

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

52620

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 18.VIII.1964 (P 105 502)

Pierwszeństwo: 27.VIII.1963 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 5.I.1967

Kl. 12 q, 14/04

MKP C10g

UKD

C07c 59/26

BIBLIOTEKA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: Edward Jethro Cragoe, Jr.

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

Sposób wytwarzania kwasów [4-(2-metylenoalkanoilo)-fenoksy]- -octowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania kwasów [4-(2-metyleno-alkanoilo)-fenoksy]-octowych o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, alkil, aryl, aralkil, cykloalkil, cykloalkiloalkil lub niższy alkil podstawiony atomami chlorowca, na przykład trójfluorometyl, 2,2,2-trójfluoroetyl itp., R² oznacza wodór lub niższy alkil, na przykład metyl, etyl, propyl, butyl itp., X oznacza wodór, chlorowec, niższy alkil, niższą grupę alkoksylową, rodnik trójchlorowcometylowy, przy czym dwa rodniki X przy sąsiednich atomach węgla mogą być połączone i tworzyć łańcuch alkilenowy o trzech lub czterech atomach węgla, na przykład trójmetylen, czterometylen lub 1,3-butadienyl (czyli —CH = CH — CH = CH—), a n oznacza liczbę całkowitą niższą od trzech. Związki te posiadają własności moczopędne oraz powodują wydalanie z organizmu jonów sodu i chloru i mają dzięki temu zastosowanie przy leczeniu wielu chorób spowodowanych nadmiernym zatrzymywaniem elektrolitów, na przykład przy leczeniu nadciśnienia, obrzęków itp.

Farmakologiczne badania produktów wytworzonych sposobem według wynalazku wykazują, że powodują one 2—5-krotnie większe wydalanie elektrolitów niż znane środki tego typu.

Proces według wynalazku opiera się zasadniczo na eteryfikacji, która polega na reakcji 4-(2-metyleno-alkanoilo)-fenolu o wzorze 2, w którym R, R², X i n mają znaczenie wyżej podane, ze związkiem o wzorze 3, w którym Hal oznacza chlorowec, a R¹ ozna-

2

cza wodór, jednowartościowy rodnik węglowodoro-
wy, na przykład alkil, cykloalkil, alkilocykloalkil,
cykloalkiloalkil, alkenyl, cykloalkenyl, alkynyl, aryl,
aralkil, alkaryl, alkaralkil itp., lub jon pochodzący
od zasady organicznej lub nieorganicznej, na przy-
kład kation metalu alkalicznego, metalu ziem alka-
licznych, na przykład sodu, potasu, wapnia, magne-
zu, lub czwartorzędowy jon amoniowy, na przykład
trójetyloaminy itp., lub ze związkiem o wzorze 4,
w którym R¹ oznacza jednowartościowy rodnik wę-
glowodorowy. Dobór odpowiedniego rozpuszczalnika
zależy głównie od rodzaju zastosowanego kwasu
octowego. Na przykład w przypadku zastosowania
kwasu chlorowcooctowego, jako rozpuszczalnik sto-
suje się środowisko wodne lub jakikolwiek obojęt-
ny rozpuszczalnik organiczny; natomiast w przy-
padku zastosowania estru kwasu chlorowcooctowego
lub estru kwasu dwuazooctowego, można stosować
wyłącznie obojętne rozpuszczalniki organiczne. Oczy-
wistym jest, że w przypadku stosowania estryfiko-
wanych kwasów octowych otrzymuje się odpowied-
nie estryfikowane pochodne; dlatego też, po zakoń-
czeniu reakcji trzeba zhydrolizować te pochodne
w celu przeprowadzenia estrów w żądane kwasy
fenoksyoctowe. Zasadniczo reakcję fenolu z kwasem
chlorowcooctowym prowadzi się w obecności zasady
z tym, że do roztworu fenolu dodaje się korzystnie
zasadę i podstawiony kwas octowy tak, aby miesza-
nina reakcyjna była obojętna. Żądany kwas [4-(2-
metylenoalkanoilo)-fenoksy]-octowy otrzymuje się

po zakwaszeniu mieszaniny uzyskanej po zakończeniu reakcji.

W przypadku stosowania estru kwasu dwuazooctowego, synteza winna być prowadzona w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, bez obecności zasady. Natomiast bez względu na to, czy stosuje się ester kwasu dwuazooctowego, czy ester kwasu chlorowcooctowego, w celu otrzymaniażądanego kwasu [4-(2-metylenoalkanoilo)-fenoksy]-octowego, trzeba zhydrolizować uzyskany ester. Przeprowadzanie estru w odpowiedni kwas prowadzi się zwykle *in situ*, bez wyosabniania estru, w obecności mocnego kwasu organicznego lub nieorganicznego. W reakcji syntezy można oczywiście stosować szereg zasad i kwasów z jednakowo dobrymi wynikami, jako że powodzenie reakcji kondensacji i hydrolizy zależy nie od rodzaju kationowych i anionowych reszt stosowanej zasady i kwasu, lecz od ich właściwości zasadowych i kwasowych. W opisie niniejszym omawia się stosowanie kwaśnego węgla sodowego i kwasu solnego; te same wyniki uzyskuje się jednak stosując inne reagenty o żądanych właściwościach zasadowych i kwasowych.

Korzystnie wytwarza się kwas [4-(2-metylenoalkanoilo)-fenoksy]-octowy drogą kondensacji pochodnej kwasu octowego o wzorze 3, w którym Hal oznacza chlorowec, na przykład chlor, brom itp., a R¹ oznacza wodór lub niższy alkil, na przykład metyl, etyl, propyl, butyl itp., z 4-(2-metylenoalkanoilo)-fenolem o wzorze 2, w którym R oznacza niższy alkil, na przykład metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, pentyl itp., R² oznacza wodór lub niższy alkil, np. metyl, etyl, propyl itp., X oznacza wodór, chlorowec np. chlor, brom itp., lub metyl, przy czym dwa rodniki X przy sąsiednich atomach węgla mogą być połączone i tworzyć łańcuch 1,3-butadienyłow, a n oznacza liczbę całkowitą mniejszą od trzech.

Chociaż wysokość temperatury nie jest istotna dla reakcji, stwierdzono, że korzystne jest stosowanie ogrzewania, na przykład na łaźni parowej.

Stosowane w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku 4-(2-metylenoalkanoilo)-fenole wytwarza się rozmaitymi sposobami, z których jeden polega na dwustopniowym wprowadzeniu grupy metylenowej w pozycję 2 łańcucha alkanoilowego 4-alkanoilofenolu. W pierwszym etapie poddaje się reakcji 4-alkanoilofenol z paraformaldehydem i kwasową solą addycyjną drugorzędowej aminy, np. z kwasową solą addycyjną dwualkilaminy o niższych rodnikach alkilowych, z solą piperydiny lub morfoliny, a w drugim etapie wytworzoną sól Mannicha, czyli 4-[2-(dwualkilaminometylo)-alkanoilo]-fenol poddaje się reakcji ze słabą zasadą np. z kwaśnym węglanem sodowym, stosując ogrzewanie lub nie stosując go; w wyniku otrzymuje się żądany nienasycony związek acylowy.

Zamiast przeprowadzać sól Mannicha bezpośrednio w nienasycony związek acylowy, można najpierw poddać zasadę Mannicha reakcji z halogenkiem lub siarczanem alkilowym, a utworzoną czwartorzędową sól amoniową przekształcić następnie w żądany nienasycony związek acylowy przez podziałanie wodnym roztworem słabej zasady, np. kwaśnego węgla sodowego. Można również sól Mannicha poddać reakcji z merkaptanem w obec-

ności kwaśnego węgla sodowego lub z merkaptidem sodowym. W wyniku tej reakcji na miejsce grupy dwualkilaminowej zostaje wprowadzony rodnik tioorganiczny. Następnie wskutek reakcji powstałego związku z tlenkiem ołowiu lub azotanem srebra w środowisku słabo zasadowym powstaje żądany nienasycony związek acylowy.

Poniższe przykłady objaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. Wytwarzanie kwasu [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowego.

A. Do 3-litrowej kolby 4-szyjnej, wyposażonej w mieszadło mechaniczne, chłodnicę zwrotną, termometr i dwa wkraplacze z podziałką, wprowadza się 200 ml (2 mole) 10N roztworu wodorotlenku sodowego, 400 ml metanolu i 257 g (2 mole) m-chlorofenolu, po czym umieszcza się kolbę w łaźni parowej, uruchamia się mieszadło, a dopływ pary ustala się tak, by utrzymywało się łagodne wrzenie. Na początku reakcji temperatura wynosi 55°—60°C, a przy jej końcu 75°—80°C.

Jeden wkraplacz wypełnia się 652 ml (880 g — 6,98 mola) siarczanu metylowego, a drugi 500 ml (5 molami) 10N roztworu wodorotlenku sodowego. Oba roztwory wprowadza się równocześnie do mieszaniny reakcyjnej zwracając uwagę, aby mieszanina pozostawała zasadową podczas przebiegu reakcji. Czynność ta trwa 2,5 godziny.

Po ogrzewaniu mieszaniny w temperaturze wrzenia przez dalszą godzinę, ochładza się mieszaninę i wlewa do 2 litrów zimnej wody. Górna fazę organiczną wyosabia się w rozdzielaczu, a fazę wodną ekstrahuje się trzykrotnie 400 ml eteru. Połączone fazy eterową i organiczną suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i po oddestylowaniu eteru i frakcjonowaniu osadu pod obniżonym ciśnieniem z zastosowaniem destylatora z kolumną 76,2 cm, otrzymuje się 263 g (92%) — 281 g (99%) frakcji wrzącej w temperaturze 65°—67°C. (7—8 mm) 78°—80°C, 15 mm lub 81°—83°C. (18—20 mm). Badanie tej substancji przy pomocy chromatografii gazowo-ciekłej wykazuje jej całkowitą czystość.

B. Stosuje się 2-litrową kolbę z tworzywa sztucznego zaopatrzoną w mieszadło mechaniczne, termometr, chłodnicę zwrotną z rurką zawierającą CaCl₂, przy czym kolba połączona jest z kolbą Erlenmeyera rurką Goocha. Aparat ten suszy się w piecu i zestawia na gorąco, po czym przepuszcza się przezeń suchy azot i wprowadza 750 ml eteru („Benzin” Mercka o temperaturze wrzenia 30°—60°C), uprzednio wysuszonego przez noc nad bezwodnym chlorkiem glinowym. Następnie dodaje się 213,9 g (1,5 mola) m-chloroanizolu i 191,8 g (1,8 mola) chlorku butyrylu i uruchamia się mieszadło. W kolbie Erlenmeyera umieszcza się 200 g (1,5 mola) bezwodnego chlorku glinowego i stopniowo dodaje się go do mieszaniny reakcyjnej w ciągu 30 minut.

Mieszanina reakcyjna stopniowo zabarwia się na kolor ciemnopomarańczowy i zaczyna wydzielać się czerwony olej. Po zakończeniu wprowadzania chlorku kontynuuje się mieszanie przez dalsze dwie godziny. Podczas reakcji wydziela się gwałtownie chlorowodór, a temperatura nie przekracza 30°C.

Górną warstwę benzynową dekantuje się i usuwa, a lepłą warstwę dolną wlewa się do mieszaniny

1 kg pokruszonego lodu i 450 ml stężonego kwasu solnego. Po roztopieniu lodu wyosabnia się olej z fazy wodnej i fazę tę ekstrahuje się 3×500 ml eteru. Połączone ekstrakty płucze się 150 ml 5-procentowego HCl, a następnie 2×150 ml wody i suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu eteru i frakcjonowaniu osadu pod obniżonym ciśnieniem z zastosowaniem destylatora z kolumną 76,2 cm, wyosabnia się 298 g (94%) frakcji o temperaturze wrzenia 100°–110°C. (1,5–2,9 mm). Frakcję tę stanowi mieszanina 3-chloro-4-butiryloanizolu i 2-butirylo-5-chloroanizolu w niemal równych objętościach. W tym stadium rozdzielanie tej mieszaniny jest trudne, natomiast łatwo rozdziela się odpowiednie fenole.

C. Do przygotowanej jak wyżej 2-litrowej kolby z tworzywa sztucznego wprowadza się 1500 ml wysuszonego przez noc nad bezwodnym chlorkiem glinowym n-heptanu i 298,6 g (1,4 mola) mieszaniny 3-chloro-4-butiryloanizolu i 2-butirylo-5-chloroanizolu, wytworzonej w stadium B. Następnie uruchamia się mieszadło i przez 15 minut dodaje się 373,4 g (2,8 mola) chlorku glinowego. Temperatura wzrasta z 20°C do 55°C. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się przez 3 godziny w temperaturze wrzenia w łaźni parowej, przy czym podczas tego ogrzewania wydziela się gwałtownie HCl i wydziela się lepka, brunatna, szklista substancja. Mieszanie staje się coraz trudniejsze i może nawet zaistnieć konieczność jego przerwania. Mieszaninę reakcyjną ochładza się następnie do temperatury pokojowej i dekantuje się górną fazę heptanową, a osad wprowadza się do mieszaniny 1 kg pokruszonego lodu i 600 ml stężonego kwasu solnego. Dla spowodowania rozkładu kompleksu glinowego potrzebne jest dość długie mieszanie.

Mieszaninę zawierającą żółtą substancję ekstrahuje się trzykrotnie 500 ml eteru, a połączone ekstrakty płucze się 2×250 ml wody i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu eteru i frakcjonowaniu osadu otrzymuje się pierwszą frakcję 2-butirylo-5-chloroanizolu o temperaturze wrzenia 145°C./0,03 mm (155°C./0,2 mm) oraz drugą frakcję czystego 3-chloro-4-butirylofenolu o temperaturze wrzenia 160°–178°C./0,03 mm (155°–175°C./0,2 mm). Wydajność wynosi 138 g substancji szybko zestalającej się po ochłodzeniu. Po przekrystalizowaniu tej substancji z około 2 litrów cykloheksanu, otrzymuje się biały krystaliczny produkt o temperaturze topnienia 82,5–84°C, która niewiele zmienia się po drugim przekrystalizowaniu. Chromatografia gazowo-ciekła nie wykazuje obecności żadnego izomeru.

Dla $C_{16}H_{11}ClO_2$ wyliczono: C — 60,46; H — 5,58; Cl — 17,85.

Stwierdzono: C — 60,15; H — 5,66; Cl — 17,77.

D. Do 100 ml okrągłodennej kolby wyposażonej w chłodnicę i rurkę suszącą z $CaCl_2$ wprowadza się 36,6 g (0,184 mola) 3-chloro-4-butirylofenolu, 20 g (0,245 mola) chlorowodoru dwumetyloaminy, 7,2 g (0,240 mola) paraformaldehydu, 0,75 ml stężonego kwasu solnego i 30 ml bezwodnego etanolu i kolbę tę ogrzewa się przez 2,5 godziny w łaźni parowej. Następnie ochładza się mieszaninę, płucze 200 ml

wody i ekstrahuje 100 ml eteru, po czym alkalizuje się fazę wodną nasyconym kwaśnym węglanem sodowym. Po pewnym czasie wyosabnia się pewna ilość oleju. Mieszaninę reakcyjną zakwasza się wtedy kwasem solnym i ekstrahuje eterem. Fazę wodną ponownie alkalizuje się i pozostawia na noc, po czym zakwasza się mieszaninę reakcyjną i ekstrahuje eterem. Po wysuszeniu połączonych ekstraktów nad siarczanem sodowym, odparowaniu pod obniżonym ciśnieniem i frakcjonowaniu osadu, otrzymuje się 21,7 g (56%) 3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenolu o temperaturze wrzenia 165°C./0,02 mm.

Dla $C_{11}H_{11}ClO_2$ wyliczono: C — 62,71; H — 5,26.

Stwierdzono: C — 62,21; H — 5,20.

E. W 50 ml okrągłodennej kolbie trójszyjnej wyposażonej w chłodnicę wodną, wkraplacz i mieszadło magnetyczne, umieszcza się 5,25 g (0,025 mola) 3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenolu i roztwór 1 g ((0,025 mola) wodorotlenku sodowego w 10 ml wody. Mieszaninę tę miesza się i ogrzewa na łaźni parowej, po czym wkrapla się w ciągu godziny roztwór 2,92 g (0,025 mola) chlorooctanu sodowego, a w ciągu następnej godziny dodaje się równocześnie roztwór 2,92 g (0,025 mola) chlorooctanu sodowego w 10 ml wody i roztwór 1 g (0,025 mola) wodorotlenku sodowego w wodzie. Po dwugodzinnym dalszym mieszanii i ogrzewaniu, ochładza się mieszaninę do temperatury pokojowej i zakwasza do pH 4 stężonym kwasem solnym. Uzyskany produkt ekstrahuje się 50 ml eteru, a roztwór eterowy ekstrahuje się 50 ml nasyczonego wodnego kwaśnego węglanu sodowego. Roztwór wodny zakwasza się do pH 4 rozcieńczonym kwasem solnym, ekstrahuje 50 ml eteru, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do stanu suchego. Po przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny benzenu z cykloheksanem otrzymuje się 3 g kwasu [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowego o temperaturze topnienia 109°–110°C.

Dla $C_{13}H_{13}ClO_4$ wyliczono: C — 58,11; H — 4,88; Cl — 13, 20.

Stwierdzono: C — 57,87; H — 5,05; Cl — 13,02.

Przykład II. Wytwarzanie kwasu [2,3-dwuchloro-4-/2-metylenobutyrylo/-fenoksy]-octowego.

A. Do 5-litrowej okrągłodennej kolby 4-szyjnej wyposażonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i dwa wkraplacze, wprowadza się 400 ml 2,3-dwuchlorofenolu i 245 ml (2,45 mola) ION roztworu wodorotlenku sodowego, przy czym temperatura wzrasta do 55°C. Mieszaninę tę ogrzewa się do temperatury 80°–85°C na łaźni parowej i w jednym wkraplaczu umieszcza się 816 ml (1090 g — 8,6 mola) siarczanu metylu, a w drugim 615 ml (6,15 mola) ION wodorotlenku sodowego. W ciągu 3,5 godziny, mieszając, wkrapla się równocześnie zasadę i siarczan metylu i przez następną godzinę kontynuuje się ogrzewanie i mieszanie. Następnie ochładza się mieszaninę, dodaje 600 ml wody, odsąca się zestalający się olej i rozpuszcza się go w 500 ml eteru. Przesączę ekstrahuje się 400 ml eteru, a połączone dwa roztwory eterowe suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym. Po odparowaniu eteru i wysuszeniu osadu w eksykatorze próżniowym nad pięciotlenkiem fo-

sforu, otrzymuje się 528 g (98%) 2,3-dwuchloroanizolu o temperaturze topnienia 32°—33°C.

B. W 4-szyjnej kolbie wyposażonej w mieszadło mechaniczne, termometr, chłodnicę zwrotną z rurką z CaCl_2 i rurką Goocha połączoną z 250 ml kolbą Erlenmeyera zawierającą 160 g (1,2 mola) bezwodnego chlorku glinowego, umieszcza się 128 g (1,2 mola) chlorku butyrylu, 197,7 g (1,11 mola) 2,3-dwuchloroanizolu wytworzonego jak wyżej i 400 ml dwusiarczku węgla. Ochładzając mieszaninę reakcyjną w kąpeli lodowej, dodaje się małymi porcjami chlorek glinowy, mieszając całość tak, aby temperatura mieszaniny nie przekraczała 20°—25°C. Następnie usuwa się kąpiel lodową, a mieszaninę miesza się najpierw w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, w ciągu następnych 45 minut w kąpeli wodnej w temperaturze 55°C, a wreszcie pozostawia się ją na noc w temperaturze pokojowej. Po dodaniu 400 ml n-heptanu i 160 g (1,2 mola) chlorku glinowego rozpoczyna się destylację dwusiarczku węgla mieszając mieszaninę i ogrzewając ją w kąpeli wodnej ogrzewanej przy pomocy łaźni parowej. Po dodaniu dalszych 400 ml heptanu ogrzewa się mieszaninę, mieszając, w temperaturze 80°C przez 3 godziny, a następnie pozostawia się ją do ochłodzenia. Heksan dekantuje się, a osad hydrolizuje przez powolne dodawanie roztworu 120 ml stężonego kwasu solnego w 1500 ml wody. Droga odsączenia przy pomocy ssania wyosabia się brązową stałą substancję, którą płucze się dokładnie wodą i rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy ekstrahuje się dwukrotnie 2 litrami 5-procentowego wodorotlenku sodowego i ekstrat miesza się z około 10 g węgla odbarwiającego, a następnie odsącza pod próżnią przez ziemię okrzemkową. Po zakwaszeniu odsącza się jasnobrązową stałą substancję, którą płucze się wodą i suszy przez 3 godziny w temperaturze 100°C, a następnie rozpuszcza się w 1 litrze gorącego benzenu. Po usunięciu substancji nierozpuszczalnej i ochłodzeniu roztworu rozpuszcza się uzyskaną substancję o lekkim zabarwieniu w 750 ml gorącego benzenu i pozostawia się roztwór do oziębienia do temperatury pokojowej, a następnie ochładza się go w chłodni do temperatury 10°C. Po odsączeniu otrzymuje się 203 g (85%) produktu o temperaturze topnienia 109—110,5°C, który rozpuszcza się w 1500 ml gorącego benzenu, miesza z węglem odbarwiającym i odsącza. Po ochłodzeniu otrzymuje się 180 g (75%) białego stałego 2,3-dwuchloro-4-butyrylo-fenolu o temperaturze topnienia 109—110°C.

Dla $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$ wyliczono: C — 51,52; H — 4,32; Cl — 30,42.

Stwierdzono: C — 51,70; H — 4,24; Cl — 30,32.

C. Chronioną przed wilgocią mieszaninę 46,62 g (0,2 mola) 2,3-dwuchloro-4-butyrylofenolu, 12,01 g (0,4 mola) paraformaldehydu, 32,62 g (0,4 mola) chlorowodoru dwumetyloaminy, 1 ml stężonego kwasu solnego i 46 ml bezwodnego etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym pozostawia się ją na noc w temperaturze pokojowej. Po stężeniu roztworu pod obniżonym ciśnieniem do konsystencji lepkiego oleju, miareczkuje się go 150 ml wody i odsącza w celu usu-

nięcia białej stałej substancji, którą jest wyjściowy fenol (29% odzyskane). Po ekstrahowaniu wodnego przesączu eterem i odparowaniu do suchości pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się 62,3 g białego stałego chlorowodoru 2,3-dwuchloro-4-[2-dwumetyloaminometylo/-butyrylo]-fenolu o temperaturze topnienia 130°—150°C. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu tego chlorowodoru z bezwodnego etanolu otrzymuje się 27,3 g (59%) produktu o temperaturze topnienia 156°—159°C.

Dla $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (HCl) wyliczono: C — 47,80; H — 5,55; N — 4,29.
Stwierdzono: C — 47,77; H — 5,55; N — 4,25.

D. W 25 ml wody rozpuszcza się 1 g (0,00306 mola) chlorowodoru 2,3-dwuchloro-4-[2-dwumetyloaminometylo/-butyrylo] fenolu i roztwór ten alkalizuje się nasyconym roztworem NaHCO_3 . Użytkany bezbarwny roztwór ogrzewa się w ciągu 30 minut w łaźni parowej w temperaturze 80°—90°C, a następnie ochładza i zakwasza wobec czerwonego papierka Kongo przez dodanie 6N-HCl. Po ekstrahowaniu uzyskanej półstałej substancji eterem, wysuszeniu połączonych ekstraktów nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowaniu eteru pod obniżonym ciśnieniem, otrzymuje się 0,65 g (87%) białego stałego 2,3-dwuchloro-4-2-metylenobutyrylo/-fenolu o temperaturze topnienia 82°—84°C.

Po dwukrotnym przekrystalizowaniu tego fenolu z heksanu, otrzymuje się białe bryłki produktu o temperaturze topnienia 84°—85°C.

Dla $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$ wyliczono: C — 53,90; H — 4,11; Cl — 28,93.
Stwierdzono: C — 53,78; H — 3,96; Cl — 29,03.

E. W 5 ml bezwodnego etanolu rozpuszcza się 1,96 g (0,008 mola) 2,3-dwuchloro-4-2-metylenobutyrylo/-fenolu, po czym dodaje się roztwór 0,18 g (0,008 mola) sodu w 20 ml bezwodnego etanolu, a następnie 1,47 g (0,0088 mola) bromooctanu etylowego. Użytkany roztwór miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie, mieszając, ogrzewa się go w temperaturze wrzenia w ciągu 1,25 godziny. Reakcję prowadzi się w atmosferze azotu. Następnie dodaje się roztwór 1,34 g (0,016 mola) w 50 ml wody i mieszając ogrzewa się mieszaninę w ciągu 2 godzin w łaźni parowej. Pod obniżonym ciśnieniem stęża się roztwór do konsystencji pasty, rozpuszcza w 20 ml ciepłej wody i zakwasza wobec czerwonego papierka Kongo przez dodanie 6N-HCl. Uzyskaną masę ekstrahuje się eterem, połączone ekstrakty suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezowym, a eter odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu uzyskanej białej stałej substancji z czterochlorku węgla, otrzymuje się 1,81 g (75%) kwasu [2,3-dwuchloro-4-2-metylenobutyrylo/-feno-ksyl]-octowego o temperaturze topnienia 121°—122°C.

Dla $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_4$ wyliczono: C — 51,51; H — 3,99; Cl — 23,39.
Stwierdzono: C — 51,23; H — 4,18; Cl — 23,49.

Przykład III. Wytwarzanie kwasu [2,3-dwuchloro-4-/2-etylidenobutyrylo/-fenoksy]-octowego.

A. Postępując jak w przykładzie II B i stosując 53,11 g (0,3 mola) 2,3-dwuchloroanizolu, 80,77 g (0,6 mola) chlorku 2-etylobutyrylu, 350 ml dwusiarczku węgla i 80 g (0,6 mola) chlorku glinowego, po przekrystalizowaniu pozostałego oleju otrzymuje się 34,45 g (44%) 2,3-dwuchloro-4-/2-etylobutyrylo/-fenolu o temperaturze wrzenia 140°—142°C/0,5 mm. Po trzykrotnym przekrystalizowaniu z heksanu otrzymuje się białe igiełki produktu o temperaturze topnienia 85°—86°C.

Dla $C_{12}H_4Cl_2O_2$ wyliczono: C — 55,15; H — 5,40; Cl — 27,15.

Stwierdzono: C — 55,21; H — 5,64; Cl — 26,98.

B. Do roztworu 0,522 g (0,002 mola) 2,3-dwuchloro-4-/2-etylobutyrylo/-fenolu w 15 ml kwasu octowego lodowatego wkrapla się w ciągu 15 minut roztwór 0,319 g (0,002 mola) bromu w 5 ml kwasu octowego lodowatego (przy czym na wstępie inicjuje się reakcję kroplą 48-procentowego roztworu HBr) i kontynuuje się mieszanie przez dalsze 15 minut w temperaturze pokojowej. Uzyskany bezbarwny roztwór wlewa się do 80 ml wody zawierającej 80 mg kwaśnego siarczynu sodowego i po wyosobnieniu białego osadu, wypłukaniu go wodą i wysuszeniu, otrzymuje się 0,643 g (95%) 2,3-dwuchloro-4-/2-bromo-2-etylobutyrylo/-fenolu, a po przekrystalizowaniu z mieszaniny heksanu z benzenem otrzymuje się bryłki produktu o temperaturze topnienia 122,5°—123,5°C.

Dla $C_{12}H_3BrCl_2O_2$ wyliczono: C — 42,38; H — 3,85; Br — 23,50; Cl — 20,85.

Stwierdzono: C — 42,57; H — 3,92; Br — 23,38; Cl — 20,74.

C. Mieszaninę 0,430 g (0,00126 mola) 2,3-dwuchloro-4-/2-bromo-2-etylobutyrylo/-fenolu, 0,160 g (0,00378 mola) chlorku litowego i 3 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się, mieszając w łaźni parowej w ciągu 2,25 godziny. Ochłodzony roztwór reakcyjny wlewa się, mieszając, do 45 ml wody i po wyosobnieniu białego osadu, wypłukaniu go wodą i wysuszeniu, otrzymuje się 0,308 g (94%) 2,3-dwuchloro-4-/etylidenobutyrylo/-fenolu o temperaturze topnienia 117°—119°C, która wzrasta do 120°—121°C po dwukrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny heksanu z benzenem.

Dla $C_{12}H_4Cl_2O_2$ wyliczono: C — 55,62; H — 4,67; Cl — 27,36.

Stwierdzono: C — 55,50; H — 4,71; Cl — 27,35.

D. Postępując z powyższym produktem jak w przykładzie IIE, otrzymuje się białe igiełki kwasu [2,3-dwuchloro-4-/2-etylidenobutyrylo/-fenoksy]-octowego o temperaturze topnienia 124°—125°C.

Dla $C_{14}H_4Cl_2O_4$ wyliczono: C — 53,02; H — 4,45; Cl — 22,36.

Stwierdzono: C — 53,28; H — 4,43; Cl — 22,34.

Zastępując stosowany w przykładzie II E 2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenol poniżej podanymi fenolami, otrzymuje się odpowiednie kwasy fenoksyoctowe:

4-(2-metylenobutyrylo)-fenol przeprowadza się

w kwas [- (2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy; 2,3 - czterometyleno- 4 - (2-metylenobutyrylo) - fenol w kwas [2,3 - czterometyleno - 4 - (2 - metylenobutyrylo)-fenoksy] - octowy; 3 - chloro - 4 - (2 - metyleno - 3 - fenylpropionnylo) - fenol w kwas [3 - chloro - 4 - (2 - metyleno - 3 - fenylpropionnylo)-fenoksy] - octowy; 3 - chloro - 4 - (3 - metyloakryloilo) - fenol w kwas [3 - chloro - 4 - (3 - metyloakryloilo) - fenoksy] - octowy; 3 - chloro - 4 - (2-etylidenobutyrylo) - fenol w kwas [3 - chloro-4 - (2 - etyldenobutyrylo) - fenoksy] - octowy; 3 - metylo - 4 - (2 - propylidenowalerylo) - fenol w kwas [3 - metylo - 4 - (2 - propylidenowalerylo)-fenoksy] - octowy; 3 - chloro - 4 - (2 - fenylakryloilo) - fenol w kwas [3 - chloro - 4 - (2 - fenylakryloilo) - fenoksy] - octowy; 3 - chloro - 4 - (2 - cykloheksanoakryloilo)-fenol w kwas [3 - chloro-4 - (2 - cykloheksanoakryloilo)-fenoksy] - octowy; 4 - (2 - metylenobutyrylo) - 1 - naftol w kwas [4 - (2 - metylenobutyrylo)- 1 - naftoksy] - octowy; 2,3-dwumetylo - 4 - (2 - metylenobutyrylo) - fenol w kwas [2,3 - dwumetylo - 4 - (2 - metylenobutyrylo) - fenoksy] - octowy, a 2 - metylo - 3 - chloro-4 - (2 - metylenobutyrylo) - fenol w kwas [2 - metylo - 3 - chloro - 4 - (2 - metylenobutyrylo) - fenoksy] - octowy.

Każdy z powyższych nienasyconych acylofenoli wytwarza się z odpowiednich nieacylowanych fenoli, postępując jak opisano w przykładzie I A — D lub w przykładzie III A — C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasów [4-(2-metylenoalkanoilo)-fenoksy]-octowych o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, alkil, aryl, aralkil, cykloalkil, cykloalkiloalkil, lub niższy alkil podstawiony atomami chlorowca, R^2 oznacza wodór lub niższy alkil, X oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil, niższą grupę alkoksylową lub rodnik trójchlorowcometylowy, przy czym dwa rodniki X przy sąsiednich atomach węgla mogą być połączone i tworzyć łańcuch alkilenowy o trzech lub czterech atomach węgla, a n oznacza liczbę całkowitą niższą od trzech, **znamienny tym**, że fenol o wzorze 2, w którym R, R^2 , X i n mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym Hal oznacza chlorowiec, a R^1 oznacza wodór, jednowartościowy rodnik węglowodorowy jak alkil, cykloalkil, alkilocykloalkil, cyloalkiloalkil, alkenyl, cykloalkenyl, alkynyl, aryl, aralkil, alkaryl, alkaralkil, kation metalu lub czwartorzędowy jon amoniowy, przy czym reakcję prowadzi się w obecności zasady, albo też fenol o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym R^1 oznacza wyłącznie jednowartościowy rodnik węglowodorowy, a ewentualnie uzyskany ester przeprowadza się w kwas na drodze hydrolizy.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenoalkanoilo)-fenoksy]-octowy o wzorze 5, w którym R oznacza niższy alkil, wytwarza się na drodze reakcji fenolu o wzorze 6, w którym R ma znaczenie wyżej podane,

z kwasem 2-chlorowco-octowym w obecności zasady.

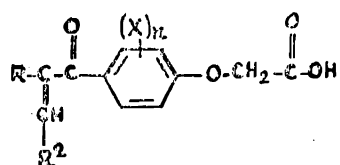
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenoalkanolo)-fenoksy]-octowy o wzorze 7, w którym R oznacza niższy alkil, X oznacza chlorowiec, a n oznacza liczbę całkowitą mniejszą od trzech, wytwarza się na drodze reakcji fenolu o wzorze 8, w którym R, X i n mają znaczenie wyżej podane, z estrem kwasu 2-chlorowcooctowego w obecności zasady, a uzyskany ester przeprowadza się w kwas na drodze hydrolizy.
4. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenoalkanolo)-fenoksy]-octowy o wzorze 7, w którym R i X oznaczają niższe alkile, a n oznacza liczbę całkowitą mniejszą od trzech, wytwarza się na drodze reakcji fenolu o wzorze 8, w którym R, X i n mają znaczenie wyżej podane, z estrem kwasu 2-chlorowcooctowego, a uzyskany ester przeprowadza się w kwas na drodze hydrolizy.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenoalkanolo)-fenoksy]-octowy o wzorze 9, w którym R oznacza niższy alkil, a n oznacza liczbę całkowitą mniejszą od trzech, wytwarza się na drodze reakcji fenolu o wzorze 10, w którym R ma znaczenie wyżej podane, z estrem kwasu 2-chlorowco-octowego w obecności zasady, a uzyskany ester przeprowadza się w kwas na drodze hydrolizy.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenoalkanolo)-fenoksy]-octowy o wzorze 11, w którym R i X oznaczają niższe alkile, a X¹ oznacza chlorowiec, wytwarza się na drodze reakcji fenolu o wzorze 12, w którym R, X i X¹ mają znaczenie wyżej podane,

z estrem kwasu 2-chlorowcooctowego w obecności zasady, a uzyskany ester przeprowadza się w kwas na drodze hydrolizy.

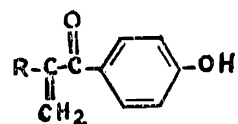
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenoalkanolo)-fenoksy]-octowy o wzorze 11, w którym R i X¹ oznaczają niższe alkile, a X oznacza chlorowiec, wytwarza się na drodze reakcji fenolu o wzorze 12, w którym R, X i X¹ mają znaczenie wyżej podane, z estrem kwasu 2-chlorowcooctowego w obecności zasady, a uzyskany ester przeprowadza się w kwas na drodze hydrolizy.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenoalkanolo)-fenoksy]-octowy o wzorze 13, w którym R oznacza niższy alkil, a X oznacza chlorowiec, wytwarza się na drodze reakcji fenolu o wzorze 14, w którym R i X mają znaczenie wyżej podane, z estrem kwasu 2-chlorowcooctowego w obecności zasady, a uzyskany ester przeprowadza się w kwas na drodze hydrolizy.
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenoalkanolo)-fenoksy]-octowy o wzorze 15, wytwarza się na drodze reakcji 3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenolu z chlo-rooctanem sodowym w obecności wodorotlenku sodowego.
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenoalkanolo)-fenoksy]-octowy o wzorze 16 wytwarza się na drodze reakcji 2,3 - dwuchloro-4 - (2 - metylenobutyrylo)fenolu z bromooctanem sodowym w obecności etanolu sodowego, a następnie utworzony [2,3 - dwuchloro - 4 - (2 - metylenobutyrylo) - fenoksy]-octan etylowy przeprowadza się w kwas na drodze hydrolizy.

Dokonano jednej poprawki

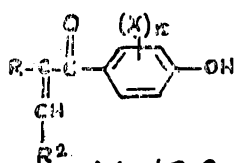




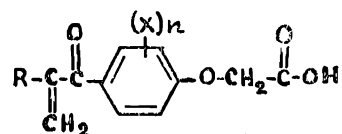
WZÓR 1



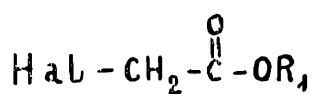
WZÓR 6



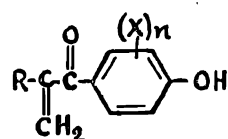
WZÓR 2



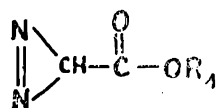
WZÓR 7



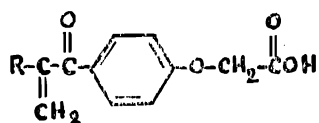
WZÓR 3



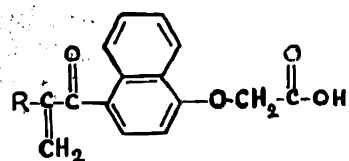
WZÓR 8



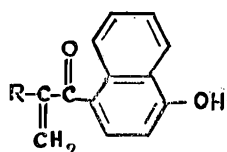
WZÓR 4



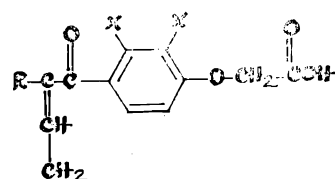
WZÓR 5



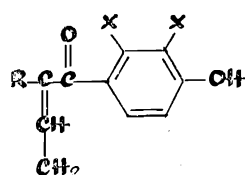
WZÓR 9



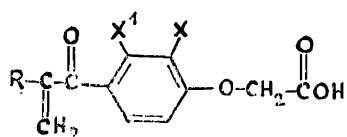
WZÓR 10



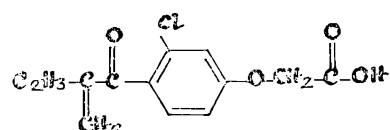
WZÓR 13



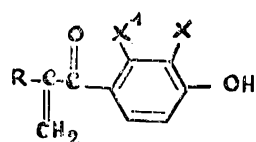
WZÓR 14



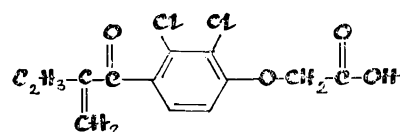
WZÓR 11



WZÓR 15



WZÓR 12



WZÓR 16

