

Cord 84/148



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45189

Kl. 12 p, 3

Dr Karl Thomae G. m. b. H.*)

Biberach, Niemiecka Republika Federalna

Sposób wytwarzania bis-(p-hydroksyfenylo)-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyn i ich pochodnych O-acylowych ewentualnie O-alkilowych

Patent trwa od dnia 2 stycznia 1960 r.

Pierwszeństwo: 12 stycznia 1959 r. dla zastrz. 1, 2, 3, 4, 5;
16 października 1959 r. dla zastrz. 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20;
14 listopada 1959 r. dla zastrz. 6, 7, 8, 9, 10, 12 i 13
(Niemiecka Republika Federalna).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania bis-(p'-hydroksyfenylo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyn, o ogólnym wzorze (1), w którym R oznacza atom wodoru lub niskocząsteczkową resztę alkilową, R' oznacza atom wodoru, niskocząsteczkową resztę alkilową lub niskocząsteczkową grupę alkoksylową, R'' oznacza atom wodoru, grupę acylową lub niskocząsteczkową resztę alkilową.

Związki te są nowe i odznaczają się działaniem przeczyszczającym. Oznaczona na szczurach dawka czynna 2,2-bis-(4'-hydroksyfenylo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny wynosi 50 mg/kg

przy podawaniu doustnym. Wobec tego fenoltaleina przy swej dawce czynnej 160 mg/kg [Schmidt, Arch. exp. Path. u. Pharm. Bd. 226, str. 208/1955] wykazuje w porównaniu z wyżej podanym związkiem jedynie 1/3 siły działania. Związek odznacza się również małą toksycznością. LD₅₀ oznaczona na szczurach przy podawaniu doustnym wynosi ponad 8 g/kg.

Zgodnie z wynalazkiem nowe związki otrzymuje się w ten sposób, że na 2,2-dwuchlorowco-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny, o ogólnym wzorze (2) działa się związkami o ogólnym wzorze (3), przy czym R, R', R'' posiadają wyżej podane znaczenie, nie podstawionymi w położeniu para przez grupę R''O. Gdyby jako produkty reakcji pożądanymi były związ-

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest dr Ernst Seeger.

ki, w których ogólnym wzorze (1) reszta R'' oznacza resztę alkilową, lub grupę acylową oraz gdy wychodzi się z fenoli, w których ogólnym wzorze (3) R'' oznacza atom wodoru, to w czasie reakcji lub po reakcji fenoli ze związkami dwuchlorowcowymi o wzorze (2) zachodzi w znany sposób acylowanie ewentualnie alkilowanie jednej lub obu grup hydroksylowych.

Na jeden mol związku dwuchlorowcowego o wzorze (2) używa się co najmniej 2 mole fenolu o wzorze (3). Celowe jest jednak pracować z większym nadmiarem fenolu. Reakcję prowadzi się w umiarkowanie podwyższonej temperaturze, przede wszystkim w temperaturach 30° — 150°C , ewentualnie w obecności obojętnych rozpuszczalników organicznych lub środków rozcieńczających, takich jak na przykład benzen, toluen, ksylen, nitrobenzen, dwuchlorobenzen, czterochlorek węgla itd. Ewentualnie można również stosować dodatek małych ilości (0,01—5%) kwaśnego katalizatora metalicznego, takiego jak chlorek cynkowy, chlorek glinowy, chlorek żelazowy itp., przy czym osiąga się skrócenie czasu reakcji. Korzystnie jest prowadzić reakcję w atmosferze obojętnej, na przykład w atmosferze azotu lub dwutlenku węgla.

Stosowana do reakcji 2,2-dwuchlorowco-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyna, o ogólnym wzorze (2), w którym R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, a Hal oznacza atom chlorowca, może być na przykład otrzymana w ten sposób, że w 2,3-dwuketo-dwuhydro-1,4-benzoksazynach, o ogólnym wzorze (4), w którym R posiada wyżej podane znaczenie, atom tlenu znajdujący się przy węglu w położeniu 2, wymienia się na dwa atomy chlorowca. Do tego nadają się szczególnie haloidki fosforu. Tak na przykład działaniem pięciochlorku fosforu na 2,3-dwuketo-dwuhydro-1,4-benzoksazynę otrzymuje się 2,2-dwuchloro-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazynę w postaci bezbarwnej, krystalicznej substancji, o temperaturze topnienia 180 — 181°C (krystalizacja z czterochloru węgla lub benzenu). W podobny sposób otrzymuje się z 2,3-dwuketo-dwuhydro-6-metylo-1,3-benzoksazyny 2,2-dwuchloro-3-keto-dwuhydro-6-metylo-1,4-benzoksazynę, jako bezbarwny związek, o temperaturze topnienia 202°C .

Według jednej z korzystnych form przeprowadzenia sposobu według wynalazku, można również prowadzić reakcję z fenolem w środowisku, w którym powstaje 2,2-dwuchlorowco-3-

keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyna. Powstający przez działanie haloidku fosforu w obojętnym rozpuszczalniku na 2,3-dwuketo-dwuhydro-1,4-benzoksazynę, o podanym wyżej ogólnym wzorze (4), związek dwuchlorowcowy o wyżej podanym ogólnym wzorze (2), nie potrzebuje być wydzielany, lecz można równocześnie dodawać odpowiedni fenol i w mieszaninie reakcyjnej prowadzić reakcję wymiany do 2,2-bis-(p' -hydroksyfenylo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny, o ogólnym wzorze (1).

Związki o wzorze (1) można również otrzymywać w następujący sposób. Kwasy α , α -bis-(p -O-podstawione-fenylo)-glikolowe, o ogólnym wzorze (5), w którym R' posiada wyżej podane znaczenie, a R'' oznacza zastąpioną następnie przez wodór grupę, na przykład grupę alkilową lub aralkilową, wprowadza się w reakcji z O-aminofenolami o wzorze (8), w którym R oznacza wodór lub niższą grupę alkilową.

Powstaje przy tym 2,2-bis-(p -O-podstawiona-fenylo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyna o ogólnym wzorze (7), w którym R , R' , R'' posiadają wyżej podane znaczenia. Reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze, przede wszystkim w temperaturze 150 — 220°C , w obojętnym rozpuszczalniku takim, jak węglowodór, na przykład kumol lub tetralina lub chlorowany węglowodór, na przykład dwuchlorobenzen. Korzystnie pracuje się również w obecności katalizatora odciągającego wodę, takiego jak kwasy arylosulfonowe, chlorek cynkowy lub chlorek glinowy.

Zamiast wolnych kwasów α , α -bis-(p -O-podstawionych-fenylo)-glikolowych można również stosować zdolny do reakcji ester, na przykład niższe estry alkilowe, jednakże wydajności są wówczas nieco gorsze.

Związki o ogólnym wzorze (7) można również wytwarzać przez przeprowadzenie znanym sposobem, na przykład przez traktowanie pięciochlorkiem fosforu lub chlorkiem tionylu kwasów α , α -bis-(p -O-podstawionych-fenylo)-glikolowych, o wzorze (5), w którym R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, w odpowiednie haloidki kwasu α , α -bis-(p -O-podstawionego-fenylo)- α -chlorowcooctowego, które wprowadza się w reakcję z o-aminofenolami o wzorze (8), w którym R posiada wyżej podane znaczenie. Otrzymuje się o-hydroksyanilidy kwasu α , α -bis-(p -O-podstawionego-fenylo)-glikolowego o wzorze (8).

Te o-hydroksyanilidy kwasu α , α -bis-(p -O-

podstawionego-fenilo)-glikolowego przeprowadza się następnie na drodze cyklizacji w bis-(p-O-podstawione-fenilo)-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny o ogólnym wzorze (7), w którym R, R', R'' posiadają wyżej podane znaczenia.

Potrzebne do przeprowadzenia o-aminofenoli o wzorze (8) w o-hydroksyanilidy kwasu α, α-bis-(p-O-podstawionego-fenilo)-glikolowego haloalkidki kwasu α, α-bis-(p-O-podstawionego-fenilo)-α-chlorowooctowego nie muszą być przy tym stosowane w czystej postaci, przeciwnie surowe haloalkidki po oddzieleniu nadmiaru środka reakcyjnego, utworzonych produktów ubocznych, jak tlenochlorek fosforu i ewentualnie wprowadzonego rozpuszczalnika, mogą być stosowane bezpośrednio.

Reakcja haloalkidków kwasu α, α-bis-(p-O-podstawionego-fenilo)-α-chlorowooctowego z o-aminofenolami, o wzorze (8) zachodzi korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład w acetonie, benzenie, eterze itd., w obecności wiążącego kwasy środka organicznego lub nieorganicznego, na przykład nadmiaru o-aminofenolu, pirydyny lub kwaśnego węglańu sodowego. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej, ewentualnie następnie lekko ogrzewając.

Otrzymane produkty dają po przekrystalizowaniu, na przykład w rozcieńczonym alkoholu, o-hydroksyanilidy kwasu α, α-bis-(p-O-podstawionego-fenilo)-glikolowego, o wzorze (8).

Związki o ogólnym wzorze (7) można również otrzymywać przez reakcję 2,3-dwuketo-dwuhydro-1,4-benzoksazyny, o ogólnym wzorze (9), w którym R posiada wyżej podane znaczenie, lub estru kwasu (o-hydroksyfenilo)-oksamidowego o ogólnym wzorze (10), w którym R posiada wyżej podane znaczenie, a-COOA oznacza zdolną do reakcji grupę estrową, przede wszystkim estrową grupę alkilową, z haloalkidem magnezoorganicznym o ogólnym wzorze (11), w którym Hal oznacza chlorowec, przy czym otrzymuje się o-hydroksyanilidy kwasu α, α-bis-(p-O-podstawionego-fenilo)-glikolowego, o ogólnym wzorze (7), które przez zamknięcie pierścienia przeprowadza się w bis-(p-O-podstawione-fenilo)-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny, o powyższym ogólnym wzorze (7).

Reakcja z haloalkidkami magnezoorganicznymi, o wzorze (11) zachodzi w warunkach zwykle stosowanych w reakcji Grignarda. Jako rozpuszczalniki ewentualnie środki rozcieńczające mogą być stosowane eter, benzen, czterohydrofuran i tym podobne lub ich mieszaniny. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej

lub w temperaturze umiarkowanie podwyższonej.

Stosowane jako składniki reakcji wyżej wymienione estry kwasu (o-hydroksyfenilo)-oksamidowego, o ogólnym wzorze (10) mogą być otrzymywane na przykład na drodze reakcji chlorku estru alkilowego kwasu szczawowego z O-aminofenolem podstawionym ewentualnie grupą alkilową.

Zamknięcie pierścienia, które, jak wyżej opisano, otrzymane związki o wzorze (8) przekształca w związki o wzorze (7), można prowadzić działaniem środków cyklizujących. Jako środki cyklizujące mogą być stosowane odciągające wodę środki kondensujące, na przykład stężony lub zawierający wodę kwas siarkowy, pięciotlenek fosforu, chlorek cynkowy, chlorek glinowy itd. Cyklizacja zachodzi w szerokim zakresie temperatur, w zależności od rodzaju środka odciągającego wodę. Podczas gdy przy zastosowaniu kwasu siarkowego korzystnie pracuje się w niskiej temperaturze i w obecności rozpuszczalnika, na przykład kwasu octowego, natomiast zamknięcie pierścienia przy użyciu pięciotlenku fosforu, chlorku cynkowego lub chlorku glinowego prowadzi się korzystnie w umiarkowanie podwyższonych temperaturach i bez rozpuszczalnika.

Można również stosować takie środki cyklizujące, które znajdujące się w związkach o wzorze (8) grupy hydroksylowe w położeniu X-zastępują pośrednio przez chlorowec i w dalszym przebiegu reakcji powodują zamknięcie pierścienia do związków o wzorze (7). Do tego celu nadają się szczególnie chlorek tionylu lub tlenochlorek fosforu. Reakcję prowadzi się przy tym w obojętnym rozpuszczalniku, w umiarkowanie podwyższonej temperaturze, na przykład w czterochlorku węgla, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Zamknięcie pierścienia można również przeprowadzić przez ogrzewanie w wyżej wrzącym obojętnym rozpuszczalniku, na przykład dwuchlorobenzenie, tetralinie, kumolu i podobnych, przede wszystkim w temperaturach pomiędzy 130–220°C z dodatkiem małej ilości katalizatora przyspieszającego odszczepienia wody, jak kwas p-toluenosulfonowy, kwas benzenosulfonowy, kwas naftalenosulfonowy, lub ich haloalkidki.

Tak otrzymane związki o wzorze (7) przekształca się według znanych metod w żądane związki o wzorze (1).

Gdy na przykład pożądanym jest związek o wzorze (1), w którym R'' oznacza wodór, to

resztę R'' można znanymi metodami odszczepić i zastąpić przez wodór, w przypadku gdy na przykład R'' oznacza resztę alkilową, można ją przeprowadzić w odpowiedni związek hydroksylowy za pomocą traktowania zwykłymi środkami do odszczepiania eterów, na przykład przez ogrzewanie z chlorowodorkiem pirydyny, w przypadku gdy R'' oznacza grupę aralkilową, przede wszystkim grupę benzylową, może być ona łatwo w zwykły sposób odwodorniona.

Gdy pożądaną są związki o ogólnym wzorze (1), w którym R'' oznacza resztę alkilową lub acylową, to można, jak wyżej opisano związki hydroksylowe w znany sposób alkilować ewentualnie acylować.

Gdy chcemy otrzymać związki o ogólnym wzorze (1), w którym R'' oznacza resztę alkilową, wtedy stosuje się w reakcji także przede wszystkim kwasy α , α -bis-(p -O-podstawione-fenilo)-glikolowe, o wyżej podanym ogólnym wzorze (5), ewentualnie także haloidki magnezooorganiczne o wzorze (11), w których R'' już oznacza tę resztę alkilową.

Poniższe przykłady bliżej wyjaśniają, wynalazek.

Przykład I. Mieszaninę 19 g 2,2-dwuchloro-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny i 52 g fenolu ogrzewa się w kolbie, na łaźni wodnej, w temperaturze 70°C, przy czym mieszanina reakcyjna staje się cieplejsza i wydzielą się chlorowodór. Po krótkim czasie masa krzepnie. Do ukończenia reakcji, mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze 60–70°C. Następnie odpędza się z parą wodną nadmiar fenolu i surowy produkt przekrystalizowuje w rozcienionym etanolu lub izopropanolu. W ten sposób otrzymuje się 21 g bezbarwnych kryształów 2,2-bis-(4'-hydroksyfenilo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny, o temperaturze topnienia 284°C.

Przykład II. Do 5 g 2,2-dwuchloro-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny w 30 ml benzenu dodaje się 14 g fenolu i ogrzewa mieszaninę w ciągu 1 1/2 godziny w atmosferze wodoru w temperaturze 60–70°C. Po upływie tego czasu pozostawia się do ochłodzenia, po czym odsącza wytrącony osad. Otrzymuje się 6,5 g kryształów, które po przekrystalizowaniu w 80%-owym etanolu topnieją w temperaturze 294°C. Proces prowadzi się jak opisano wyżej i dodaje 50 mg chlorku cynkowego jako katalizatora, tak że reakcja jest zakończona po upływie 45 minut.

Przykład III. Mieszaninę 5 g 2,2-dwuchloro-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny i 13 g octanu fenylu ogrzewa się w kolbie w ciągu 2 godzin z dodatkiem 50 mg chlorku cynku w temperaturze 70–80°C. Po ochłodzeniu rozciera się masę kilkakrotnie z eterem naftowym i przekrystalizowuje pozostałość w etanolu. Otrzymuje się 3 g bezbarwnych kryształów 2,2-bis-(4'-acetoksyfenilo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny, o temperaturze topnienia 190°C.

Ten sam związek otrzymuje się również, gdy 8 g 2,2-bis-(4'-hydroksyfenilo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny w 50 ml bezwodnika kwasu octowego i 16 g octanu sodowego ogrzewa się w ciągu 3 godzin na wrzącej łaźni wodnej. Wydajność wynosi 8 g.

Przykład IV. 2,5 g 6-metylo-2,2-dwuchloro-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny i 4 g fenolu ogrzewa się 3 godziny w temperaturze około 80°C. Następnie stały produkt reakcji rozciera się z eterem i pozostałość przekrystalizowuje w izopropanolu. Otrzymuje się 2,5 g bezbarwnych kryształów 2,2-bis-(4'-hydroksyfenilo)-3-keto-dwuhydro-6-metylo-1,4-benzoksazyny, która topnieje w temperaturze 293–294°C.

Przykład V. Mieszaninę 5 g 2,2-dwuchloro-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny i 16 g o-krezolu ogrzewa się 3 godziny na łaźni wodnej w temperaturze 70–80°C, następnie podaje się mieszaninę destylacji z parą wodną. Wydziela się przy tym nadmiar o-krezolu. Pozostały osad jest stały. W celu oczyszczenia rozpuszcza się go w 80%-owym gorącym izopropanolu. Po odstaniu wydzielają się kryształy, które odsącza się i jeszcze raz przekrystalizowuje w mieszaninie etanolu i wody. Bezbarwne kryształy 2,2-bis-(4'-hydroksy-3'-metylofenilo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny, topnieją w temperaturze 216°C. Wydajność wynosi 5,5 g.

Przykład VI. 5 g 2,2-dwuchloro-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny i 12 g gwajakolu ogrzewa się w kolbie 5 godzin w temperaturze 70–80°C, następnie odpędza nadmiar gwajakolu z parą wodną i pozostałość traktuje etanolem.

Wytrąca się 2,2-bis-(4'-hydroksy-3'-metoksyfenilo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyna w postaci bezbarwnych kryształów, o temperaturze topnienia 137°C. Wydajność wynosi 5,5 g.

Przykład VII. Znajdującą się w kolbie mieszaninę 5 g 2,2-dwuchloro-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny i 25 g m-krezolu ogrzewa się 3 godziny na łaźni wodnej w temperaturze 80

—90°C. Po zakończeniu reakcji mieszaninę prze-
mywa się kilkakrotnie wodą i poddaje desty-
lacji z parą wodną. Pozostały osad traktuje się
zimnym benzenem. Składniki żywiczne prze-
chodzą przy tym do roztworu. Odsącza się i
przekrystalizowuje pozostałość z rozcieńczonego
etanolu i otrzymuje się kryształy 2,2-bis-(4'-
hydroksy-2'-metylofenylo)-3-keto-dwuhydro-
benzoksazyny, o temperaturze topnienia 252—
254°C, z wydajnością 3 g.

Przykład VIII. Do zawiesiny 16,3 g 2,3-
dwuketo-dwuhydro-1,4-benzoksazyny w 100 ml
benzenu dodaje się mieszając bez dostępu wil-
goci 23 g pięciochloru fosforu i ogrzewa mie-
szaninę 2 godziny w temperaturze 40—50°C,
a następnie przez krótki czas w temperaturze
80°C. Do otrzymanego klarownego roztworu do-
daje się 38 g fenolu i ogrzewa wsad reakcyjny,
mieszając w ciągu 3 godzin w temperaturze
70—80°C. Wydzielają się przy tym kryształy
2,2-bis-(4'-hydroksyfenylo)-3-keto-dwuhydro-1,4-
benzoksazyny. Po ochłodzeniu odsącza się i
pozostałość po odsączeniu przekrystalizowuje
w mieszaninie etanolu i wody. Wydajność wy-
nosi 9 g.

Przykład IX. Mieszaninę 5 g 2,2-dwu-
chloro-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny, 15 g
anizolu i 0,5 g chlorku cynkowego w 30 ml
bezwodnego benzenu ogrzewa się 20 godzin
mieszając, w temperaturze 80—85°C. Po upły-
wie tego czasu pozostawia się do ochłodzenia,
sączy, zadaje przesącz równą objętością eteru
i wyklóca przesącz kilkakrotnie z wodą. Warstwę
organiczną oddziela się, suszy siarcza-
nem sodowym i następnie uwalnia w próżni
od rozpuszczalnika. Pozostałość rozciera się kil-
kakrotnie z eterem, przy czym ona zestala się.
Stały produkt pozostawia się na pewien czas
w eterze i następnie odsącza. Pozostałość po
odsączeniu składa się z 2,2-bis-(p-metoksyfe-
nylo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny, o tem-
peraturze topnienia 153—155°C. Wydajność wy-
nosi 4 g.

Przykład X. Do zawiesiny 33 g 2,3-dwu-
keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny w 200 ml bez-
wodnego benzenu przy stałym mieszanii bez
dostępu wilgoci, w temperaturze pokojowej, do-
daje się 46 g pięciochloru fosforu. Następnie
miesza się ponownie jedną godzinę w tej tem-
peraturze i jeszcze 2 godziny w temperaturze
50°C. Po tym ogrzewa się dalej krótko w tem-
peraturze 80°C aż do otrzymania klarownego
roztworu. Sączy się na gorąco i z przesącza

otrzymuje się kryształy 2,2-dwuchloro-3-keto-
dwuhydro-1,4-benzoksazyny, którą przekrystal-
lizowuje się w czterochloru węgla; tempera-
tura topnienia 180—181°C. W ten sam sposób
z 2,3-dwuketo-dwuhydro-6-metylo-1,4-benzoksa-
zyny powstaje 2,2-dwuchloro-3-keto-dwuhydro-
-6-metylo-1,4-benzoksazyna, o temperaturze top-
nienia 202°C.

Przykład XI. Mieszaninę 2 g kwasu p-
anizylowego i 0,5 g o-aminofenolu ogrzewa się
na łaźni olejowej w temperaturze 180° w cią-
gu 3 godzin. Po ochłodzeniu traktuje się mie-
szaninę reakcyjną kilkakrotnie gorącym roz-
cieńczonym kwasem solnym, a następnie wodą.
Pozostały stały osad ekstrahuje się kilka
razy eterem, wyciągi eterowe łączy się i od-
parowuje do zapoczątkowania krystalizacji.
Wydzielone po odstaniu kryształy (0,5 g) 2,2-
bis-(p-metoksyfenylo)-3-keto-dwuhydro-1,4-ben-
zoksazyny topnieją po przekrystalizowaniu w
rozcieńczonym etanolu w temperaturze 155°C.

Przykład XII. Mieszaninę 1,5 g kwasu
p-anizylowego, 1 g o-aminofenolu i 0,5 g chlorku
cynkowego ogrzewa się 1 godzinę na łaź-
ni wodnej w temperaturze 150—160°C. Prze-
rabia się jak wyżej opisano i otrzymuje 0,4 g
2,2-bis-(p-metoksyfenylo)-3-keto-dwuhydro-1,4-
benzoksazyny, o temperaturze topnienia 154°C.
Przy użyciu tej samej ilości chlorku glinowe-
go zamiast chlorku cynkowego uzyskuje się
taki sam wynik.

Przykład XIII. 3 g kwasu p-anizylowe-
go, 3 g o-aminofenolu i 0,5 g kwasu p-tolueno-
sulfonowego w 50 ml o-dwuchlorobenzenu
ogrzewa się 4 godziny na łaźni olejowej, sto-
sując chłodnicę destylacyjną, w temperaturze
180—190°C. Po ochłodzeniu sączy się, zateża
przesącz do suchości i traktuje pozostałość
kilkakrotnie gorącym rozcieńczonym kwasem
solnym, a następnie wodą. Pozostałą surową
2,2-bis-(p-metoksyfenylo)-3-keto-dwuhydro-1,4-
benzoksazynę przekrystalizowuje się w rozcień-
czonym etanolu. Otrzymuje się 1,5 g kryszta-
łów, o temperaturze topnienia 157°C.

Stosując tetralinę jako rozpuszczalnik i kwas
benzosulfonowy jako środek cyklizujący, otrzy-
muje się taki sam wynik.

Przykład XIV. Do 50 ml o-dwuchloro-
benzenu dodaje się 3 g estru metylowego kwa-
su p-anizylowego, 3 g o-aminofenolu i 0,5 g
kwasu p-toluenosulfonowego i ogrzewa mie-
szaninę stosując chłodnicę destylacyjną na łaź-
ni olejowej w ciągu 4 godzin, w temperaturze

190° C. Po ochłodzeniu odsącza się i przetrabia się w sposób opisany w przykładzie XIII. Otrzymuje się 0,8 g 2,2-bis-(p-metoksyfenilo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny, o temperaturze topnienia 154—156°C.

Przykład XV. Prowadzi się operacje jak w przykładzie XIII stosując 2 g kwasu p-anizyloвого, 2 g 1-hydroksy-2-amino-4-metylobenzenu i 0,3 g kwasu benzenosulfonowego w 35 ml o-dwuchlorobenzenu. Otrzymuje się 0,9 g 2,2-bis-(p-metoksyfenilo)-3-keto-6-metylo-dwuhydro-1,4-benzoksazyny, o temperaturze topnienia 220—231°C.

Przykład XVI. a) 5 g kwasu p-anizylowego i 7,5 g pięciochlorku fosforu miesza się w kolbie, przy czym po krótkim czasie mieszanina staje się ciekłą, po czym ogrzewa ją w ciągu godziny na łaźni wodnej w temperaturze około 40°C i powstały pięciochlorek fosforu oddestylowuje w próżni. Pozostały osad rozpuszcza się w benzynie, roztwór sączy i odpedza rozpuszczalnik.

Tak otrzymany w ilości 5 g surowy chlorek kwasu α -chloro- α , α -bis-(p-metoksyfenilo)-octowego posiada odpowiednią czystość do dalszych przemian. Można go jednak jeszcze predestylować, przy czym otrzymuje się bezbarwną ciecz, o temperaturze wrzenia przy 0,03 Hg = 70°C, która po odstaniu krzepnie i topnieje w temperaturze 23—26°C.

Wyliczono: C = 59,08%; H = 4,31%; Cl = 21,84%. Znalezione: C = 58,40%; H = 4,51%; Cl = 21,6%. Zamiast pięciochlorku fosforu można również stosować 80 ml chlorku tleny i pracować jak opisano. Otrzymuje się chlorek kwasu α -chloro- α , α -bis-(p-metoksyfenilo)-octowego, o tej samej czystości i wydajności.

b) 5,5 g surowego chlorku kwasu α -chloro- α , α -bis-(p-metoksyfenilo)-octowego rozpuszcza się w 25 ml bezwodnego acetonu i mieszając dodaje kroplami 1,5 g o-aminofenolu i 3,5 g kwaśnego węgla sodowego w 25 ml acetonu. Po zakończeniu dodawania miesza się dalej około godziny w temperaturze 40°C. Następnie sączy się mieszaninę reakcyjną i przesącza wprowadzając się do wody. Wytrąca się surowy produkt, który wkrótce zestala się. Przekrystalizowuje się go w 70%-owym etanolu i otrzymuje 4,2 g o-hydroksyanilidu kwasu α , α -bis-(p-metoksyfenilo)-glikolowego, o temperaturze topnienia 204—205°C.

Wyliczono: C = 69,65%; H = 5,54%; N = 3,60%. Znalezione: C = 69,71%; H = 5,78%; N = 3,60%.

c) do 3 g o-hydroksyanilidu kwasu α , α -bis-(p-metoksyfenilo)-glikolowego w 5 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się oziębiając i mieszając 9 ml stężonego kwasu siarkowego i pozostawia mieszaninę na 24 godziny. Po upływie tego czasu wlewa się do wody z lodem, przy czym wytrąca się bezbarwny osad, który odsącza się, suszy i następnie rozpuszcza w eterze. Pozostałość po odpędzeniu eteru przekrystalizowuje się w roztępnym etanolu. Otrzymuje się 2 g bezbarwnych kryształów 2,2-bis-(p-metoksyfenilo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny, o temperaturze topnienia 154°C, stosując 80%-owy kwas siarkowy, osiąga się ten sam wynik.

d) 1 g 2,2-bis-(p-metoksyfenilo)-3-keto-dwuhydrobenzoksazyny-1,4 i 5 g chlorowodoru pirydyny ogrzewa się 4 godziny na łaźni olejowej w temperaturze 180°C i wsad po ochłodzeniu wlewa do wody; wydziela się 2,2-bis-(p-hydroksyfenilo)-3-keto-dwuhydrobenzoksazynę-1,4, która w celu przeprowadzenia w pochodną O-acetylową ogrzewa się 2 godziny na wrzącej łaźni wodnej z 5 ml bezwodnika kwasu octowego i 0,3 g octanu sodowego. Po dodaniu wody odsącza się wydzieloną 2,2-bis-(p-acetoksyfenilo)-3-keto-dwuhydrobenzoksazynę, przemycza wodą i przekrystalizowuje w etanolu. Temperatura topnienia = 190°C.

Przykład XVII. a) 5,6 g surowego chlorku kwasu α -chloro- α , α -bis-(p-metoksyfenilo)-octowego, który otrzymano sposobem z przykładu XVI a) rozpuszcza się w 25 ml bezwodnego benzenu, sączy i mieszając dodaje kroplami do zawiesiny 3,8 g o-aminofenolu w 30 ml benzenu. Następnie miesza się dalej w ciągu godziny, powstały osad odsącza i wyklóca przesącz z wodą, z roztępnym kwasem solnym i jeszcze raz z wodą. Tak otrzymany roztwór benzenowy przesącza się i pozostawia na noc. Następnie oddziela się krystaliczną pozostałość, którą zbiera się i przekrystalizowuje w 70%-owym etanolu. Otrzymuje się o-hydroksyanilid kwasu α , α -bis-(p-metoksyfenilo)-glikolowego, o temperaturze topnienia 204—205°C, z wydajnością 1,5 g.

b) 3,8 g o-hydroksyanilidu kwasu α , α -bis-(p-metoksyfenilo)-glikolowego w 50 ml dwuchlorobenzenu z dodatkiem 0,4 g kwasu p-toluensulfonowego ogrzewa się 10 minut w temperaturze 120—130°C stosując chłodnicę destylacyjną. Następnie wsad reakcyjny sączy się i przesącza uwalnia od rozpuszczalnika. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i uwalnia prze-

sączony roztwór od eteru. Pozostałość przekryształizowuje się w rozcieńczonym etanolu. Otrzymuje się 2,2-bis-(p-metoksyfenylo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazynę, o temperaturze topnienia 153—154°C, z wydajnością 2,5 g.

Przy zastosowaniu kumolu lub teatraliny jako rozpuszczalnika oraz kwasu benzosulfonowego lub kwasu naftalenosulfonowego lub ich chlorków osiąga się taki sam wynik.

Przykład XVIII. a) Prowadzi się operację jak w przykładzie XVI b), stosując jednak 2,1 g 1-hydroksy-2-amino-4-metylobenzenu i otrzymuje się 3,8 g 5-metylo-2-hydroksyanilidu kwasu α , α -bis-(p-metoksyfenylo)-glikolowego, o temperaturze topnienia 167—169°C.

Wylczono: C = 70,23%; H = 5,85%; N = 3,56%.
Znaleziono: C = 70,50%; H = 6,10%; N = 3,55%.

b) 1 g otrzymanego związku miesza się z 1 g chlorku glinowego i ogrzewa w ciągu godziny w temperaturze 100°C. Po ochłodzeniu wsad reakcyjny ekstrahuje się kilkakrotnie eterem, wyciągi łączy się i następnie uwalnia od rozpuszczalnika. Pozostałość po przekryształowaniu w etanolu daje 0,8 g 2,2-bis-(p-metoksyfenylo)-3-keto-6-metylo-dwuhydro-1,4-benzoksazyny, o temperaturze topnienia 220—230°C.

Przykład XIX. a) Do związku Grignarda składającego się z 9,6 g sproszkowanego magnezu i 74,8 g p-bromoanizolu w około 250 ml mieszaniny benzenu i czterohydrofuranu (1:1) dodaje się partiami 16,3 g 2,3-dwuketo-dwuhydro-1,4-benzoksazyny i mieszając ogrzewa się 2 godziny w temperaturze 50—55°C. Po upływie tego czasu wsad reakcyjny rozkłada się przez dodatek lodu i rozcieńczonego kwasu octowego i oddziela warstwę organiczną, z której po krótkim czasie wykrystalizowuje stały, bezbarwny o-hydroksyanilid kwasu α , α -bis-(p-metoksyfenylo)-glikolowego, który po rozpuszczeniu i powtórnym wytrąceniu z acetonu topnieje w temperaturze 205°C. Wydajność wynosi 28 g.

b) do 40 g o-aminofenolu w 500 ml benzenu wlewa się kroplami mieszając 50 g chlorku estru etylowego kwasu szczawowego i po ukończeniu dodawania ogrzewa się 15 minut w temperaturze 60°C. Następnie ochładza się, odsącza produkt reakcji i przemywa benzenem. Po przekryształowaniu w etanolu otrzymuje się 55 g bezbarwnych kryształów estru etylowego kwasu (o-hydroksyfenylo)-oksamidowego, który rozkłada się w temperaturze 185°C. Otrzymany w analogiczny sposób ester metylo-

wy kwasu (o-hydroksyfenylo)-oksamidowego rozkłada się w zakresie temperatur 170—180°C.

Do odczynnika Grignarda otrzymanego z 7,2 g magnezu i 56,1 g p-bromoanizolu w bezwodnym eterze dodaje się mieszając i chłodząc 10,5 g estru etylowego kwasu (o-hydroksyfenylo)-oksamidowego i następnie ogrzewa jeszcze 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Rozkłada się przez dodanie lodu i kwasu octowego, oddziela warstwę eterową, przemywa wodą i następnie odparowuje eter; pozostaje przy tym krystaliczna masa, którą przekryształizowuje się w acetonie. Tak otrzymany z wydajnością 10 g o-hydroksyanilid kwasu α , α -bis-(p-metoksyfenylo)-glikolowego topnieje w temperaturze 205—206°C.

c) Zamknięcie pierścienia do 2,2-bis-(p-metoksyfenylo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny zachodzi w sposób podany wyżej w przykładzie XVI c).

Przykład XX. a) 1 g o-hydroksyanilidu kwasu α , α -bis-(p-metoksyfenylo)-glikolowego miesza się dokładnie z 2 g pięciotlenku fosforu i ogrzewa 1 1/2 godziny na łaźni olejowej w temperaturze 100°C. Po upływie tego czasu pozostawia się do ochłodzenia, masę rozlewa się kilkakrotnie z eterem, łączy wyciągi eterowe i po odparowaniu eteru przekryształizowuje pozostałość w rozcieńczonym etanolu. Otrzymuje się 0,8 g bezbarwnej, krystalicznej 2,2-bis-(p-metoksyfenylo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny o temperaturze topnienia 155—156°C.

Stosując zamiast pięciotlenku fosforu 1 g chlorku glinowego lub 1 g chlorku cynkowego i prowadząc operację w sposób poprzednio opisany, otrzymuje się ten sam produkt, o tej samej czystości i wydajności.

b) Wymiana grupy metoksykowej na resztę fenylową w grupie hydroksylowej zachodzi w sposób opisany w przykładzie XVI d).

Przykład XXI. Do 1 g o-hydroksyanilidu kwasu α , α -bis-(p-metoksyfenylo)-glikolowego w 10 ml czterochlorku węgla, dodaje się 10 ml chlorku tionylu lub 3 ml tlenochlorku fosforu i ogrzewa 45 minut pod chłodnicą zwrotną. Następnie zateża się w próżni do suchości i pozostałość rozpuszcza w eterze. Pozostała po odpędzeniu eteru 2,2-bis-(p-metoksyfenylo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazynę przekryształizowuje się w rozcieńczonym etanolu; temperatura topnienia 154°C. Wydajność wynosi 0,5 g.

Przykład XXII. a) Do związku Grignarda, złożonego z 1,6 g magnezu i 12,7 g o-bromoanizolu z bezwodnym eterze dodaje się partiami 3 g 6-metylo-2,3-dwuketo-dwuhydro-1,4-benzoksazyny mieszając i ogrzewając w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie wad reakcyjny rozkłada się za pomocą rozcieńczonego kwasu octowego. Oddziela się warstwę eterową, odpędza rozpuszczalnik i pozostałość poddaje destylacji z parą wodną. Stałą pozostałość przekształca się w etanolu. Wydajność (2-hydroksy-5-metylo)-anilidu kwasu α , α -bis-(p-metoksyfenylo)-glikolowego, o temperaturze topnienia 171°C wynosi 3 g.

b) Do 22,6 g 1-hydroksy-2-amino-4-metylo-benzenu w 200 ml benzenu dodaje się mieszając kroplami 25 g chlorku estru etylowego kwasu szczawiowego. Następnie ogrzewa się 15 minut w temperaturze 60°C, po ochłodzeniu odsącza krystaliczną breję i przemywa benzenem. Otrzymuje się ester etylowy kwasu (2-hydroksy-5-metylofenylo)-oksamidowego, który po przekształceniu w etanolu rozkłada się w temperaturze 184—185°C. Wydajność wynosi 29 g.

Do roztworu Grignarda, otrzymanego z 7,2 g magnezu i 56,1 g p-bromoanizolu w 150 ml mieszaniny benzenu i czterohydrofuranu (1:1) wkrapla się mieszając zawiesinę 12 g estru etylowego kwasu (2-hydroksy-5-metylofenylo)-oksamidowego w 150 ml mieszaniny benzenu i czterohydrofuranu i następnie ogrzewa się 2 godziny w temperaturze 60°C. Następnie mieszaninę reakcyjną rozkłada się przez dodanie lodu i 50%-owego kwasu octowego i oddziela warstwę benzenową, którą przemywa się aż do reakcji i suszy siarczanem sodowym. Pozostałość po oddestylowaniu benzenu szybko krystalizuje. Przekształca się ją w rozcieńczonym etanolu i otrzymuje się (2-hydroksy-5-metylo)-anilid kwasu α , α -bis-(p-metoksyfenylo)-glikolowego, o temperaturze topnienia 171°, z wydajnością 15 g.

c) Zamknięcie pierścienia 2,2-bis-(p-metoksyfenylo)-3-keto-6-metylo-dwuhydro-1,4-benzoksazyny przeprowadza się za pomocą chlorku glinowego w sposób opisany w przykładzie XVII b).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania bis-(p-hydroksyfenylo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyn i ich O-acylowych ewentualnie O-alkilowych pochodnych, o ogólnym wzorze (1), w którym

R oznacza atom wodoru lub niskocząsteczkową resztę alkilową, R' oznacza atom wodoru, niskocząsteczkową resztę alkilową lub niskocząsteczkową grupę alkoksyloową, a R'' oznacza atom wodoru, grupę acyloową lub niskocząsteczkową resztę alkilową, znamienny tym, że 2,2-dwuchlorowco-3-keto-dwuhydro-benzoksazynę o ogólnym wzorze (2), w którym R posiada wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca, wprowadza się w reakcję z fenolem o ogólnym wzorze (3), który w położeniu para nie jest podstawiony przez grupę R''O, przy czym R' i R'' posiadają wyżej podane znaczenie, a ewentualnie znajdujące się w produktach wyjściowych lub produktach końcowych wolne grupy hydroksylowe acyluje się albo alkiluje się podczas reakcji lub po reakcji w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w umiarkowanie podwyższonej temperaturze, przede wszystkim w zakresie temperatur 30°—150°C.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w obecności obojętnego rozpuszczalnika jak benzen, toluen, ksylen, nitrobenzen, czterochlorek węgla i tym podobne.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w obecności kwasnego katalizatora metalicznego, jak chlorek cynkowy, chlorek żelazowy, chlorek glinowy.
5. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w atmosferze gazu obojętnego, jak azot lub dwutlenek węgla.
6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że kwas α , α -bis-(p-O-podstawiony-fenylo)-glikolowy o ogólnym wzorze (5), w którym R' posiada wyżej podane znaczenie, a R'' oznacza zdolną do zastąpienia następnie przez wodór grupę taką, jak grupa alkilowa lub aralkilowa, wprowadza się w reakcję z O-aminofenolami o ogólnym wzorze (6), w którym R posiada wyżej podane znaczenie, w podwyższonych temperaturach ewentualnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika i katalizatora, a resztę R''' w otrzymanych związkach przeprowadza się znanymi metodami w resztę R''.
7. Sposób według zastrz. 6, znamienny tym, że reakcję kwasu α , α -bis-(p-O-podstawio-

- niego-fenilo)-glikolowego z aminofenolem prowadzi się w temperaturze 150–200°C.
8. Sposób według zastrz. 6 i 7, znamieny tym, że w reakcji kwasu α , α -bis-(p-O-podstawionego-fenilo)-glikolowego z aminofenolem stosuje się wysokowrzający rozpuszczalnik taki, jak dwuchlorobenzen, kumol lub tetralina.
 9. Sposób według zastrz. 6–8, znamieny tym, że w reakcji kwasu α , α -bis-(p-O-podstawionego-fenilo)-glikolowego z aminofenolem stosuje się katalizator odciągający wodę, taki jak aromatyczny kwas sulfonowy, chlorek cynkowy lub chlorek glinowy.
 10. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że kwasy α , α -bis-(p-O-podstawione-fenilo)-glikolowe o wzorze (5) przeprowadza się w znany sposób w halidki kwasu α , α -bis-(p-O-podstawionego-fenilo)- α -chlorowcooctowego, które wprowadza się w reakcję z o-aminofenolami o wzorze (6), w którym R posiada wyżej podane znaczenie, najkorzystniej w obojętnym rozpuszczalniku i ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, a otrzymane o-hydroksyanilidy kwasu α , α -bis-(p-O-podstawionego-fenilo)-glikolowego o wzorze (8), przeprowadza się na drodze cyklizacji w bis-(p-O-podstawione-fenilo)-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyny o wzorze (7).
 11. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że 2,3-dwuketo-dwuhydro-1,4-benzoksazyny o ogólnym wzorze (9), w którym R posiada wyżej podane znaczenie, lub ester kwasu (o-hydroksyfenilo)-oksamidowego o ogólnym wzorze (10), w którym R posiada wyżej podane znaczenie, a $-\text{COOA}$ oznacza grupę estrową, przede wszystkim alkiloestrową, wprowadza się w reakcję z haloidkami magnezoorganicznymi, o ogólnym wzorze (11), przy czym R' posiada wyżej podane znaczenie, a R'' oznacza grupę dającą się następnie zastąpić przez wodór, taką jak grupa alkilowa lub aralkilowa i otrzymane hydroksyanilidy kwasu α , α -bis-(p-O-podstawionego-fenilo)-glikolowego o ogólnym wzorze (8), przy czym R, R', R'' posiadają wyżej podane znaczenia, poddaje się następnie cyklizacji do 2,2-bis-(p-O-podstawionego-fenilo)-3-keto-dwuhydro-1,4-benzoksazyn o ogólnym wzorze (7) i ewentualnie w otrzymanych związkach, resztę R'' przeprowadza się znanymi metodami w resztę R''.
 12. Sposób według zastrz. 10, znamieny tym, że reakcję haloidku kwasu α , α -bis-(p-O-podstawionego-fenilo)- α -chlorowcooctowego z aminofenolem prowadzi się w temperaturze pokojowej.
 13. Sposób według zastrz. 10 i 12, znamieny tym, że w reakcji haloidku kwasu α -chloro- α , α -bis-(p-O-podstawionego-fenilo)-glikolowego z aminofenolem stosuje się jako środki wiążące kwas pirydynę lub kwaśny węgiel sodowy.
 14. Sposób według zastrz. 11, znamieny tym, że reakcję z haloidkami magnezoorganicznymi prowadzi się w bezwodnym eterze, benzenie, czterohydrofuranie lub mieszaninach tych rozpuszczalników.
 15. Sposób według zastrz. 11, znamieny tym, że zamknięcie pierścienia przeprowadza się przy zastosowaniu takich środków cyklizujących, jak odciągające wodę środki kondensujące, na przykład stężony lub zawierający wodę kwas siarkowy, pięciotlenek fosforu, chlorek cynkowy i tym podobne, lub za pomocą takich środków cyklizujących, które mogą spowodować pośrednio obsadzenie przez chlorowiec znajdujących się w położeniu X grup hydroksylowych związków, zamykających pierścień i umożliwiając w dalszym przebiegu zamknięcia pierścienia powstanie żądanych związków.
 16. Sposób według zastrz. 11 i 15, znamieny tym, że cyklizację przeprowadza się za pomocą stężonego kwasu siarkowego w temperaturze pokojowej w lodowatym kwasie octowym.
 17. Sposób według zastrz. 11 i 15, znamieny tym, że cyklizację przeprowadza się za pomocą pięciotlenku fosforu, chlorku cynkowego lub chlorku glinowego w umiarkowanej podwyższonej temperaturze, przede wszystkim w temperaturze 50–100°C, bez rozpuszczalnika.
 18. Sposób według zastrz. 11 i 15, znamieny tym, że cyklizację przeprowadza się za pomocą chlorku tionylu lub tlenochlorku fosforu w obojętnym rozpuszczalniku, przede wszystkim w temperaturze wrzenia tego ostatniego.
 19. Sposób według zastrz. 11 i 15, znamieny tym, że cyklizację przeprowadza się w obojętnym rozpuszczalniku, o temperaturze wrzenia 130–220°C, w obecności kataliza-

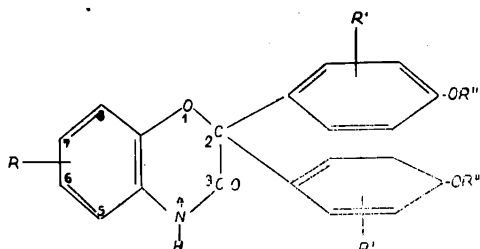
tora przyspieszającego odszczepienie wody, przede wszystkim aromatycznego kwasu sulfonowego lub jego haloidku.

20. Sposób według zastrz. 6, 10 lub 11, znamieny tym, że w przypadku gdy R''' oznacza resztę alkilową, zastąpienie tej reszty przez wodór przeprowadza się przez ogrzewanie z chlorowodorkiem pirydyny, korzystanie w temperaturach powyżej 150°C .

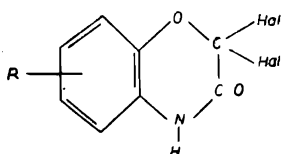
21. Sposób według zastrz. 6, 10 lub 11, znamieny tym, że w przypadku gdy R''' oznacza grupę aralkilową, zastąpienie tej reszty przez wodór przeprowadza się znany sposóbem przez uwodornienie.

Dr Karl Thomae G. m. b. H.

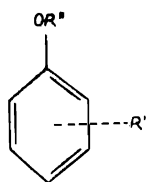
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



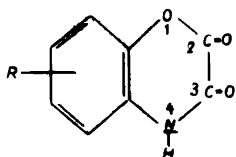
wzór 1.



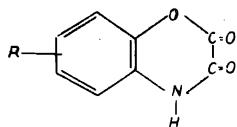
wzór 2.



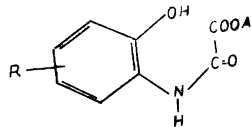
wzór 3.



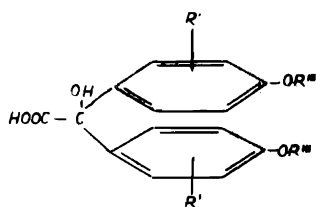
wzór 4.



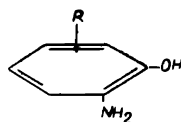
wzór 9.



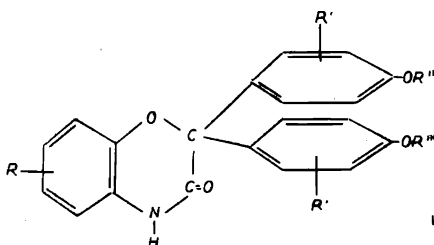
wzór 10.



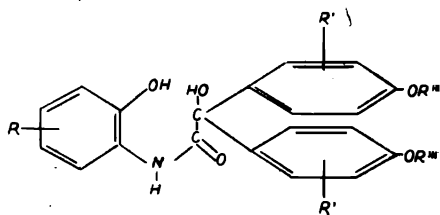
wzór 5.



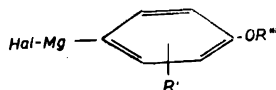
wzór 6.



wzór 7.



wzór 8.



wzór 11.