



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.09.75 (P. 183562)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 14.08.76

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1979

Int. Cl.² C07C 63/60



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: F. Hoffman — La Roche and. Co. Aktien-
gesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania związków polienowych benzenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków polienowych o wzorze ogólnym 1, w którym jeden z dwu symboli R₁ i R₂ oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alikilową, a drugi oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkoksylową, R₃ i R₅ oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową lub atom chlorowca, przy czym jeden z podstawników R₃ i R₅ ma znaczenie inne niż atom chlorowca, R₄ oznacza niższą grupę alkoksylową, grupę aminową, niższą grupę jedno- lub dwualkiloaminową lub atom chlorowca, a R₆ oznacza grupę karboksylową, alkoksycarbonylową, alkenoksycarbonylową, alkinoksycarbonylową albo niższą grupę jedno- lub dwualkilokarbonylową, jak również soli tych związków.

Wymienione powyżej niższe grupy alikilowe zawierają korzystnie do 6 atomów węgla, jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa lub 2-metylopropylowa. Niższe grupy alkoksylowe zawierają również korzystnie do 6 atomów węgla, jak grupa metoksylowa, etoksylowa lub izopropoksylowa.

Pośród atomów chlorowca korzystne są fluor i chlor.

Grupa aminowa może być jedno- lub dwupodstawioną rozgałęzioną lub nierozgałęzioną niższą grupą alkilową, np. grupą metylową, etylową, izopropylową.

Wymienione dalej grupy alkoksycarbonylowe zawierają korzystnie reszty alkoksylowe zawierające

2

do 6 atomów węgla. Mogą być one rozgałęzione lub nierozgałęzione, jak np. grupa metoksylowa, etoksylowa lub izopropoksylowa. Ponadto mogą być stosowane także wyższe grupy alkoksylowe o 7–20 atomach węgla, spośród nich zwłaszcza grupa cetyloksylowa. Wymienione grupy alkoksylowe mogą być podstawione grupami funkcyjnymi, np. grupami zawierającymi azot, jak np. grupą aminową lub morfolinową, ewentualnie podstawioną rodnikiem alkilowym lub też grupą piperydylową lub pirydylową.

Także grupy alkenoksy- i alkinoksycarbonylowe zawierają korzystnie reszty alkenoksylowe i alkinoksylowe zawierające do 6 atomów węgla, jak np. resztę aliloksylową lub propargiloksylową.

Grupa karbamylowa może być jedno- lub dwupodstawiona prostymi lub rozgałęzionymi niższymi rodnikami alkilowymi, np. grupą metylową, etylową lub izopropylową i oznacza np. grupę metylokarbamylową, dwumetylokarbamylową lub dwuetylokarbamylową.

Przedstawicielami związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są: ester etylowy kwasu 9-(6-chloro-4-metoksy-2,3-dwumetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1, ester etylowy kwasu 9-(6-chloro-4-metoksy-2,5-dwumetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1, ester etylowy kwasu 9-(2-chloro-4-metoksy-3,5,6-trójmetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1, ester etylowy kwasu 9-(3-chloro-2,4-dwu-

metoksy-6-metylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1, ester etylowy kwasu 9-(2,6-dwuchloro-4-metoksyfenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1, ester etylowy kwasu 9-(2,5,6-trójkloro-4-metoksyfenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1, ester etylowy kwasu 9-(6-metylo-2,4-dwumetoksyfenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1, ester etylowy kwasu 9-(2,4-dwumetoksy-3,6-dwumetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2, 4, 6, 8-tetraenowego-1.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związki o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji ze związkami o wzorze ogólnym 3, w których to wzorze ogólnym 3, lub $m = 1$ i $n = 0$, jeden z dwóch symboli A i B oznacza grupę formylową, a drugi symbol oznacza grupę trójarylofosfoniometylową o wzorze $CH_2-P(X)_3 + Y^-$, w którym X oznacza grupę arylową, a Y oznacza anion kwasu organicznego lub nieorganicznego. Wytworzony kwas lub wytworzoną aminę przeprowadza się ewentualnie w sól, kwas karboksylowy o wzorze 1 można przeprowadzać w ester kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 1 lub w amid o wzorze ogólnym 1, a ester kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się ewentualnie w kwas karboksylowy o wzorze ogólnym 1 lub w amid o wzorze ogólnym 1.

Grupy aryłowe oznaczone przez X w grupie trójarylofosfoniometylowej o wzorze $CH_2-P(X)_3 + Y^-$ obejmują ogólnie wszystkie znane grupy aryłowe, a zwłaszcza grupy jednopierscieniowe, takie jak grupa fenyłowa, grupa fenyłowa podstawiona niższą grupą alkilową lub niższą grupą alkoksylową, jak grupa toliłowa, ksylilowa, mezytyłowa i p-metoksyfenyłowa. Spośród anionów kwasów nieorganicznych Y korzystny jest jon chlorkowy, bromkowy i jodkowy lub jon wodorosiarczany, a spośród anionów kwasów organicznych jon tozyluksylowy.

Substancje wyjściowe o wzorach ogólnych 2 i 3 są częściowo nowymi związkami. Można je otrzymać np. w następujący sposób:

Związki o wzorze ogólnym 2, w którym $m = 0$, a A oznacza grupę trójarylofosfoniometylową (2a), można np. otrzymać w taki sposób, że odpowiedni benzen podstawiony resztami R_1-R_3 poddaje się działaniu formaldehydu w obecności kwasu chlorowcowodorowego, np. w obecności stężonego kwasu solnego, ewentualnie w rozpuszczalniku, zwłaszcza w lodowatym kwasie octowym i otrzymany halogenek benzyłowy podstawiony przez reszty R_1-R_3 (halogenek o wzorze ogólnym 2, w którym $m = 0$, a A oznacza grupę chlorowcometylową (2i) poddaje się reakcji w znany sposób z trójarylofosfiną w rozpuszczalniku, a zwłaszcza z trójfenylofosfiną w toluenie lub benzenie.

Grupę alkoksylową występującą w uprzednio wymienionym benzenie podstawionym przez reszty R_1-R_3 można np. wprowadzić przez alkilowanie obecnej grupy hydroksylowej. Np. poddaje się reakcji odpowiedni fenol, korzystnie w rozpuszczalniku, np. w alkanolu i w obecności zasady, takiej jak węglan potasowy, z halogenkiem alkilu, np. z jodkiem metylu lub siarczanem dwumetylowym.

Związki o wzorze ogólnym 2, w którym $m = 1$, a A oznacza grupę trójarylofosfoniometylową (2b)

można otrzymać np. w następujący sposób: odpowiedni benzen podstawiony przez reszty R_1-R_3 poddaje się najpierw reakcji formylowania, przy czym np. działa się na związek wyjściowy środkiem formylującym. Może to się odbywać np. w taki sposób, że związek wyjściowy formuluje się w obecności kwasu Lewisa. Jako środki formylujące można stosować zwłaszcza następujące związki: estry kwasu ortomrówkowego, chlorek formylu i dwumetyloformamid. Spośród kwasów Lewisa szczególnie odpowiednie są halogenki cynku, glinu, tytanu, cyny i żelaza, takie jak chlorek cynku, trójklorek glinu, czterochlorek tytanu, czterochlorek cyny i trójklorek żelaza, jak również halogenki kwasów nieorganicznych i organicznych, jak np. tlenochlorek fosforu i chlorek kwasu metanosulfonowego.

Formylowanie można prowadzić ewentualnie bez dodatku rozpuszczalnika, jeśli środek formylujący występuje w nadmiarze. Na ogół jednak poleca się wykonywanie reakcji w rozpuszczalniku obojętnym, np. nitrobenzenie lub w chlorowanym węglowodorze, takim jak chlorek metylenu. Temperatura reakcji może wahać się od 0°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Wytworzony benzaldehyd podstawiony przez reszty R_1-R_3 można następnie w znany sposób przez kondensację z acetonem na zimno, to znaczy w temperaturze około $0-30^\circ\text{C}$ w obecności alkaliów np. w obecności rozcieńczonego wodnego roztworu sodowego, przeprowadzać w fenylobuteno-3-on-2 podstawiony przez reszty R_1-R_3 , który w znany sposób przy użyciu reakcji metaloorganicznej, np. reakcji Grignarda przez przyłączenie acetylenu można przeprowadzić w fenylo-3-metylo-3-hydroksypenten-4-yn-1 podstawiony przez reszty R_1-R_3 . Otrzymany trzeciorzędowy acetylenokarbinol uwodornia się następnie częściowo w znany sposób przy użyciu częściowo zatrutego katalizatora z metalu szlachetnego (katalizatora Lindlara). Utworzony trzeciorzędowy etyleno-karbinol można następnie przeprowadzić w wyniku przegrupowania alilowego przez działanie trójarylofosfiną, a zwłaszcza trójfenylofosfiną, w obecności kwasu mineralnego, np. w obecności chlorowcowodoru, takiego jak chlorowódór lub bromowódór lub w obecności kwasu siarkowego, w rozpuszczalniku, np. w benzenie, w pożądaną sól fosfoniową (2b), w której $m = 1$.

Związki o wzorze ogólnym 2, w którym $m = 0$, a A oznacza grupę formylową (2g) można np. otrzymać w taki sposób, że formuluje się, jak opisano powyżej, benzen podstawiony przez reszty R_1-R_3 . Wychodząc z benzenu podstawionego przez reszty R_1-R_3 wytwarza się w ten sposób bezpośrednio benzaldehyd podstawiony przez reszty R_1-R_3 .

Związki o wzorze ogólnym 2, w którym $m = 1$, a A oznacza grupę formylową (2h), można otrzymać np. w taki sposób, że opisano powyżej przy wytwarzaniu związków 2b fenylobuten-3-on-2 podstawiony przez reszty R_1-R_3 poddaje się reakcji Wittiga z etoksykarbonylometylenotrójfenylofosforowodem lub z estrem etylowym kwasu dwuetylofosfonooctowego. Wytworzony ester etylowy kwasu fenylo-3-metylopentadien-2,4-owego-1 podstawionego przez reszty R_1-R_3 redukuje się następ-

nie na zimno przy użyciu mieszanego wodorku metalu, zwłaszcza wodorku litowoglinowego, w rozpuszczalniku organicznym, np. w eterze lub w czterowodorofuranie do fenilo-3-metylo-pentadien-2,4-olu-1 podstawionego przez reszty R_1-R_5 . Otrzymany alkohol utlenia się następnie przez działanie środkiem utleniającym, np. dwutlenkiem manganu w rozpuszczalniku organicznym, takim jak aceton lub chlorek metylenu, w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej do pożądanego fenilo-3-metylopentadien-2,4-olu-1 podstawionego przez reszty R_1-R_5 (2h).

Związki o wzorze ogólnym 3 są częściowo nowe.

Związki o wzorze ogólnym 3, w którym $n=0$, a B oznacza grupę trójarylofosfoniometylową (3e) można w prosty sposób wytworzyć przez reakcję ewentualnie zestryfikowanego kwasu 4-chlorowco-3-metylokrotonowego, lub zetyfikowanego alkoholu 4-chlorowco-3-metylokrotylowego z trójarylofosfiną w rozpuszczalniku, korzystnie z trójfenylofosfiną w toluenie lub benzenie.

Związki o wzorze ogólnym 3, w którym $n=1$, a B oznacza grupę trójarylofosfoniometylową (3b) można wytworzyć np. w taki sposób, że grupę formylową aldehydu o wzorze ogólnym 3, w którym $n=1$, a B oznacza grupę formylową (3h) redukuje się za pomocą wodorku metalu, np. za pomocą borowodorku sodowego w alkoholu np. w etanolu lub izopropanolu do grupy hydroksymetylowej. Wytworzony alkohol można chlorowcować przy użyciu zwykłego środka chlorowcującego, np. tlenochloru fosforu, a otrzymany kwas 8-chlorowco-3,7-dwumetylookta-2,4,6-trienowego-1, halogenek o wzorze ogólnym 3, w którym $n=1$, a B oznacza grupę chlorowcometylową (3h) lub pochodną tego kwasu poddaje się reakcji z trójarylofosfiną w rozpuszczalniku, korzystnie z trójfenylofosfiną w toluenie lub benzenie, otrzymując pożądaną sól fosfoniową 3b.

Związki o wzorze ogólnym 3, w którym $n=0$, a B oznacza grupę formylową (3g) można wytworzyć np. w taki sposób, że ewentualnie zestryfikowany kwas winowy poddaje się rozszczepieniu utleniającemu, np. przez działanie czteroocianu ołowiu w temperaturze pokojowej w rozpuszczalniku organicznym, takim jak benzen. Wytworzoną pochodną kwasu glioksalowego poddaje się następnie w znany sposób kondensacji, korzystnie w obecności aminy, z aldehydem propionowym w temperaturze podwyższonej, np. w temperaturze 60–110°C z odszczepieniem wody, otrzymując pożądaną pochodną kwasu 3-formylokrotonowego.

Związki o wzorze ogólnym 3, w którym $n=1$, a B oznacza grupę formylową (3h) można wytworzyć np. w taki sposób, że na 4,4-dwumetoksy-3-metylobuten-1-ol-3 działa się fosgenem na zimno, korzystnie w temperaturze –10 do –20°C, w obecności aminy trzeciorzędowej, takiej jak pirydyna, a wytworzony 2-formylo-4-chlorobuten-2 łączy się za pomocą reakcji Wittiga z ewentualnie zestryfikowanym kwasem 3-formylokrotonowym lub z ewentualnie zestryfikowanym alkoholem 3-formylokrotylowym, otrzymując pożądaną aldehyd 3h.

Według wynalazku poddaje się reakcji: sole fosfoniowe o wzorze 2a lub 2b z aldehydami o wzorze

3h lub 3g, albo sole fosfoniowe o wzorze 3a lub 3b z aldehydami o wzorze 2h lub 2g.

Sposobem podanym przez Wittiga składniki poddaje się reakcji ze sobą w obecności środka wiążącego kwas, np. w obecności alkoholu metalu alkalicznego, takiego jak metylen sodowy, w obecności tlenku alkilenu, ewentualnie podstawionego grupą alkilową, zwłaszcza w obecności tlenku etylenu lub tlenku 1,2-butyleny, ewentualnie w rozpuszczalniku, np. w chlorowanym węglowodorze, takim jak chlorek metylenu, a także w dwumetyloformamidzie, w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

W pewnych przypadkach okazało się korzystne prowadzenie wyżej wymienionych reakcji in situ, tzn. łączenia składników kondensacji ze sobą bez wydzielania odpowiedniej soli fosfoniowej.

Kwas karboksylowy o wzorze ogólnym 1 można przeprowadzić w znany sposób, np. przez działanie chlorkiem tionyli, korzystnie w pirydynie, w chlorek kwasowy, który przez reakcję z alkoholem może być zamieniony w ester, a przez reakcję z amoniakiem w amid.

Ester kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 1 można zhydrolizować w znany sposób np. przez działanie alkaliem, zwłaszcza przez działanie wodno-alkoholowym roztworem ługu sodowego lub potasowego w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej i albo poprzez halogenek kwasowy lub też, jak opisano poniżej, bezpośrednio przeprowadzać w amid.

Ester kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 1 można przeprowadzić w odpowiedni amid np. przez działanie amidkiem litowym. Amidek litowy poddaje się reakcji z odpowiednim estrem korzystnie w temperaturze pokojowej.

Amina o wzorze ogólnym 1 tworzy sole przez przyłączenie kwasów nieorganicznych lub organicznych. Przykładami tych soli są sole z kwasami chlorowcowodorowymi, zwłaszcza z kwasem chlorowcowodorowym lub bromowodorowym, sole z kwasami mineralnymi, np. z kwasem siarkowym, lub też sole z kwasami organicznymi, np. z kwasem benzoowym, kwasem octowym, kwasem cytrynowym lub kwasem mlekowym. Kwas karboksylowy o wzorze ogólnym 1 tworzy sole z zasadami, zwłaszcza z wodorotlenkami metali alkalicznych, korzystnie z wodorotlenkiem sodowym lub potasowym.

Związki o wzorze ogólnym 1 mogą występować w postaci mieszanin związków cis i trans, które, jeśli to jest pożądaną, można rozdzielać na składniki cis i trans w znany sposób lub też można izomeryzować na związki wyłącznie trans.

Związki o wzorze ogólnym 1 stanowią cenne związki farmakodynamiczne. Można je stosować do miejscowego lub systemicznego leczenia nowotworów łagodnych i złośliwych, uszkodzeń przedrakowych, jak również do systemicznego i miejscowego zapobiegania wymienionym skłonnościom.

Związki te nadają się ponadto do miejscowego i systemicznego leczenia trądziku, łuszczycy i innych dermatoz rozpoczynających się od wzmożonego

chorobowo zmienionego zrogowacenia, jak również zapalnych i alergicznych skłonności dermatologicznych. Związki o wzorze ogólnym 1 można ponadto stosować także do zwalczania chorób błony śluzowej ze zmianami zapalnymi lub degeneratywnymi, ewentualnie metaplastycznymi.

Toksyczność nowej klasy związków jest nieznaczna. Np. podczas podawania dootrzewnowego estru etylowego kwasu 9-(2-chloro-4-metoksy-3,5,6-trójmetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1 myszom o ciężarze 30 g w dawce dziennej 200 mg/kg po upływie 14 dni (łącznie 10 dni podawania) nie wystąpiły żadne oznaki hiperwitaminozy A.

Dopiero przy dawce dziennej 400 mg/kg wystąpiły u zwierząt po 14 dniach (łącznie 10 dni podawania) pierwsze oznaki lekkiej hiperwitaminozy A, co ujawniło się w 20%-owym ubytku wagi, znacznym wypadaniu włosów i nieznacznym łuszczeniu skóry.

Związki o wzorze 1 wykazują znaczne działanie hamujące wzrost nowotworów. W próbie brodawczakowej cofają się nowotwory wywołane przez dwumetylobenzantracen i olej krotonowy. Średnice brodawczaków maleją w ciągu 2 tygodni przy dootrzewnowym podawaniu estru etylowego kwasu 9-(2-chloro-4-metoksy-3,5,6-trójmetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1 o 61% przy dawce 400 mg/kg/tydzień i o 45% przy dawce 200 mg/kg/tydzień. Związki o wzorze ogólnym 1 mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze, np. w postaci preparatów farmaceutycznych.

Preparaty służące do stosowania systemicznego można wytwarzać np. w taki sposób, że związek o wzorze ogólnym 1 dodaje się jako czynny składnik do nietoksycznych, obojętnych, zwykle stosowanych w takich preparatach nośników stałych lub ciekłych.

Środki można podawać dojelitowo lub pozajelitowo. Do podawania dojelitowego nadają się np. środki w postaci tabletek, kapsulek, drażetek, syropów, zawiesin, roztworów i czopków. Do podawania pozajelitowego nadają się środki w postaci roztworów do wlewek lub zastrzyków.

Dawki, w jakich podaje się nowe związki, można zmieniać w zależności od sposobu i drogi podawania, jak również w zależności od potrzeb pacjentów.

Związki o wzorze 1 można podawać w ilościach 5—200 mg dziennie w jednej lub w kilku dawkach. Korzystną postacią podawania są kapsułki o zawartości 10—100 mg substancji czynnej.

Preparaty mogą zawierać dodatki obojętne, jak również czynne farmakodynamiczne. Np. tabletki lub granulki mogą zawierać szereg środków wiążących, wypełniaczy, nośników lub rozcieńczalników. Preparaty ciekłe mogą występować np. w postaci sterylnego roztworu, mieszającego się z wodą. Kapsułki mogą zawierać obok substancji czynnej dodatkowo wypełniacz lub zagęszczacz. Ponadto mogą występować dodatki poprawiające smak, jak również substancje stosowane zwykle jako środki konserwujące, stabilizujące, utrzymujące wilgotność lub emulgujące, a ponadto także sole w celu zmiany ciśnienia osmotycznego, bufony i inne dodatki.

Wymienione powyżej nośniki i rozcieńczalniki mogą składać się z substancji organicznych lub nieorganicznych, np. z wody, żelatyny, cukru mlekowego, skrobi, stearynianu magnezowego, talku, gumy arabskiej, poliglikoli alkilenowych i tym podobnych. Jest warunkiem, aby wszystkie substancje pomocnicze używane do wytwarzania preparatów były nietoksyczne.

Do podawania miejscowego stosuje się związki o wzorze 1 korzystnie w postaci maści, nalewek, kremów, roztworów, płynów, płynów rozpylanych, zawiesin i tym podobnych. Korzystne są maści i kremy, jak również roztwory. Preparaty przeznaczone do podawania miejscowego można wytwarzać w taki sposób, że związki o wzorze 1 miesza się jako składnik czynny z nietoksycznymi, stałymi lub ciekłymi, obojętnymi nośnikami, odpowiednimi do podawania miejscowego, stosowanymi zwykle w takich preparatach.

Do podawania miejscowego korzystne są roztwory o stężeniu 0,01—0,3%, korzystnie 0,02—0,1%, jak również maści lub kremy o stężeniu 0,05—5%, korzystnie 0,1—2,0%.

Do preparatów można ewentualnie domieszać antyutleniacz, np. tokoferol, N-metylo- γ -tokoferaminę, jak również butylowany hydroksyanizol lub butylowany hydroksytoluen.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. 9,9 g chlorku 2-chloro-4-metoksy-3,5,6-trójmetylobenzylotrójfenylofosfoniowego rozpuszcza się w 50 ml dwumetyloformamidu. Po dodaniu 4,16 g estru etylowego kwasu 7-formylo-2,4,6,8-tetraenowego-1 wkrapla się w temperaturze 20°C 10 ml świeżo przygotowanego roztworu etylenu sodowego z 0,460 g sodu i 10 ml bezwzględnie etanolu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej, następnie przenosi do 100 ml wody i ekstrahuje heksanem. Ekstrakt heksenowy wytrząsa się trzykrotnie z mieszaniną metanolu z wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszcza się przez absorpcję na żelu krzemionkowym (środek elucyjny: chlorek metylenu: heksan = 8 : 2). Uzyskany z eluatu ester etylowy kwasu 9-(2-chloro-4-metoksy-3,5,6-trójmetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1 topi się po przekrystalizowaniu z heksanu w temperaturze 90°C.

Stosowany jako związek wyjściowy chlorek 2-chloro-4-metoksy-3,5,6-trójmetylobenzylotrójfenylofosfoniowy można wytworzyć np. w następujący sposób:

189 g chlorku 3-chloro-4,6-dwumetylobenzylu wprowadza się do 1500 ml 5 n roztworu sodowego. Do mieszaniny dodaje z jednoczesnym mieszanym 195 g pyłu cynkowego w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę 70°C egzotermicznie przebiegającej reakcji drogą chłodzenia. Następnie miesza się całość w ciągu 12 godzin w temperaturze 50°C, po czym sący. Przesąc ekstrahuje się trzykrotnie 800 ml chlorku metylenu. Ekstrakt w chlorku metylenu przemywa się wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Pozostający 2-chloro-3,5,6-trójmetylobenzen oczyszcza się

przez adsorpcję na żelu krzemionkowym (środek eluacyjny : heksan : chlorek metylenu = 9:1). Związek wrze w temperaturze 81°C pod ciśnieniem 9 mm Hg.

70 g 2-chloro-3,5,6-trójmetylobenzenu wkrapla się w ciągu 30 minut z jednoczesnym mieszaniami do 400 ml kwasu azotowego o stężeniu 70% objętościowych, uprzednio ochłodzonego do temperatury 0°C. Następnie całość miesza się w ciągu 4 godzin przy temperaturze powoli podnoszącej się do 20°C, po czym przenosi do wody z lodem i ekstrahuje wyczerpująco eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się sześciokrotnie 100 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostający 2-chloro-4-nitro-3,5,6-trójmetylobenzen oczyszcza się przez adsorpcję na żelu krzemionkowym (środek eluacyjny : heksan : benzen : 3 : 7). Po przekrystalizowaniu z niskowrzącego eteru naftowego związek topi się w temperaturze 79°C.

114,5 g 2-chloro-4-nitro-3,5,6-trójmetylobenzenu rozpuszcza się w 300 ml octanu etylu. Roztwór rozcieńcza się 300 ml etanolu i uwodornia w warunkach normalnych po dodaniu 20 ml niklu Raney'a. Uwodornienie przerywa się po pobraniu 43 litrów wodoru. Katalizator odsacza się przy jednoczesnym przepuszczeniu dwutlenku węgla i przemywa etanolem. Połączone przesącze zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostający 4-amino-2-chloro-3,5,6-trójmetylobenzen topi się po przekrystalizowaniu z heksanu w temperaturze 93°C.

65 g 4-amino-2-chloro-3,5,6-trójmetylobenzenu przenosi się stopniowo z jednoczesnym mieszaniami i chłodzeniem do 250 ml stężonego kwasu siarkowego. Temperatura wzrasta przy tym do 60°C. Mieszaninę chłodzi się przez stopniowe dodawanie 750 g lodu do temperatury 0°C, a następnie wkrapla w ciągu 3 godzin roztwór 26,4 g azotynu sodowego w 80 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się nadal w ciągu 90 minut w temperaturze 0–10°C, a następnie sący. Destylat akstrahuje się trzykrotnie 1000 ml chlorku metylenu. Ekstrakt w chlorku metylenu suszy się nad siarczanem sodowym i zateża. Pozostający 2-chloro-4-hydroksy-3,5,6-trójmetylobenzen topi się po przekrystalizowaniu z heksanu w temperaturze 97°C.

Do 76 g 2-chloro-4-hydroksy-3,5,6-trójmetylobenzenu po dodaniu 400 ml metanolu i 85,5 ml siarczanu metylu wkrapla się z jednoczesnym mieszaniami 256,5 ml ługu potasowego o stężeniu 25% objętościowych. Mieszaninę reakcyjną, która nagrzała się przy tym do temperatury wrzenia, miesza się następnie w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną, a potem zateża. Pozostałość przenosi się do 600 ml wody. Wodny roztwór ekstrahuje się trzykrotnie 600 ml eteru. Ekstrakt eterowy przemywa wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostający oleisty 2-chloro-4-metoksy-3,5,6-trójmetylobenzen wrze w temperaturze 77–79°C pod ciśnieniem 1 mm Hg.

65,35 g 2-chloro-4-metoksy-3,5,6-trójmetylobenzenu miesza się z 235 ml kwasu octowego, 446 ml kwasu solnego o stężeniu 37% objętościowych i 107 ml 35% formaldehydu. Całość miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 70°C, a po ostygnię-

ciu przenosi do 2000 ml wody. Wodny roztwór ekstrahuje się trzykrotnie 1000 ml chlorku metylenu. Ekstrakt chlorkiem metylenu przemywa trzykrotnie 1000 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Pozostający chlorek 2-chloro-4-metoksy-3,5,6-trójmetylobenzylu oczyszcza się przez adsorpcję na żelu krzemionkowym (środek eluacyjny : niskowrzący eter naftowy). Związek topi się po przekrystalizowaniu z niskowrzącego eteru naftowego w temperaturze 59–63°C.

70,8 g chlorku 2-chloro-4-metoksy-3,5,6-trójmetylobenzylu rozpuszcza się w 500 ml toluenu. Do roztworu dodaje się 77 g trójfenylofosfiny i miesza w ciągu 18 godzin w temperaturze 100°C. Wytrącający się w postaci białych kryształów chlorek 2-chloro-4-metoksy-3,5,6-trójmetylobenzylotrójfenylofosfonowy przemywa się eterem i suszy pod próżnią. Sól fosfoniowa topi się w temperaturze 215°C.

Stosowany jako składnik kondensacji ester etylowy kwasu 7-formylo-3-metylookta-2,4,6-tienowego-1 można wytworzyć np. w następujący sposób:

Do 2700 ml ciekłego amoniaku po dodaniu nieznacznej ilości azotanu żelazowego dodaje się, z jednoczesnym mieszaniami i chłodzeniem, porcjami 169,5 g potasu. Natychmiast po zaniknięciu początkowo niebieskiego zabarwienia, to znaczy po upływie około 30–45 minut, wprowadza się gazowy acetylen przy przepływie 3 litry/minutę, aż do rozjaśnienia ciemnego zabarwienia mieszaniny reakcyjnej. Następnie zmniejsza się przepływ gazu do 2 litrów/minutę i wkrapla roztwór 500 g dwumetyloacetatu metyloglioksalu w 425 ml bezwodnego eteru. Następnie wprowadza się nadal acetylen w ciągu 1 godziny z jednoczesnym mieszaniami. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się następnie porcjami 425 g chlorku amonowego, ogrzewa stopniowo w ciągu 12 godzin do temperatury 30°C z jednoczesnym odparowywaniem amoniaku i ekstrahuje 1600 ml eteru. Ekstrakt eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostający 4,4-dwumetoksy-3-metylobuten-1-ol-3 wrze po rektyfikacji w temperaturze 33°C pod ciśnieniem 0,03 mm Hg; $n_D^{25} = 1,4480$.

195 g 4,4-dwumetoksy-3-metylobuten-1-olu-3 rozpuszcza się w 960 ml wysokowrzącego eteru naftowego i uwodornia w normalnych warunkach po dodaniu 19,3 g 5% katalizatora palladowego i 19,3 g chinoliny. Po pobraniu 33,5 litrów wodoru uwodornianie przerywa się a katalizator odsacza. Przesąc zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostający 4,4-dwumetoksy-3-metylobuten-1-ol-3 wrze po rektyfikacji w temperaturze 70–72°C pod ciśnieniem 18 mm Hg.

Do 1570 ml czterochlorku węgla wprowadza się 195 ml fosgeny w temperaturze –10°C. Po dodaniu 213 g pirydyny wkrapla się do roztworu w temperaturze od –10 do –20°C 327 g 4,4-dwumetoksy-3-metylobuten-1-olu-3. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się powoli, z jednoczesnym mieszaniami, do temperatury 25°C, miesza nadal w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, chłodzi do temperatury 15°C i dodaje 895 ml wody. Fazę wodną oddziela się i odrzuca. Po pozostawieniu na 12 godzin na zimno do fazy organicznej dodaje się 446 ml 5%

kwasu siarkowego, miesza w ciągu 5 godzin, następnie przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zależa pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostający 2-formylo-4-chlorobuten-2 wrze po rektyfikacji w temperaturze 37—40°C pod ciśnieniem 1,8 mm Hg; $n_D^{25} = 1,4895$.

165,7 g 2-formylo-4-chlorobutenu-2 rozpuszcza się w 840 ml benzenu i dodaje 367 g trójfenylofosfiny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia w ciągu 12 godzin z przepuszczaniem azotu, a następnie chłodzi do temperatury 20°C. Wytrącony chlorek 2-formylobut-2-eno-4-trójfenylofosfoniowy topi się po przemyciu benzenem i wysuszeniu w temperaturze 250—252°C.

212,6 g chlorku 2-formylobut-2-eno-4-trójfenylofosfoniowego i 95 g estru etylowego kwasu 3-formylokrotonowego dodaje do 1100 ml butanolu, a następnie dodaje w temperaturze 5°C roztwór 57 g trójetyloaminy w 60 ml butanolu. Całość miesza się następnie w ciągu 6 godzin w temperaturze 25°C, następnie chłodzi, przenosi do wody i ekstrahuje wyczerpująco heksanem. Następnie fazę heksanową przemywa się kilkakrotnie najpierw mieszaniną metanol : woda = 6 : 4, następnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i przesącza. Przesącz izomeruje się w ciągu 12 godzin przez wytrząsanie z jodem. Jod usuwa się przez dodanie tiosiarczanu sodowego. Przesącz ponownie przemywa wodą, suszy i zależa pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostający ester etylowy kwasu 7-formylo-3-metylookta-2,4,6-trienowego-1 można przerabiać dalej bez dalszego oczyszczania.

Przykład II. 39 g chlorku 2,6-dwuchloro-4-metoksybenzylotrójfenylofosfoniowego i 16 g estru etylowego kwasu 7-formylo-3-metylookta-2,4,6-trienowego-1 ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 82—85°C w ciągu 2 godzin, z jednoczesnym mieszaniną, po dodaniu 40 g tlenu 1,2-butyleny. Następnie mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się wyczerpująco heksanem. Ekstrakt heksanowy przemywa się kilkakrotnie mieszaniną metanol : woda = 60 : 40, suszy nad siarczanem sodowym i zależa pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszcza się przez adsorpcję na żelu krzemionkowym (środek elucyjny : heksan). Uzyskany z eluatu ester etylowy kwasu 9-(2,6-dwuchloro-4-metoksyfenylo)-3-7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1 topi się po przekrystalizowaniu z heksanem w temperaturze 117—118°C.

Chlorek 2,6-dwuchloro-4-metoksybenzylotrójfenylofosfoniowy, użyty jako związek wyjściowy, można wytworzyć np. w następujący sposób:

77 g 3,5-dwuchloroanizolu rozpuszcza się w 250 ml eteru. Przez roztwór przepuszcza się gazowy chlorowódór w temperaturze pokojowej w ciągu 8 godzin, z jednoczesnym mieszaniną, po dodaniu 70 ml formaliny o stężeniu 35% objętościowych. Następnie roztwór reakcyjny wylewa się na lód i ekstrahuje wyczerpująco eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i zależa pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostający oleisty chlorek 2,6-dwuchloro-4-metoksybenzylowy ma współczynnik załamania światła $n_D^{24} = 1,5730$.

23,7 g chlorku 2,6-dwuchloro-4-metoksybenzylu, 26,2 g trójfenylofosfiny i 150 ml bezwodnego benzenu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin. Wytrącający się podczas chlodzięcia chlorek 2,6-dwuchloro-4-metoksybenzylotrójfenylofosfoniowy suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem przed dalszym przerabianiem.

Przykład III. Analogicznie do sposobu opisanego w przykładach I i II można wytworzyć: przez reakcję chlorku 2-chloro-4-metoksy-5,6-dwumetylobenzylotrójfenylofosfoniowego z estrem etylowym kwasu 7-formylo-3-metylookta-2,4,6-trienowego-1 ester etylowy kwasu 9-(2-chloro-3-metoksy-5,6-dwumetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1 w postaci żółto-czerwonego oleju, temperatura topnienia związku wynosi 108—111°C.

Chlorek 2-chloro-4-metoksy-5,6-dwumetylobenzylotrójfenylofosfoniowy, użyty jako związek wyjściowy, można otrzymać sposobem analogicznym do opisanego w przykładach I i II, np. wychodząc z 2,3-dwumetyloaniliny poprzez 2,3-dwumetylo-5-nitroanilinę, 2,3-dwumetylo-5-nitrofenol, 2,3-dwumetylo-5-nitroanizol, 2,3-dwumetylo-5-chloroanizol i chlorek 2-chloro-4-metoksy-5,6-dwumetylobenzylu.

Przykład IV. Sposobem analogicznym do podanego w przykładach I i II można wytworzyć: przez reakcję chlorku 2,3,6-trójchloro-4-metoksybenzylotrójfenylofosfoniowego z estrem etylowym kwasu 7-formylo-3-metylookta-2,4,6-trienowego-1 ester etylowy kwasu 9-(2,3,6-trójchloro-4-metoksyfenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1 o temperaturze topnienia 126—128°C.

Użyty jako związek wyjściowy chlorek 2,3,5-trójchloro-4-metoksybenzylotrójfenylofosfoniowy można otrzymać sposobem analogicznym do opisanego w przykładach I i II, np. wychodząc z 2,3,5-trójchlorofenolu przez 2,3,5-trójchloroanizol i chlorek 2,3,6-trójchloro-4-metoksybenzylu.

Przykład V. Sposobem analogicznym do opisanego w przykładach I i II można wytworzyć: przez reakcję chlorku 2,4-dwumetoksy-3,6-dwumetylobenzylotrójfenylofosfoniowego z estrem etylowym kwasu 7-formylo-3-metylookta-2,4,6-trienowego-1 ester etylowy kwasu 9-(2,4-dwumetoksy-3,6-dwumetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1 o temperaturze topnienia 79—80°C.

Kwas 9-(2,4-dwumetoksy-3,6-dwumetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowy-1 otrzymany przez zmydlenie otrzymanego estru topi się w temperaturze 214—215°C.

Chlorek 2,4-dwumetoksy-3,6-dwumetylobenzylotrójfenylofosfoniowy, użyty jako związek wyjściowy, można otrzymać sposobem analogicznym do opisanego w przykładach I i II, np. wychodząc z orcyny (3,5-dwuhydroksytoluenu) przez 2-acetylo-3,5-dwuhydroksytoluen, 2-acetylo-3,5-dwuhydroksy-p-ksylen, 2,6-dwuhydroksy-p-ksylen, 2,3-dwumetoksy-p-ksylen i chlorek 2,4-dwumetoksy-3,6-dwumetylobenzylu.

Przykład VI. Sposobem analogicznym do opisanego w przykładach I i II można wytworzyć: przez reakcję chlorku 6-chloro-4-metoksy-2,5-dwumetylobenzylu.

metrylobenzylotrójfenylofosfoniowego z estrem etylowym kwasu 7-formylo-3-metylookta-2,4,6-trienowego-1 ester etylowy kwasu 9-(6-chloro-4-metoksy-2,5-dwumetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1 o temperaturze topnienia 105—107°C.

Chlorek 6-chloro-4-metoksy-2,5-dwumetylobenzylotrójfenylofosfoniowy, użyty jako związek wyjściowy, można otrzymać sposobem analogicznym do opisanego w przykładach I i II, np. wychodząc z 3-chloro-2,5-dwumetylonitrobenzenu przez 3-chloro-2,5-dwumetyloanilinę, 3-chloro-2,5-dwumetylofenol, 3-chloro-2,5-dwumetyloanizol i chlorek 6-chloro-4-metoksy-2,5-dwumetylobenzylu.

Przykład VII. 41 g estru etylowego kwasu 9-(6-chloro-4-metoksy-2,5-dwumetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1 rozpuszcza się w 750 ml etanolu. Do roztworu dodaje się 41 g wodorotlenku potasowego w 63 ml wody, ogrzewa do wrzenia w atmosferze azotu w ciągu 30 minut, następnie chłodzi, przenosi do wody i zakwasza kwasem solnym. Wytrącony kwas 9-(6-chloro-4-metoksy-2,5-dwumetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowy-1 topi się w temperaturze 231—234°C.

Przykład VIII. 15 g kwasu 6-(6-chloro-4-metoksy-2,5-dwumetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowy-1 rozpuszcza się w 750 ml czterowodorofuranu. Do roztworu dodaje się 2,64 ml (0,7 mola) tróchloru fosforu, po upływie 12 godzin zateża do połowy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 30°C i wkrapla w temperaturze 0—5°C do roztworu czterowodorofuranu zawierającego 14,6 g etyloaminy. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, następnie przenosi do nasyconego wodnego roztworu soli kuchennej i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakt przemywa się wodnym roztworem soli kuchennej, suszy i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostający etyloamid kwasu 9-(6-chloro-4-metoksy-2,5-dwumetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1 oczyszcza się przez adsorpcję na żelu krzemionkowym (środek elucyjny: chlorek metylenu : metanol = 90 : 10): po przekrystalizowaniu z octanu etylu topi się on w temperaturze 202—203°C.

Przykład IX. W sposób analogiczny do przykładów I i II można wytworzyć: przez reakcję chlorku 2,4-dwumetoksy-3-chloro-5,6-dwumetylobenzylotrójfenylofosfoniowego z estrem etylowym kwasu 7-formylo-3-metylookta-2,4,6-trienowego-1 ester etylowy kwasu 9-(2,4-dwumetoksy-3-chloro-5,6-dwumetylofenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1 o temperaturze topnienia 95—96°C.

Stosowany jako związek wyjściowy chlorek 2,4-dwumetoksy-3-chloro-5,6-dwumetylobenzylotrójfenylofosfoniowy otrzymuje się z 2-chloro-4,5-dwumetylo-rezorcyiny poprzez 2-chloro-1,3-dwumetoksy-4,5-dwumetylobenzen i chlorek 3-chloro-2,4-dwumetoksy-5,6-dwumetylobenzylu.

Przykład X. W sposób analogiczny do przykładów I i II można wytworzyć: przez reakcję chlorku 2,3-dwumetylo-4-metoksy-6-bromobenzylotrójfenylofosfoniowego z estrem etylowym kwasu 7-formylo-3-metylo-okta-2,4,6-trienowego-1 ester etylowy kwasu 9-(2,3-dwumetylo-4-metoksy-6-bro-

mofenylo)-3,7-dwumetylo-nona-2,4,6,8-tetraenowego-1 o temperaturze topnienia 114—115°C.

Stosowany jako materiał wyjściowy chlorek 2,3-dwumetylo-4-metoksy-6-bromobenzylotrójfenylofosfoniowy otrzymuje się z 2,3-dwumetylo-5-nitro-aniliny poprzez 2,3-dwumetylo-5-nitrofenol, 2,3-dwumetylo-5-nitroanizol, 2,3-dwumetylo-5-aminoanizol, 2,3-dwumetylo-5-bromoanizol i chlorek 2,3-dwumetylo-4-metoksy-6-bromobenzylowy.

Przykład XI. W sposób analogiczny do przykładów I i II można wytworzyć: przez reakcję chlorku 2-fluoro-4-metoksy-5,6-dwumetylobenzylotrójfenylofosfoniowego z estrem etylowym kwasu 7-formylo-3-metylo-okta-2,4,6-trienowego-1 ester etylowy kwasu 9-(2-fluoro-5,6-dwumetylo-4-metoksyfenylo)-3,7-dwumetylonona-2,4,6,8-tetraenowego-1 o temperaturze topnienia 106—107°C.

Stosowany jako materiał wyjściowy chlorek 2-fluoro-5,6-dwumetylo-4-metoksybenzylotrójfenylofosfoniowy otrzymuje się z 5-fluoro-2,3-dwumetyloanizolu poprzez chlorek 2-fluoro-4-metoksy-5,6-dwumetylobenzylu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania związków polienowych benzenu o wzorze ogólnym 1, w którym jeden z dwu symboli R_1 i R_2 oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkilową, a drugi oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkoksylową, R_3 i R_5 oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową lub atom chlorowca, przy czym jeden z podstawników R_3 i R_5 ma znaczenie inne niż atom chlorowca, R_4 oznacza niższą grupę alkoksylową, grupę aminową, niższą grupę jedno- lub dwualkiloaminową lub atom chlorowca, a R_6 oznacza grupę karboksylową, alkoksycarbonylową, alkenoksycarbonylową, alkinoksycarbonylową lub niższą grupę jedno lub dwualkilokarbonylową jak również soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w których to wzorach m oznacza 0, a n oznacza 1, lub m oznacza 1, a n oznacza 0, jeden z dwu symboli A i B oznacza grupę formylową, a drugi symbol oznacza grupę trójarylofosfonietylową o wzorze $-CH_2-P(X)_3 + Y^-$, w którym X oznacza grupę arylową, a Y oznacza anion kwasu organicznego lub nieorganicznego, a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i R_6 mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania estru etylowego kwasu 9-(2-chloro-4-metoksy-5,6-dwumetylofenylo)-3,7-dwumetylo-nona-2,4,6,8-tetraenowego-1, halogenek 2-chloro-4-metoksy-5,6-dwumetylobenzylotrójfenylofosfoniowy poddaje się reakcji z estrem etylowym kwasu 7-formylo-3-metylo-okta-2,4,6-trienowego-1.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania estru etylowego kwasu 9-(6-chloro-4-metoksy-2,5-dwumetylofenylo)-3,7-dwumetylo-nona-2,4,6,8-tetraenowego-1, halogenek 6-chloro-4-metoksy-2,5-dwumetylobenzylotrójfenylofosfoniowy poddaje się reakcji z estrem etylowym kwasu 7-formylo-3-metylo-okta-2,4,6-tetraenowego-1.

4. Sposób wytwarzania związków polienowych benzeno o wzorze ogólnym 1, w którym jeden z dwu symboli R_1 i R_2 oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkilową, a drugi oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkoksylową, R_3 i R_5 oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową lub atom chlorowca, przy czym jeden z podstawników R_3 i R_5 ma znaczenie inne niż atom chlorowca, R_4 oznacza niższą grupę alkoksylową, grupę aminową, niższą grupę jedno- lub dwualkiloaminową lub atom chlorowca, a R_6 oznacza grupę alkoksykarbonylową, jak również soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w których to wzorach m oznacza 0, a n oznacza 1, albo m oznacza 1, a n oznacza 0, jeden z dwu symboli A i B oznacza grupę formylową, a drugi oznacza grupę trójarylofosfoniometylową o wzorze $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{X})_3 + \text{Y}^-$, w którym X oznacza grupę arylową, a Y oznacza anion kwasu organicznego lub nieorganicznego, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a R_6 oznacza grupę karboksylową, po czym otrzymany kwas karboksylowy o wzorze 1 przeprowadza się w halogenek, a ten poddaje reakcji z alkanolem i otrzymany ester kwasu polienokarboksylowego o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól.

5. Sposób wytwarzania związków polienowych benzeno o wzorze 1, w którym jeden z symboli R_1 i R_2 oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkilową, a drugi oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkoksylową, R_3 i R_5 oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową lub atom chlorowca, przy czym jeden z podstawników R_3 i R_5 ma znaczenie inne niż atom chlorowca, R_4 oznacza niższą grupę alkoksylową, grupę aminową, niższą grupę jedno- lub dwualkiloaminową lub atom chlorowca, a R_6 oznacza grupę karboksylową, jak również soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w

których to wzorach m oznacza 0, a n oznacza 1, albo m oznacza 1, a n oznacza 0, jeden z dwu symboli A i B oznacza grupę formylową, a drugi symbol oznacza grupę trójarylofosfoniometylową o wzorze $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{X})_3 + \text{Y}^-$, w którym X oznacza grupę arylową, a Y oznacza anion kwasu organicznego lub nieorganicznego, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają znaczenie wyżej podane, a R_6 oznacza grupę alkoksykarbonylową, alkenoksykarbonylową lub alkinksykarbonylową, po czym otrzymany ester o wzorze 1 hydrolizuje się za pomocą alkaliów i otrzymany kwas polienokarboksylowy o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól.

6. Sposób wytwarzania związków polienowych benzeno o wzorze 1, w którym jeden z dwu symboli R_1 i R_2 oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkilową, a drugi oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkoksylową, R_3 i R_5 oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową lub atom chlorowca, przy czym jeden z podstawników R_3 i R_5 ma znaczenie inne niż atom chlorowca, R_4 oznacza niższą grupę alkoksylową, grupę aminową, niższą grupę jedno- lub dwualkiloaminową lub atom chlorowca, a R_6 oznacza niższą grupę jedno- lub dwualkilocarbonylową, jak również soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w których to wzorach m oznacza 0, a n oznacza 1, albo m oznacza 1, a n oznacza 0, jeden z dwu symboli A i B oznacza grupę formylową, a drugi symbol oznacza grupę trójarylofosfoniometylową o wzorze $\text{CH}_2-\text{P}(\text{X})_3 + \text{Y}^-$, w którym X oznacza grupę arylową, a Y oznacza anion kwasu organicznego lub nieorganicznego, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie a R_6 oznacza grupę karboksylową, po czym otrzymany kwas karboksylowy o wzorze 1 przeprowadza się w halogenek, a ten poddaje reakcji z niższą mono- lub dwualkiloaminą i otrzymany amid kwasu polienowego o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól.

