—169° C.

Przykład XXXIX. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Roztwór 2,96 g (0,01 mola) kwasu 3,5-dwubromosalicylowego i 1,01 g (0,01 mola) trójetyleaminy w 20 ml suchego nitrylu kwasu octowego w temperaturze 0 — 20° C do 2,53 g (0,01 mola) 3-sulfonianu N-etylo-5-fenylizoksyazolinowego w 20 ml nitrylu kwasu octowego. Mieszaninę energicznie mieszano aż do zupełnego rozpuszczenia się składników, a następnie do uzyskanego roztworu dodano 2,54 g (0,01 mola) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)aniliny i 1,01 g (0,01 mola) trójetyleaminy w 20 ml suchego nitrylu kwasu octowego, w temperaturze 0 — 20° C. Mieszaninę mieszano mechanicznie przez okres 15 — 20 godz, po czym usuwano rozpuszczalnik przez oddestylowanie pod próżnią. Pozostałość destylacyjną rozcierano z wodą i produkt surowy oddzielano przez odsączenie. Po rekrystalizacji z mieszaniny benzenu i nafty uzyskano czysty 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 164 — 166° C.

Przykład XL. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 5-bromo-3-nitrosalicylowego.

Mieszaninę 2,62 g (0,01 mola) kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego i 25 ml chlorku tionylu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 2 godz. Nadmiar chlorku tionylu usunięto następnie przez odparowanie pod ciśnieniem atmosferycznym, a pozostałość przemyto dwukrotnie benzenem, po czym mieszano intensywnie przez okres 2 godz. z eterowym roztworem amoniaku.

Nadmiar eteru i amoniaku usunięto następnie przez destylację pod ciśnieniem atmosferycznym, zaś pozostałość rozpuszczono w chloroformie 25 ml i do roztworu dodano 0,88 g (0,01 mola) eteratu trójtfluorku boru. Następnie chloroform usunięto i pozostałość rozpuszczono w 75 ml chlorobenzenu. Do otrzymanego roztworu kompleksu amidu i trójtfluorku boru w chlorobenzenu dodano 2,54 g (0,01 mola) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-aniliny i mieszaninę ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 30 min. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodzono, przemyto wodą i zateżono pod próżnią do objętości około 30 ml. Uzyskaną w ten sposób gęstą breję przesączono i przemyto naftą. Po rekrystalizacji z etanolu uzyskano czysty 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 5-bromo-3-nitrosalicylowego o temperaturze topnienia 150—152° C.

Przykład XLI. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Mieszaninę 72,5 g (0,25 mola) kwasu 3,5-dwubromosalicylowego i 55 ml chlorku tionylu w 350 ml benzenu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 2 godz. Benzen wraz z nadmiarem chlorku tionylu usunięto na drodze destylacji pod próżnią, zaś pozostałość powtórnie rozpuszczono w benzenie (80 ml). Do tego roztworu w benzenie dodano w ciągu 10 min roztwór 62,3 g (0,245 mola) eteru 4-amino-2-chlorofenylowo-p-chlorofenylowego w 250 ml 15%-owego wodorotlenku sodowego, jednocześnie energicznie mieszając roztwór. Uzyskany roztwór miesza się jeszcze

przez 60 min. Następnie doprowadza się pH roztworu do wartości 6 i wówczas z roztworu wypada surowy produkt. Po rekrytalizacji z mieszaniny benzenu i nafty uzyskano czysty 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 164 — 166° C.

Przykład XLII. 3-chloro-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego.

Roztwór 9,2 g (0,1 mola) chlorku N-metyloacetimidylowego w 150 ml toluenu zadano 26,2 g (0,1 mola) kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego w temperaturze —10° C. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury 25 — 30° C i dodano 25,4 g (0,1 mola) 3-chloro-4-p-chlorofenoksy aniliny. Mieszaninę utrzymywano w temperaturze pokojowej w ciągu 20 min, po czym ogrzano ją do temperatury 80° C, utrzymując ją przez okres 30 min. Surowy produkt wykrystalizowano z mieszaniny przez rozcieńczenie jej metanolem. Po rekrytalizacji z mieszaniny acetonu i metanolu uzyskano czysty 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego o temperaturze topnienia 149 — 150° C.

Przykład XLIII. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego.

Mieszaninę 26,2 g (0,1 mola) kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego i 25,4 (0,1 mola) 3-chlorku-4-p-chlorofenoksy aniliny w 400 ml toluenu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną jednocześnie mieszając. Wodę wywiązującą się przy tworzeniu amidu usuwano przez destylację azeotropową w ciągu 12 godz. Mieszaninę reakcyjną zatężono do objętości 100 ml i wydzielono produkt na drodze krystalizacji w wyniku ochłodzenia roztworu. Surowy produkt oddzielono przez filtrację i przeemyto toluenem. Po rekrytalizacji z mieszaniny acetonu i metanolu uzyskano czysty 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego o temperaturze topnienia 149 — 150° C.

Jeśli powyższą reakcję przeprowadzi się zastępując kwas 3-nitro-5-bromosalicylowy przez 3-nitro-5-bromosalicylan fenylu lub 3-nitro-5-bromosalicylan metylu, bądź przez kwas 3-nitro-5-bromotiolosalicylowy uzyskuje się identyczny produkt, to jest 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego.

Przykład XLIV. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Zawiesinę 29,6 g (0,1 mola) kwasu 3,5-dwubromosalicylowego w 300 ml czterohydrofuranu ochładza się do temperatury —10° C, mieszając i jednocześnie dodając 10,1 g (0,1 mola) trójetyloaminy i 10,8 g (0,1 mola) chloromrówczanu etylu. Roztwór mieszano przez 30 min w temperaturze —10° C, po czym dodano 25,4 g (0,1 mola) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-aniliny i pozwolono mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Następnie mieszaninę zatężono do dziesiątej części jej początkowej objętości, a wydzielający się produkt odsączono i przeemyto czterohydrofuranem i wodą. Po wysuszeniu w próżni uzyskano zasadniczo czysty 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-

-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 173 — 175° C.

Powyższą reakcję można przeprowadzić również stosując zamiast chloromrówczanu etylu chloromrówczan metylu lub fenylu.

Przykład XLV. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego.

Mieszaninę 50 g kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego i 200 ml chlorku tionylu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną aż do zaniku wydzielania się chlorowodoru. Mieszaninę następnie przesączono i zatężono aż do uzyskania oleistej cieczy. Po przemyciu dioksanem surowy chlorek kwasowy mieszano z 400 ml dioksanu przez pewien czas w temperaturze pokojowej. Następnie dodano szybko stężony roztwór wodny zawierający 65 g azydru sodu. Mieszaninę utrzymywano w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, po czym zatężono do małej objętości, a pozostałość przeemyto wodą na lejek porowatym. Surowy azidek wysuszono na powietrzu i zadano 48 g 4-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-aniliny w 300 ml chlorobenzenu w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na okres 17 godzin w temperaturze pokojowej, po czym zainicjowano krystalizację produktu przez dodanie etanolu. Po odsączeniu i wysuszeniu produktu uzyskano zasadniczo czysty 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego o temperaturze topnienia 148 — 150° C.

Przykład XLVI. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 5-bromo-3-nitrosalicylowego.

Mieszaninę 3,33 g (0,013 mola) eteru 4-amino-2,4'-dwuchlorodwufenylowego i 3,40 g kwasu 6-bromo-3-nitrosalicylowego w 15 ml fosforynu trójetylowego ogrzewano z 1,2 g dwuchlorofosforynu etylowego na łaźni parowej przez okres 1 godz.

Mieszaninę reakcyjną wylano następnie do wody i oddzielono surowy produkt, który wypadł z roztworu. Po rekrytalizacji z mieszaniny dwumetyloformamid-etanol-woda o składzie 3:10:1 uzyskano 0,8 g 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu 5-bromo-3-nitrosalicylowego o temperaturze topnienia 150—152° C.

Powyższą reakcję można również przeprowadzić używając równoważnych ilości pirofosforynu czterotylowego lub chlorofosforynu dwutylowego zamiast dwuchlorofosforynu etylu.

Przykład XLVII. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Mieszaninę 29,6 g (0,1 mola) kwasu 3,5-dwubromosalicylowego i 16,2 g (0,1 mola) N,N'-karbonylodwuimidazolu w 150 ml czterohydrofuranu utrzymywano przez 30 min. w temperaturze pokojowej, po czym dodano 25,4 g (0,1 mola) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-aniliny. Mieszaninę odstawiono na okres 17 godz, a następnie usunięto rozpuszczalnik poprzez destylację pod próżnią. Pozostałość roztarło z zimnym 1 n kwasem solnym, odsączono przeemyto 1 n kwasem solnym i wodą, po czym wysuszono na powietrzu. Po rekrytalizacji z benzenu uzyskano czysty 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-ani-

lid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 174—175°C.

Przykład XLVIII. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego.

Zawiesinę 26,2 g (0,1 mola) kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego i 25,4 g (0,1 mola) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-aniliny w 150 ml octanu etylu zadano 21 g etoksyacetyleny.

Mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 2 godz, po czym usunięto nadmiar etoksyacetyleny i octan etylu przez destylację. Pozostałość wykrystalizowano z mieszaniny aceton — etanol i uzyskano zasadniczo czysty 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego o temperaturze topnienia 148—151°C.

Przykład XLIX. 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

2,1 g (10 moli) dwucykloheksylokarbodwuimidu dodano mieszając do mieszaniny 2,96 g (10 moli) kwasu 3,5-dwubromosalicylowego i 2,54 g (10 moli) 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-aniliny. Mieszaninę pozostawiono w temperaturze pokojowej przez okres 24 godz, po czym ogrzano ją do temperatury 50°C. Dwucykloheksylokarbodwuimid usunięto na drodze filtracji. Produkt wykrystalizowano przez oziębienie roztworu i po rekrystalizacji z benzenu uzyskano czysty 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 168—169°C.

Przykład L. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Dodano 12 g (0,1 mola) trójchlorku boru do roztworu 76,2 g (0,3 mola) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-aniliny i 35 g (0,3 mola) trójetyleaminy w 1 l benzenu. Mieszaninę pozostawiono na 20 min w temperaturze pokojowej, po czym wytrącono kompleks aminozwiązku z trójchlorkiem boru przez dodanie eteru naftowego. 29,6 g (0,1 mola) kwasu 3,5-dwubromosalicylowego i 7,7 g wydzielonego uprzednio związku zalano 400 ml benzenu i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godz. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono następnie do temperatury 40°C i przemyto 100 ml 1 n roztworu kwasu solnego i wodą. Roztwór załężono następnie do małej objętości i roztwór wykrystalizowano w temperaturze pokojowej. Po rekrystalizacji z benzenu uzyskano czysty 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 171—173°C.

Przykład LI. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego.

Mieszaninę 25,4 g (0,1 mola) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-aniliny i 25,8 g (0,1 mola) pirofosforynu czteroeetylowego w 220 ml fosforynu dwuetylowego ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 1,5 godz. Dodano następnie 26,2 g (0,1 mola) kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego i kontynuowano ogrzewanie przez okres dalszych 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono i wytrącono produkt przez dodanie 1 l wody. W wyniku rekrystalizacji z mieszaniny acetonu i metanolu otrzymano czysty 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosa-

licylowego o temperaturze topnienia 149—150°C.

Przykład LII. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Do roztworu 25,4 g (0,1 mola) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-aniliny w 150 ml o-dwuchlorobenzenu dodano 10,1 g trójetyleaminy, a następnie 5,11 g (0,03 mola) tlenochloru fosforu, jednocześnie chłodząc mieszaninę. Mieszaninę energicznie mieszano w temperaturze 20—25°C przez okres 20 min, po czym dodano 29,6 g (0,1 mola) kwasu 3,5-dwubromosalicylowego i uzyskany roztwór ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godz. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodzono, przesączono, przemyto wodą i suszono nad siarczanem sodu. Czynnikiem suszący usunięto przez sączenie i wydzielono produkt z roztworu dodając n-heksanu. Po rekrystalizacji z benzenu otrzymano 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 173—175°C.

Przykład LIII. 4-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Do roztworu 25,4 g (0,1 mola) 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-aniliny w 200 ml o-dwuchlorobenzenu dodano jednocześnie 10,1 g (0,1 mola) trójetyleaminy i 8,2 g (0,05 mola) dwuchlorofosforynu etynu w temperaturze 0—5°C. Mieszaninę stopniowo ogrzano do temperatury pokojowej i utrzymywano w niej przez okres 2 godzin, po czym dodano 29,6 g (0,1 mola) kwasu 3,5-dwubromosalicylowego. Mieszaninę reakcyjną utrzymywano pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 180°C przez okres 4 godz. Następnie rozpuszczalnik usunięto poprzez destylację próżniową, a produkt wytrącono przez dodanie benzenu. Osad oddzielono na drodze sączenia i po wysuszeniu uzyskano zasadniczo czysty 4-chloro-3-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 168—169°C.

W powyższej reakcji można również otrzymać anilid stosując zamiast chlorofosforanu dwuetylowego dwuchlorofosforan etylowy.

Przykład LIV. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego.

W 450 ml benzenu rozpuszczono 25,4 g (0,1 mola) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-aniliny i do otrzymanego roztworu dodano 17,5 g (0,1 mola) dwuchlorofosforanu n-butyłu oraz 20,2 g (0,2 mola) trójetyleaminy jednocześnie chłodząc mieszaninę. Następnie roztwór mieszano w ciągu godz w temperaturze pokojowej po czym ochłodzono ją do 10°C i usunięto wytrącony osad halogenowodoru trójetyleaminy na drodze filtracji. Do roztworu dodano 2,2 g (0,1 mola) kwasu 3-nitro 5-bromosalicylowego i mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 5 godz. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodzono i przesączono, zaś produkt wytrącono przez dodanie podwójnej objętości etanolu. Produkt oddzielono na drodze filtracji i po wysuszeniu uzyskano czysty zasadniczo 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego o temperaturze topnienia 148—149°C.

Przykład LV. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Do roztworu 25,4 g (0,1 mola) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-aniliny w 180 ml ksylenu w temperaturze 0—5°C dodano 7,4 g (0,05 mola) dwuchloro-
fosforynu etylowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2—3 godz, lub do czasu zakończenia wydzielania się chlorowodoru. Następnie dodano 29,6 g (0,1 mola) kwasu 3,5-dwubromosalicylowego i kontynuowano ogrzewanie do wrzenia przez okres dalszych 4 godz.

Roztwór następnie zateżono do objętości 60 ml, i wykrystalizowano produkt przez dodanie 50 ml n-heksanu. Po rekrystalizacji z benzenu otrzymano czysty 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 172—175°C.

Przykład LVI. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Do roztworu 32,5 g (0,13 mola) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-aniliny w 400 ml chlorobenzenu dodano w temperaturze pokojowej 5,6 ml (0,06 mola) trójskorku fosforu. Roztwór pozostawiono na okres 10 min, po czym ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godz, lub do zakończenia wydzielania się chlorowodoru. Roztwór ochłodzono do temperatury pokojowej, odsączono nierozpuszczone substancje i surowy przejściowy związek fosforoazo uzyskano przez zateżenie roztworu w próżni. Do roztworu 5 g (9,4 mola) związku przejściowego w 50 ml chlorobenzenu dodano 5,54 g (18,7 moli) kwasu 3,5-dwubromosalicylowego. Mieszaninę ogrzewano do temperatury 110°C przez okres 2,5 godz, po czym przesączono i zateżono ją do objętości 40 ml. Produkt wykrystalizowano przez ochłodzenie, oddzielono na drodze filtracji i po przemyciu zimnym chlorobenzenem i eterem naftowym otrzymano zasadniczo czysty 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 170—173°C.

Przykład LVII. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

7,62 g (0,03 mola) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-aniliny ogrzewano w temperaturze 150 do 180°C w atmosferze azotu z 0,27 g (0,01 mola) dokładnie rozdrobnionego metalicznego glinu, do praktycznie całkowitego zużycia glinu. Mieszaninę tę zalano 75 ml chlorobenzenu i do zawiesiny tej dodano jednocześnie mieszając roztwór 2,96 g (0,01 mola) kwasu 3,5-dwubromosalicylowego w 25 ml chlorobenzenu. Po zakończeniu egzotermicznego przebiegu reakcji doprowadzono reakcję do końca przez ogrzewanie mieszaniny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 1 godz. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono i przesączono w celu usunięcia nierozpuszczalnych pozostałości, a przesącz przemity rozcieńczonym kwasem solnym, aby usunąć nieprereagowaną aminę. Roztwór zateżono następnie pod próżnią do objętości około 50 ml, a uzyskaną gęstą breję przesączono i przemity naftą. Pozostałość rozpuszczono w gorącym benzenie, odsączono czę-

ści nierozpuszczalne i ochłodzono przesącz do temperatury pokojowej. Produkt wytrącono przez dodanie nafty i po odsączeniu i wysuszeniu otrzymano zasadniczo czysty 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 171—172°C.

Przykład LVIII. 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego.

Do roztworu 39,4 g (0,1 mola) węglanu bis-2,4-dwunitrofenylowego w 200 ml octanu etylu dodano w ciągu 3 godz w temperaturze pokojowej 25,4 g (0,1 mola) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilidy. Związek przejściowy wytrącono przez dodanie eteru naftowego, przesączono i przemity za pomocą eteru naftowego. Następnie związek ten zmieszano z 26,2 g (0,1 mola) kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego i mieszaninę w postaci stopu ogrzewano do temperatury 115°C przez okres 35 min. Stop rozpuszczono następnie w 40 ml acetonu i wykrystalizowano produkt przez dodanie 180 ml metanolu. Po odsączeniu i wysuszeniu produktu otrzymano zasadniczo czysty 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3-nitro-5-bromosalicylowego o temperaturze topnienia 148—151°C.

Przykład LIX. 2-acetoksy-3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-3,5-dwubromobenzanilid.

Mieszaninę 31,3 g (0,123 mola) eteru 4-amino-2,4'-dwuchlorodwufenylowego i 90 ml odwodnionego toluenu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i dodawano po kropli roztwór 43,7 g chlorku 2-acetoksy-3,5-dwubromobenzoilu w 125 ml toluenu, jednocześnie intensywnie mieszając. Po 6 godz ogrzewania do wrzenia pod chłodnicą zwrotną ochłodzono mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i zateżono następnie w próżni aż do uzyskania brązowej oleistej cieczy. Olej ten rozpuszczono w chloroformie i przemity rozcieńczonym roztworem kwasu solnego i rozcieńczonym roztworem węglanu sodowego, a następnie ponownie zateżono pod próżnią. Uzyskany brązowy olej krystalizowano z mieszaniną benzenu z benzyną i przekrystalizowano dwukrotnie z izopropanolu, uzyskując 33,5 g 2-acetoksy-3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-3,5-dwubromobenzanilidu o temperaturze topnienia 147—148°C.

Przykład LX. 3-chloro-4-(p-bromo-m-trójsfluorometylofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Do ogrzewanego do wrzenia pod chłodnicą zwrotną roztworu 0,925 g (0,00252 mola) eteru 4-amino-4'-bromo-3'-trójsfluorometylodwufenylowego w 5 ml toluenu dodano kroplami roztwór 0,899 g (0,00252 mola) chlorku 2-acetoksy-3,5-dwubromobenzoilowego w 5 ml toluenu jednocześnie energicznie mieszając. Ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną kontynuowano przez okres pełnych 6 godz od momentu zakończenia dodawania drugiego roztworu. Produkt pozostawiono celem wykrystalizowania na noc, po czym oddzielono go przez filtrację. Otrzymano 0,800 g surowego 2-acetoksy-3,5-dwubromo-3'-chloro-4'-(p-bromo-m-trójsfluorometylofenoksy)-benzanilid. Związek ten na-

stepnie zalano 9 ml etanolu i ogrzewano do wrzenia na łaźni parowej. Do wrzącej mieszaniny reakcyjnej dodano roztwór 0,57 g wodorotlenku potasowego w 3 ml wody. Rozpuszczenie się nastąpiło natychmiast po czym — jeszcze na ciepło — zakwaszono roztwór stężonym kwasem solnym. Pod jego wpływem wytrącił się brązowy osad, który oddzielono na drodze filtracji i przemyto wodą. Surowy produkt rekrytalizowano kilkakrotnie z benzenu uzyskując kryształy o barwie brunatnej i temperaturze topnienia 165—168°C. Produkt rekrytalizowano następnie z wodnego roztworu etanolu otrzymując kryształy o temperaturze topnienia 168—169°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania podstawionych anilidów pochodnych kwasu salicylowego o wzorze 1, w którym A oznacza atom wodoru lub rodnik acylowy Y oznacza atom halogenu, grupę hydroksylową, halogenoalkilową, niższą grupę alkilową, grupę alkoksylową lub nitrową, podstawniki X i X₁ oznaczają atom halogenu, grupę alkilową, halogenoalkilową, nitrową, cyjanową, halogenowaną grupę alkoksylową, halogenowaną grupę alkilotio, hydroksylową, aminową, alkiloaminową lub alkaniloaminową, n równa się 0-3, a Q oznacza atom tlenu, siarki, grupę sulfinyłową, sulfonyłową, alkilenową, alkilenoksyłową, karbonyłową, lub karboksamidową R oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub resztę kwasu alkilokarboksylowego, przy czym pierścień C połączony jest z pierścieniem B w pozycji 3 lub 4 pierścienia B, **znamienny tym**, że aktywowaną podstawioną pochodną kwasu salicylowego o wzorze 11, w którym Y, A i n mają wyżej podane znaczenie, a D oznacza grupę aktywowującą taką jak atom halogenu, grupa aminowa, O-alkilowa, O-arylowa, OOOO-alkilowa, OOOO-

arylowa, merkaptto, hydroksylowa, S-alkilowa, S-arylowa, N-alkiloaceloimidowa, N-aryloacyloimidowa i lub azydowa, poddaje się reakcji z aminą o wzorze 12, w którym R, X, X₁, Q i n mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w obecności promotora reakcji.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako promotor reakcji stosuje się halogenofosforyn alkilu, alkoksycetylen, halogenomrówczan alkilu, alkanolu metalu i trójtlenek siarki lub wodorotlenek metalu i trójtlenek siarki.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako promotor reakcji stosuje się N,N-karbonyldwuimidazol, dwucykloeksykarbodwuimid lub 3'-sulfonian N-etylo-5-fenylizoksazoliowy.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję między aminą i kwasem promotuje się przez ogrzewanie.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako promotor reakcji stosuje się dwuhalogenofosforyn alkilowy, halogenofosforyn dwualkilowy, pirofosforyn czteroalkilowy lub metafosforyn alkilowy.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako promotor reakcji stosuje się fosforyn imidazolu.

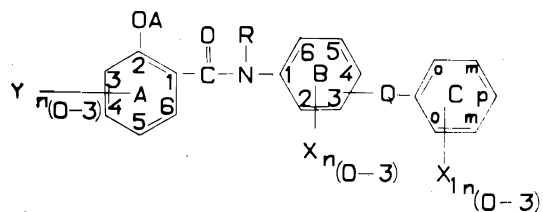
7. Sposób według zastrz. 5 i 6, **znamienny tym**, że jako podstawnik metaliczny stosuje się atom arsenu.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako czynnik aktywujący stosuje się trójtlenek fosforu.

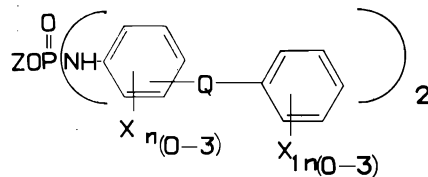
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do reakcji stosuje się aminę o wzorze 12, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie, zaktwowaną w wyniku reakcji z metalem takim, jak glin lub magnez, trójtlenkiem boru lub węglanem 2,4-dwunitrofenylowym.

ERRATA

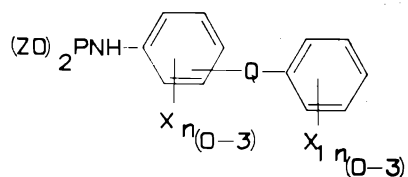
łam	wiersz	jest	powinno być
5	52	4-/-fluorofeny-	4-/p-fluorofenylo-
		lotio/	
8	25	W przypadku	W przypadkach
18	7	kwas octowy	kwas azotowy
22	24	137—174°C	173—174°C
28	12	z etanolem	z etanolu



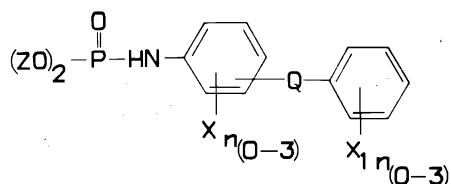
WZÓR 1



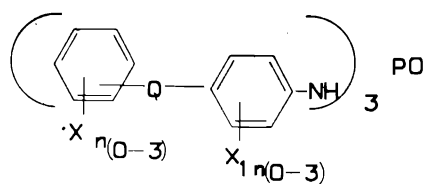
WZÓR 4



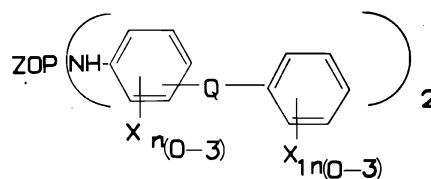
WZÓR 2



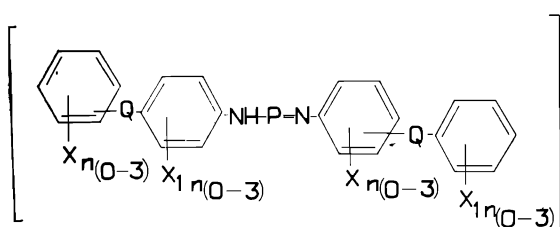
WZÓR 5



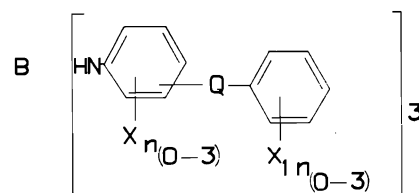
WZÓR 3



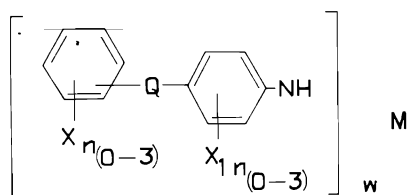
WZÓR 6



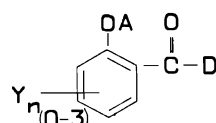
WZÓR 7



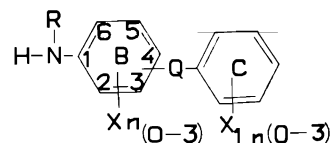
WZÓR 10



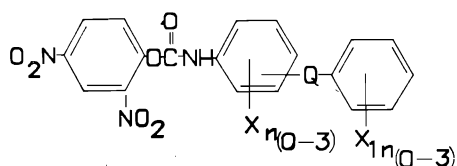
WZÓR 8



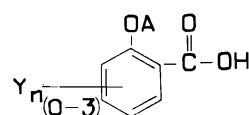
WZÓR 11:



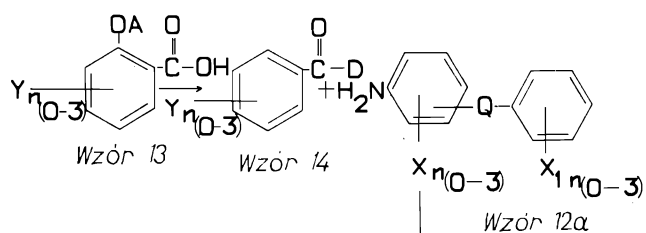
WZÓR 12



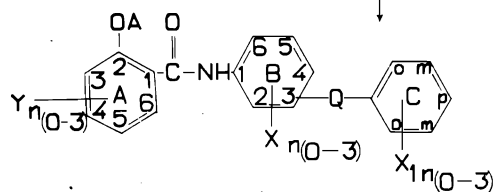
WZÓR 9



WZÓR 13

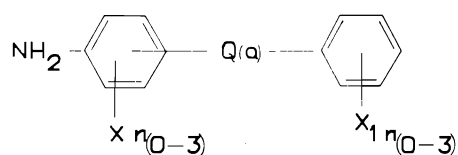
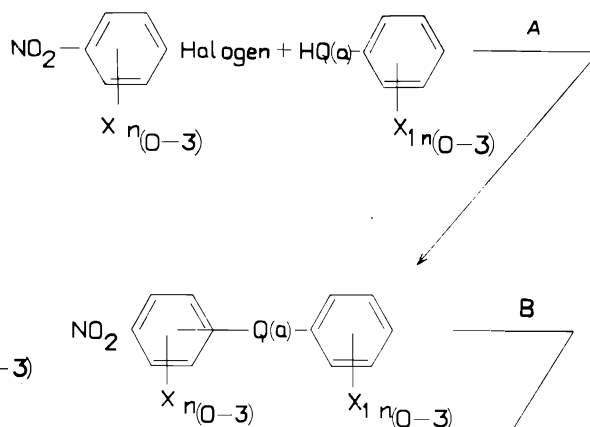


Wzór 12a



Wzór 1a

SCHEMAT I



Wzór 12b.

SCHEMAT II