

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

70799

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Kl. 12q,14/04

Zgłoszono: 25.09.1968 (P. 129 224)

Pierwszeństwo: 26.09.1967 Francja

MKP C07c 69/66

Zgłoszenie ogłoszono: 30.12.1972

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1974

CZYTAŁNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: Gérard Bulteau

Uprawniony z patentu: Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de l'Ile-de-France, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych fluorowych pochodnych estrów kwasu fenoksyizomasłowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych fluorowych pochodnych estrów kwasu fenoksyizomasłowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a X — oznacza rodnik trójfluorometylowy, trójfluorometylotio-, rodnik trójfluorometylosulfinyłowy lub rodnik trójfluorometylosulfonyłowy.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku odznaczają się cennymi właściwościami farmakologicznymi i mogą być stosowane jako środki obniżające poziom cholesterolu we krwi oraz zapobiegające kamicy żółciowej.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się w reakcji fenolu o ogólnym wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie z chloroformem i acetonem w obecności wodorotlenku potasowego, po czym otrzymany odpowiedni kwas fenoksyizomasłowy, estryfikuje się alkoholem o wzorze ROH, w którym R ma wyżej podane znaczenie w obecności katalizatorów. Jako alkohol stosuje się na przykład metanol, etanol, propanol, izopropanol. Spośród estrów na szczególną uwagę zasługują estry etylowe ze względu na ich najkorzystniejsze działanie.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku były przedmiotem badań farmakologicznych i klinicznych w celu określenia z jednej strony ich właściwości toksykologicznych, a z drugiej — ich aktywności jako środków obniżających poziom cholesterolu we krwi i

2

zapobiegających kamicy żółciowej. Badania toksycznych właściwości związków przeprowadzono na myszach o średnim ciężarze 22 g. Badania te wykazały doskonałą tolerancję w dawkach wynoszących do 120 mg na 1 osobnika (1/10 ml).

Badania farmakologiczne wykazały duże zalety omawianych związków jako środków zapobiegających kamicy pęcherzyka żółciowego oraz jako środków o działaniu obniżającym poziom cholesterolu we krwi.

Działanie zapobiegające kamicy pęcherzyka żółciowego badano metodą F. Besançon'a i innych opisaną poniżej (Société Médicale des Hôpitaux de Paris 1966, 117, Nr 2, str. 127—138).

4 partie po pięć 3-miesięcznych samic szczura rasy Suiss-Gif poddano sześciotygodniowej diecie powodującej kamice żółciową. Dietę powodującą kamice stanowiło normalne pożywienie dla myszy dostarczane przez Zakłady U.A.R. z dodatkiem 5% dehydrocholanu sodowego (por. F. Besançon i inni, 1965—1966). 1 partię myszy potraktowano jako kontrolną, zaś myszom z każdej z trzech pozostałych partii podawano podskórnie związki wytworzone sposobem według wynalazku w dawkach po 36 mg na osobnika, sześć razy w tygodniu, w ciągu sześciu tygodni.

Po upływie tego czasu myszy zabijano i poddawano oględzinom. Notowano całkowity ciężar zwierząt, ciężar i barwę wątroby, wymiary pęcherzyka żółciowego, występowanie kamicy dostrzegalnej makroskopowo oraz wyniki obserwacji prowadzonych za pomocą mikroskopu polaryzacyjnego.

Wyniki doświadczeń podano w tablicy 1.
Związek 1: p-trójfliuorometylofenoksyizomaślan etylu

rzut którym podawano związki według wynalazku, nie stwierdzono kamicy. Jedynie u 2 myszy stwierdzono w badaniach mikroskopowych występowanie małych kry-

Tablica 1

Stosowany środek	Ciężar myszy (g)	Ciężar wątroby (g)	Stosunek ciężaru wątroby do ciężaru ciała (%)	Barwa wątroby	Pęcherzyk żółciowy		Kryształy podwójnie załamujące światło
					kamica	wymiary	
—	30	1,68	5,6	jasna	+	7 × 3	duże, liczne skupienia
—	28	1,67	6	normalna	0	5,5 × 2,5	normalne
—	28	1,38	4,9	normalna	+	6 × 3	duże, liczne skupienia
—	25	2	5,7	normalna	+	6,5 × 3	normalne
—	25	1,04	4,2	normalna	+	7,5 × 3	duże, liczne skupienia; normalne
Związek 1	30	3,25	11	normalna	0	6 × 2,5	normalne
	20	2,60	13	normalna	0	4 × 1	normalne
	30	2,30	7,7	normalna	0	6 × 3	normalne
Związek 2	22	3,85	18	normalna	0	6 × 2	duże i mało
	20	3,50	18	normalna	0	11 × 2	małe i liczne normalne
	24	3,60	15	normalna	0	5 × 1,5	bardzo małe, liczne
Związek 3	25	4,80	19	normalna	0	6 × 2,5	bardzo małe, liczne
	21	3,92	19	jasna	0	7,5 × 4	normalne
	20	3,70	19	normalna	0	7 × 2	normalne

Związek 2: p-trójfliuorometylotiofenoksyizomaślan etylu

Związek 3: p-trójfliuorometylofenoksyizomaślan etylu.

Dane zawarte w tej tablicy wykazują, że spośród pięciu myszy kontrolnych poddanych diecie powodującej kamice żółciową, lecz bez stosowania związków według wynalazku, u czterech wystąpiła kamica dostrzegalna makroskopowo, a pod mikroskopem polaryzacyjnym widoczne są zaglutynowane kryształy podwójnie załamujące światło. U piątej myszy badania mikroskopowe wykazały normalny stan żółci i brak kamicy. W żółci w badaniach mikroskopowych stwierdzono jedynie nieliczne małe kryształy podwójnie załamujące światło i najwyżej 2—3 większe kryształy w całej zawartości pęcherzyka żółciowego.

W przeciwieństwie do zwierząt kontrolnych, u zwie-

ształków w ilości wyższej od normalnej. U innych obraz mikroskopowy był normalny. Tak więc przeprowadzone badania wykazały wysoką skuteczność związków według wynalazku jako środków zapobiegających kamicy pęcherzyka żółciowego.

Działanie obniżające poziom cholesterolu we krwi związków wytwarzanych sposobem według wynalazku badano metodą Thorpa i Waringa (Nature 1962, 194, 948—49). Zwierzętom doświadczalnym (szczury — samce Wistar) podawano per os, w ciągu 11 dni, androsteron i badany związek wraz z pożywieniem, w ilościach odpowiednio 0,01 i 0,25%.

Po upływie 11 dni zwierzęta zabijano przez przecięcie tętnic szyjnych i oznaczano cholesterol metodą Bloora.

Wyniki badań przedstawiono w tablicy 2.

Tablica 2

Rodzaj zabiegu	Liczba zwierząt	Średni ciężar (g)		Przyrost %	Dzienna dawka pożywienia	Cholesterolemia g/l
		przed doświadczeniem	po doświadczeniu			
0	5	162	226	39%	87	0,92
Androsteron	5	187	249	33%	97	0,90
Androsteron + Związek 1	4*)	186	270	45%	89	0,76
Androsteron + Związek 2	5	151	198	31%	85	0,63
Androsteron + Związek 3	5	168	208	23%	83	0,61

*) — Wyeliminowano jedno zwierzę, które wykazywało ubytek wagi wskutek infekcji bakteryjnej

Związek 1 = p-trójfliuorometylosulfonofenoksyizomaślan etylu

Związek 2 = p-trójfliuorometylotiofenoksyizomaślan etylu

Związek 3 = p-trójfliuorometylofenoksyizomaślan etylu

Porównanie poziomów cholesterolu we krwi u zwierząt, którym podawano sam androsteron lub wraz ze związkami otrzymanymi sposobem według wynalazku wykazuje ich wysoką skuteczność jako środków obniżających poziom cholesterolu.

Te właściwości farmakologiczne związków według wynalazku potwierdzone zostały wynikami uzyskanymi w leczeniu ludzi, którym podawano je w postaci kapsułek lub globulek w dawkach dziennych wynoszących 1–2 g. Przytoczone przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku nie ograniczając jednakże jego zakresu.

Przykład I. Wytwarzanie p-trójfliuorometylofenoksyizomaślanu etylu.

W kolbie trójszyjnej o pojemności 1 l, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz na brom umieszcza się 137 g (1 mol) p-nitrotoluenu, ogrzewa całość do temperatury 195–200°C i rozpoczyna powolne wkraplanie bromu. Po zakończeniu bromowania mieszaninę poreakcyjną schładza się do temperatury otoczenia i ekstrahuje eterem naftowym. Ekstrakt traktuje się w ciągu 48 godzin roztworem podbrominu sodowego. Następnie produkt odwirowuje się, przemywa wodą i krystalizuje z metanolu. Otrzymuje się 112 g p-nitrotrójbromotoluenu (wydajność 30%) o temperaturze topnienia 86°C, który stanowi substrat do wytwarzania p-trójfliuorometylonitrobenzenu.

112 g (0,3 mola) otrzymanego uprzednio p-nitrotrójbromotoluenu wraz z 70 g sproszkowanego trójfliuorku antymonu umieszcza się w kolbie o pojemności 1 l, zaopatrzonej w małą kolumnkę destylacyjną połączoną z chłodnicą. Kolbę ogrzewa się palnikiem w celu zapoczątkowania reakcji. Po zakończeniu reakcji, która jest silnie egzotermiczna, oddestylowuje się produkt, który następnie ekstrahuje się eterem etylowym. Otrzymuje się 40 g p-trójfliuorometylonitrobenzenu (wydajność 70%), o temperaturze topnienia 40°C.

Otrzymane 40 g p-trójfliuorometylonitrobenzenu (0,2 mola) wraz z 120 ml etanolu absolutnego umieszcza się w kolbie trójszyjnej o pojemności 1 l, zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz, a następnie do kolby wprowadza się, przy mieszaniu, roztwór 240 g chlorku cynawego w 200 ml kwasu solnego o gęstości 1.19. Po zakończeniu procesu redukcji mieszaninę reakcyjną zobojętnia się roztworem wodorotlenku sodowego o stężeniu 36° Be i ekstrahuje kilkakrotnie eterem etylowym. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy bezwodnym siarczanem sodowym i destyluje. Otrzymuje się 32 g p-trójfliuorometyloaniliny (wydajność 100%) o temperaturze topnienia 32°C.

Otrzymaną p-trójfliuorometyloanilinę przeprowadza się w p-trójfliuorometylofenol.

W kolbie trójszyjnej o pojemności 1 l, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, termometr i wkraplacz umieszcza się 180 ml wody i następnie 27 ml kwasu siarkowego o gęstości 1.84. Utrzymując temperaturę nie

przekraczającą 20°C wprowadza się cienkim strumieniem 32 g (0,2 mola) p-trójfliuorometyloaniliny, po czym po kropli dodaje się roztwór 15 g azotynu sodowego w 70 ml wody i miesza całość w temperaturze otoczenia w ciągu około 1 godziny. Powstały produkt oddestylowuje się parą wodną, a następnie ekstrahuje go kilkakrotnie eterem. Roztwór eterowy suszy się i oddestylowuje. Otrzymuje się 27,5 g p-trójfliuorometylofenolu (wydajność 85%).

Otrzymane 27,5 g (0,17 mola) p-trójfliuorometylofenolu wraz z 105 g acetonu i 37 g wodorotlenku sodowego w pastylkach umieszcza się w kolbie trójszyjnej o pojemności 1 l, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz. Całość ogrzewa się do wrzenia i wprowadza powoli z wkraplacza 25 g chloroformu. Po zakończeniu reakcji odpędza się aceton pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość wymywa wodą i doprowadza pH uzyskanego roztworu do wartości 1 za pomocą stężonego kwasu solnego. Produkt ekstrahuje się chloroformem. Otrzymuje się 21 g kwasu p-trójfliuorometylofenoksyizomaśłowego (wydajność 50%) o temperaturze topnienia 95°C, który przeprowadza się następnie w ester etylowy w następujący sposób:

W kolbie o pojemności 500 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszcza się 21 g (0,085 mola) kwasu p-trójfliuorometylofenoksyizomaśłowego i mieszaninę 100 ml absolutnego etanolu z 4 g kwasu siarkowego o stężeniu 66° Be. Całość utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 5 godzin. Mieszaninę poreakcyjną ekstrahuje się chloroformem, po czym odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość destyluje otrzymując 13,8 g produktu p-trójfliuorometylofenoksyizomaślanu etylu (wydajność 60%) wrzącego pod ciśnieniem 2–3 mm Hg w temperaturze 91–94°C.

Przykład II. Wytwarzanie p-trójfliuorometylotiofenoksyizomaślanu etylu.

W kolbie o pojemności 5 litrów zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, chłodnicę zwrotną i wkraplacz umieszcza się 315 g (2 mole) p-chloronitrobenzenu i 1500 ml 95% alkoholu etylowego. Całość ogrzewa się miesząc do wrzenia i wprowadza następnie cienkim strumieniem, utrzymując stan wrzenia, roztwór w skład którego wchodzi 350 g siarczku sodowego $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, 50 g kwasu siarczanego i 2000 ml 95% alkoholu etylowego. Całość utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu dalszych 30 minut, a następnie wprowadza roztwór wodorotlenku sodowego w pastylkach w mieszaninie 150 ml wody i 500 ml 95% alkoholu etylowego.

Mieszaninę reakcyjną wprowadza się do mieszaniny wody z lodem. Zanieczyszczenia odfiltrowuje się, a przesącz zakwasza kwasem solnym o gęstości 1,15. Wytrącony jasnożółty osad odwirowuje się i przemywa wodą. Osad ten rozpuszcza się w 200 ml roztworu wodorotlenku sodowego o stężeniu 36° Be i 2000 ml wody i umieszcza się w kolbie o pojemności 5 l zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz. Następnie wprowadza się, przy mieszaniu, 380 g siarczku dwumetylu. Całość ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie w ciągu 1 godziny, kontrolując czy środowisko zachowuje odczyn alkaliczny. Następnie, po schłodzeniu do temperatury otoczenia, wykrytaliszowany produkt odwirowuje się, przemywa wodą i suszy w temperaturze 50°C. Po rekrystalizacji z metanolu otrzymuje się 16 g siarczku p-nitrofenilo-mety-

lowego (wydajność 50%) o temperaturze topnienia 71–72°C, który stanowi substrat do wytwarzania siarczku p-nitrofenylo-trójklorometylowego.

W kolbie trójszyjnej o pojemności 1 l, umieszcza się 169 g (1 mol) siarczku p-nitrofenylo-metylowego i rozpuszcza go na gorąco w 620 ml chloroformu. Część chloroformu oddestylowuje się, a następnie przepuszcza się strumień chloru utrzymując temperaturę w kolbie na poziomie 10–25°C. Reakcja ma charakter fotochemiczny i jest katalizowana przez światło. Po upływie 4 godzin reakcja dobiega końca. Oddestylowuje się wtedy chloroform i rekrytalizuje produkt z acetonu. Otrzymuje się 218 g siarczku p-nitrofenylo-trójklorometylowego (wydajność 80%) o temperaturze topnienia 94°C. Produkt ten umieszcza się wraz z 218 g sproszkowanego trifluorku antymonu w kolbie o pojemności 1 l, zaopatrzonej w kolumnkę destylacyjną i chłodnicę i miesza starannie oba te składniki.

Mieszaninę ogrzewa się szybko do wrzenia, a następnie destyluje się ją pod próżnią. Produkt rozpuszcza się w mieszaninie 900 ml eteru etylowego i 90 ml kwasu solnego o gęstości 1,19, rozcieńczonego w stosunku 1/2. Warstwę eterową oddziela się i przemywa kilkakrotnie kwasem solnym rozcieńczonym w stosunku 1/2, a następnie suszy się ją bezwodnym siarczanem sodowym, po czym oddestylowuje eter. Po odpędzeniu eteru destyluje się produkt. Otrzymuje się 112,4 g siarczku p-nitrofenylo-trójklorometylowego (wydajność 60%) o temperaturze wrzenia 99–103°C (9 mm Hg).

Otrzymane 112,4 g (0,5 mola) siarczku p-nitrofenylo-trójklorometylowego wraz z 400 ml 95% alkoholu etylowego umieszcza się w kolbie trójszyjnej o pojemności 6 l, zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz. Redukcję przeprowadza się za pomocą roztworu 650 g chlorku cynawego w 490 ml kwasu solnego o gęstości 1,19. Po neutralizacji wodorotlenkiem sodowym mieszaninę ekstrahuje się kilkakrotnie eterem. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy bezwodnym siarczanem sodowym i destyluje. Otrzymuje się 80 g siarczku p-aminofenylo-trójklorometylowego (wydajność 83%) o temperaturze wrzenia 98–99°/10 mm Hg, który przeprowadza się w siarce p-hydroksyfenylo-trójklorometylowy w następujący sposób.

W kolbie trójszyjnej o pojemności 2 l, zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz, umieszcza się 450 ml wody i 100 ml czystego kwasu siarkowego o gęstości 1,84. Utrzymując temperaturę na poziomie 20°C wprowadza się cienkim strumieniem 80 g siarczku p-aminofenylo-trójklorometylowego, a następnie, po kropli, roztwór 40 g azotynu sodowego w 180 ml wody. Całość miesza się w ciągu około 1 godziny utrzymując temperaturę otoczenia. Następnie produkt oddestylowuje się z parą wodną, a destylat ekstrahuje się kilkakrotnie eterem. Roztwór eterowy suszy się i poddaje destylacji. Otrzymuje się 68,5 g siarczku p-hydroksyfenylo-trójklorometylowego (wydajność 85%). Temperatura topnienia tego produktu wynosi 52°C, a jego temperatura wrzenia 99–100°C/10 mm Hg.

Otrzymany produkt przeprowadza się w kwas p-trójklorometylotiofenoksyizomastowy w następujący sposób.

W kolbie trójszyjnej o pojemności 1 l, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, umieszcza się 260 g acetonu, 68,5 g siarczku p-hydroksyfenylo-

trójklorometylowego i 100 g wodorotlenku sodowego w pastylkach. Całość ogrzewa się do wrzenia i wprowadza powoli z wkraplacza 70 g chloroformu. Po zakończeniu reakcji odpędza się aceton pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza się w wodzie i zakwasza do wartości pH 1 za pomocą stężonego kwasu solnego. Produkt ekstrahuje się chloroformem. Otrzymuje się 69 g kwasu p-trójklorometylotiofenoksyizomastowego (wydajność 70%) o temperaturze topnienia 118°C.

Otrzymane 69 g kwasu p-trójklorometylotiofenoksyizomastowego wraz z mieszaniną 280 ml absolutnego alkoholu etylowego i 12 g kwasu siarkowego (66° Bé) umieszcza się w kolbie o pojemności 500 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną. Całość utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin. Mieszaninę ekstrahuje się następnie chloroformem, oddestylowuje rozpuszczalnik i destyluje pozostałość. Otrzymuje się 49 g p-trójklorometylotiofenoksyizomastanu etylu (wydajność 65%) wrzącego w temperaturze 114,5°C/5 mm Hg.

Przykład III. Wytwarzanie p-trójklorometylosulfonofenylofenoksyizomastanu etylu. Sposób otrzymywania siarczku p-nitrofenylo-metylowego i przeprowadzania go w szeregu pośrednich etapach w kwas p-trójklorometylotiofenoksyizomastowy jest analogiczny jak w przykładzie II.

W kolbie trójszyjnej o pojemności 2 l, zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz, umieszcza się 800 ml metanolu, roztwór 40 g metanadjodanu sodowego w 370 ml wody, a następnie 50 g (0,178 mola) kwasu p-trójklorometylotiofenoksyizomastowego. Całość miesza się w temperaturze otoczenia w ciągu 4,5 godziny. Po zakończeniu reakcji ekstrahuje się produkt kilkakrotnie chloroformem. Otrzymuje się 44 g kwasu p-trójklorometylosulfinylofenoksyizomastowego (wydajność 83%) o temperaturze topnienia 123°C.

Proces estryfikacji kwasu p-trójklorometylosulfinylofenoksyizomastowego prowadzi się w sposób analogiczny jak w przykładzie II. Otrzymuje się p-trójklorometylosulfinylofenoksyizomastan etylu wrzący w temperaturze 122–124°C/5 mm Hg z wydajnością 58%.

Przykład IV. Wytwarzanie p-trójklorometylosulfonylofenoksyizomastanu etylu. Sposób otrzymywania siarczku p-nitrofenylo-metylowego i przeprowadzania go w szeregu pośrednich etapach w kwas p-trójklorometylotiofenoksyizomastowy jest analogiczny jak w przykładzie II.

W kolbie trójszyjnej o pojemności 1 l, zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną umieszcza się 58 g kwasu p-trójklorometylotiofenoksyizomastowego rozpuszczonego w 300 ml kwasu octowego i 125 ml 30% wody utlenionej. Po zakończeniu reakcji oddestylowuje się kwas octowy pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość krystaliczną na dnie kolby wymywa się wodą, odwirowuje, przemywa kilkakrotnie wodą i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 55 g kwasu p-trójklorometylosulfonylofenoksyizomastowego (wydajność 85%) o temperaturze topnienia 101°C.

Proces estryfikacji kwasu p-trójklorometylosulfonylofenoksyizomastowego prowadzi się jak w przykładzie II. Otrzymuje się p-trójklorometylosulfonylofenoksyizomastan etylu o temperaturze wrzenia 149–152°C/5 mm Hg z wydajnością 61%.

Przykład V. Wytwarzanie p-trójklorometylofenoksyizomastanu butylu.

W kolbie o pojemności 1 l, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszcza się 375 ml alkoholu butylowego, 12 g kwasu siarkowego ($d = 1,84$) i 75 g kwasu p-trójf-luorometylofenoksyizomasłowego. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 5 godzin, a następnie oddestylowuje się nadmiar alkoholu butylowego. Pozostałość wylewa się do 1 l wody, a otrzymany roztwór ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 500 ml chloroformu. Ekstrakt przemywa się roztworem węglanu sodowego, a następnie wodą. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem magnezowym, sączy, a następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się. Produkt w postaci oleju destyluje się przy ciśnieniu 7 mm Hg w temperaturze 140–142°C. Wydajność wynosi 73%, $n_D^{20} = 1,4734$.

Przykład VI. Wytwarzanie p-trójf-luorometylofenoksyizomasłanu izopropylu.

W kolbie o pojemności 1 l, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszcza się 375 ml alkoholu izopropylowego, 12 g kwasu siarkowego ($d = 1,84$) i 75 g kwasu p-trójf-luorometylofenoksyizomasłowego. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 5 godzin, a następnie oddestylowuje się nadmiar alkoholu izopropylowego. Pozostałość wylewa się do 1 l wody i otrzymany roztwór ekstrahuje dwukrotnie porcjami po 500 ml chloroformu. Ekstrakt przemywa się roztworem węglanu sodowego a następnie wodą. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem magnezowym, sączy i oddestylowuje rozpuszczalnik. Produkt w postaci oleju destyluje się przy ciśnieniu 2 mm Hg w temperaturze 94–96°C. Otrzymuje się 35 g produktu (wydajność 40%), $n_D^{20} = 1,4475$.

Przykład VII. Wytwarzanie p-trójf-luorometylosulfonylofenoksyizomasłanu izoamylu.

W kolbie o pojemności 250 ml, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, umieszcza się 26 g kwasu p-trójf-luorometylosulfonylofenoksyizomasłowego, a następnie wlewa oziębioną mieszaninę 8 mg kwasu siarkowego (66° Bé) i 100 ml alkoholu izoamylowego. Otrzymany roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 16 godzin, a następnie oddestylowuje nadmiar alkoholu pod

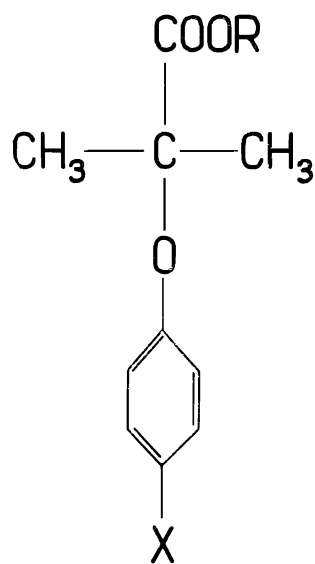
obniżonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 1 l wody i otrzymany roztwór ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 200 ml chloroformu. Ekstrakt przemywa się dwukrotnie nasyconym roztworem węglanu sodowego, suszy nad siarczanem magnezowym, sączy i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość destyluje się i otrzymuje bezbarwną oleistą ciecz o temperaturze wrzenia 192°C przy ciśnieniu 9 mm Hg. Wydajność wynosi 30%, współczynnik załamania światła w temperaturze 20°C = 1,474.

Przykład VIII. Wytwarzanie p-trójf-luorometylofenoksyizomasłanu metylu.

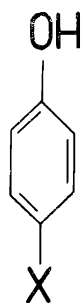
W kolbie o pojemności 1 l, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszcza się 325 ml alkoholu metylowego, 12 g kwasu siarkowego ($d = 1,84$) i 75 g kwasu p-trójf-luorometylofenoksyizomasłowego. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 5 godzin, a następnie oddestylowuje nadmiar alkoholu. Pozostałość wylewa się do 1 l wody i otrzymany roztwór ekstrahuje dwukrotnie porcjami po 500 ml chloroformu. Ekstrakt przemywa się roztworem węglanu sodowego, następnie wodą, suszy nad siarczanem magnezowym, sączy i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostały olej destyluje się przy ciśnieniu 5–6 mm Hg. Otrzymuje się 55 g produktu (wydajność 70%) o temperaturze wrzenia 100–103°C, $n_D^{20} = 1,456$.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych fluorowych pochodnych estrów kwasu fenoksyizomasłowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy zawierający 1–5 atomów węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a X oznacza rodnik trójf-luorometylowy, trójf-luorometylotio-, trójf-luorometylosulfinyłowy lub rodnik trójf-luorometylosulfonyłowy, **znamienny tym**, że fenol o ogólnym wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z chloroformem i acetonem w obecności wodorotlenku potasowego, po czym otrzymany odpowiedni kwas fenoksyizomasłowy, estryfikuje się alkoholem o wzorze ROH, w którym R ma wyżej podane znaczenie w obecności katalizatorów.



Wzór 1



Wzór 2