

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 24.XI.1964 (P 106 372)

Pierwszeństwo: 03.XII.1963 Stany Zjedno-
czone Ameryki

Opublikowano: 10.VIII.1967

Kl. 12 q, 14/04

MKP 6-10 g

C7c 59/26

CZYTELNIA

UKD

Urzędu Patentowego

Pol. 61 8 1 10.000

Twórca wynalazku: Everett Maynard Schultz

Właściciel patentu: Merck & Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone
Ameryki)Sposób wytwarzania kwasów [4-(2-metylenoacylo)-fenoksyl]
octowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania kwasów [4-(2-metylenoacylo)-fenoksyl]-octowych o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, niższy alkil np. metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, pentyl, heksyl itp., niższy alkil podstawiony atomami chlorowca np. niższy alkil podstawiony grupą trójfluorometylową taki jak 2,2,2-trójfluoroetyl, 2,2,2-trójfluoroizopropyl itp. cykloalkil o 3—6 atomach węgla np. cyklopropyl, cyklopentyl, cykloheksyl itp. rodnik o wzorze 3 lub rodnik o wzorze 4, w których X^1 oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil, grupę trójfluorometylową, niższą grupę alkoksylową lub karboksylową, a $n=1$; R^1 oznacza wodór lub niższy alkil np. metyl, etyl, izopropyl, butyl, pentyl itp., X oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil, grupę trójfluorometylową lub niższą alkoksylową, przy czym podstawione przy sąsiednich atomach węgla pierścienia benzenowego dwa rodniki X mogą tworzyć łańcuch 1,3-butadienylenowy ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$); m oznacza liczbę całkowitą 1—4 a $n=1$. Związki te wytwarza się drogą utleniania związków o wzorze 2, w którym R, R^1 , X, m i n mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza alkenyl, alkinył, karbinol, formyl, dwualkoksymetyl, grupę 1,2-dwuhydroksyetylową lub inną grupę funkcyjną podatną na utlenianie do grupy karboksylowej.

Tak więc Z oznaczać może rodnik winylowy np. o wzorze 5 lub rodnik etynylowy o wzorze $-\text{C}=\text{C}-\text{R}^2$, w których R^2 oznacza wodór lub jed-

2

nowartościowy rodnik węglowodorowy i taki jak niższy alkil np. metyl, etyl, propyl, izopropyl, amyl itp., aryl np. fenyl, p-tolil, naftyl itp., lub aralkil np. benzyl, fenyloetyl, fenylopropyl, nafitylometyl itp.; karbinol ($-\text{CH}_2\text{OH}$), formyl ($-\text{CHO}$), dwualkoksymetyl ($-\text{CH}(\text{O}-\text{alkil})_2$), metylokarbonyl ($-\text{COCH}_3$), lub 1,2-dwuhydroksyetyl ($-\text{CHOHCH}_2\text{OH}$). Kwasy o wzorze 1 są silnymi środkami moczopędnymi, powodującymi wydalanie dużych ilości elektrolitu z organizmu i jako takie mają zastosowanie w leczeniu stanów chorobowych, wywołanych nadmiernym zatrzymywaniem elektrolitów lub płynów w organizmie, na przykład w leczeniu obrzęków na skutek niewydolności serca.

Korzystnymi związkami otrzymywanymi sposobem według wynalazku są kwasy [4-(2-metylenoacylo)-fenoksyl]-octowe o wzorze 6, w którym R oznacza niższy alkil np. etyl, izopropyl itp. lub 2,2,2-trójfluoroetyl, R^1 oznacza wodór lub metyl, X oznacza wodór, chlorowiec np. chlór, brom itp., niższy alkil np. metyl, przy czym dwa rodniki X mogą tworzyć ewentualnie łańcuch 1,3-butadienylenowy ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), a n oznacza liczbę całkowitą 1. Kwasy te wykazują szczególnie dużą aktywność moczopędną.

Oczywistym jest, że rodniki R, R^1 i X w powyższym wzorze nie powinny zawierać grup łatwo utleniających się, ponieważ obecność podatnej na utlenianie reszty różnej od Z w związkach

o wzorze 2 powoduje uboczną reakcję hamującą wytwarzanie żadanego kwasu fenoksyoctowego. Z tego względu stosuje się rodniki R, R¹ i X obojętne w warunkach reakcji i nieulegające żadnym przemianom chemicznym w tych warunkach.

Jako utleniacz stosuje się zasadniczo dowolny odpowiedni związek. Odpowiednimi utleniaczami są na przykład nadmanganian potasu, trójtlenek chromu (kwas chromowy, bezwodnik chromowy), podbromin sodowy, kwas azotowy, nadtlenek wodoru i uwodniony tlenek srebra. Dobór utleniacza zależy od rodzaju grupy, która ma być utleniona, ponieważ niektóre z tych grup utleniają się łatwiej od innych. Na przykład, gdy Z w związku o wzorze 2 oznacza grupę o wzorze 7, korzystnym utleniaczem jest podbromin sodowy w roztworze alkalicznym, podczas gdy trójtlenek chromu i nadmanganian potasu w roztworach kwasowych stosuje się korzystnie w przypadku grupy olefinowej, acetylenowej, karbinolowej, 1,2-diolowej, aldehydowej lub acetalowej.

Reakcję prowadzi się w dowolnym rozcieńczalniku, obojętnym względem stosowanych reagentów. Szczególnie odpowiednimi rozpuszczalnikami są chloroform, benzen, aceton i dioksan. Temperatura reakcji zależy w dużym stopniu od reaktywności utlenianego związku i od rodzaju utleniacza. W przypadku reagentu podatnego na utlenianie oraz stosunkowo silnego utleniacza, dobre wyniki uzyskuje się w temperaturze około 0°C, podczas gdy w przypadku reagentu odpornego na utlenianie i słabszego utleniacza stosuje się temperaturę do 70°C.

Produkty wytwarzane sposobem według wynalazku są substancjami stałymi, które ewentualnie oczyszcza się przez przekrystalizowanie z odpowiedniego rozpuszczalnika, przy czym odpowiednimi rozpuszczalnikami są tu benzen lub mieszanina benzenu z innymi węglowodorami.

Reagenty stosowane w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku wytwarza się wieloma sposobami. Na przykład reagent o wzorze 2, w którym Z oznacza grupę o wzorze 5, wytwarza się przez poddanie 4-acylofenolu reakcji z formaldehydem lub paraformaldehydem w obecności halogenowodoru drugorzędowej aminy, np. dwumetyloaminy, odaminowanie wytworzonej aminy Mannicha — odpowiedniego 4-(2-dwumetyloaminometyloacylo)-fenolu do odpowiedniego 4-(2-metylenoacylo)-fenolu i eteryfikowanie tego związku halogenkiem alkenyłu, np. allilu, do żadanego 4-(2-metylenoacylo)-alliloksybenzeny. Proces ten przebiega według schematów 1 i 2, w których przedstawniki R, R², X i m mają znaczenie wyżej podane, R³ oznacza niższy alkil, a A oznacza rodnik organiczny lub nieorganiczny.

Zastępując halogenek allilu w ostatnim etapie procesu halogenkiem 2-propynylu (R²-C≡C-CH₂-chlorowiec), otrzymuje się odpowiedni eter acetylenowy. Poza tym stosuje się ewentualnie inne odpowiednie podstawione chlorowcem olefiny i acetyleny w celu wytworzenia żadanych eterów olefinowych i acetylenowych.

Związki o wzorze 2, w którym Z oznacza grupę —CH₂OH, wytwarza się przez poddanie 4-acylo-

fenolu reakcji z chlorowcohydryną alkilenu, następnie przez reakcję wytworzonego odpowiedniego 4-acylofenoksyalkanolu z formaldehydem lub paraformaldehydem oraz halogenowodorkiem drugorzędowej aminy i odaminowanie otrzymanego 4-(2-II-rzęd. - aminometyloacylofenoksy) - alkanolu do odpowiedniego 2-[4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-alkanolu. Proces ten przebiega według schematów 3 i 4, w których R, X, R³ i A mają znaczenie wyżej podane, a w oznaczają liczbę całkowitą 1 lub wyższą.

W wyniku słabego utleniania [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-etanolu np. trójtlenkiem chromowym, otrzymuje się aldehyd octowy o wzorze 2, w którym Z oznacza grupę —CHO.

Inny, szczególnie korzystny sposób przeprowadzania karbinolu w odpowiedni aldehyd, polega na poddaniu karbinolu reakcji z dwucykloheksylokarbodwumidem w środowisku dwumetylosulfotlenku w obecności kwasu fosforowego lub soli pirydyniowej (Pfitzner i Moffat, J.Am.Chem.Soc. 85, 1963, str. 3027).

W celu wytworzenia 2-alkilidenowych homologów powyższych [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-alkanoli, na przykład homologów 4-(2-etylidenowych) i 4-(2-propylidenowych) stosuje się odmienny proces polegający na tym, że najpierw poddaje się reakcji odpowiedni halogenek acylu o rozgałęzionym łańcuchu, np. chlorek 2-etylobutyrylu, bromek 2-propylobutyrylu itp., z eterem fenolowym, np. z anizolem, następnie odeteryfikowuje się wytworzony eter 4-acylofenolowy do odpowiedniego fenolu, który poddaje się reakcji z chlorowcohydryną alkilenu, otrzymując odpowiedni (4-acylofenoksy)-alkanol; z kolei alkanol ten chlorowcuje się do [4-(2-chlorowcoacylo)-fenoksy]-alkanolu, z którego drogą odszczepienia chlorowcowodoru otrzymuje się odpowiedni kwas [4-(2-alkilidenoacylo)-fenoksy] - alkanokarboksylo-owy. Synteza ta z zastosowaniem anizolu i chlorowcohydryny etylenu przebiega według schematu 5, w którym R, X i m mają znaczenie wyżej podane, R¹ oznacza niższy alkil, a X¹ oznacza chlorowiec.

Związki o wzorze 2, w których Z oznacza grupę o wzorze —CH(OR²)₂, w którym R² oznacza alkil, wytwarza się przez poddanie 4-acylofenolu reakcji z omega-chlorowcoacetalem, w wyniku której powstaje acetal o wzorze 8, w którym R, R², X, m i n mają wyżej podane znaczenie. Acetal ten poddaje się następnie reakcji z formaldehydem lub paraformaldehydem oraz addycyjną solą drugorzędowej aminy z kwasem, a otrzymana amina Mannicha odaminowuje się do żadanego dwualkiloacetalu aldehydu kwasu [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowego przez poddanie tej aminy reakcji ze słabą zasadą, na przykład z kwaśnym węglanem sodowym.

Związki o wzorze 2, w którym Z oznacza grupę o wzorze 7, wytwarza się przez poddanie 4-(2-metylenoacylo)-fenolu reakcji z metyloketonem omega-chlorowcoalkilu według schematu 6, w którym R, R¹, X, m i n mają wyżej podane znaczenie. Stosowany jako związek wyjściowy 4-(2-

metylenoacylo)-fenol wytwarza się wieloma sposobami.

Jeden z tych sposobów polega na tym, że w pozycji -2 łańcucha zawierającego grupę acylową wprowadza się grupę metylenową w dwóch etapach, z których pierwszy polega na poddaniu 4-acylofenolu reakcji z formaldehydem i addycyjną solą drugorzędowej aminy z kwasem. W celu wytworzeniażądanego nienasyconego związku acylowego, utworzoną sól aminy Mannicha poddaje się reakcji ze słabą zasadą np. z wodorotlenkiem sodowym z ewentualnym zastosowaniem ogrzewania.

Zamiast przeprowadzać tę sól bezpośrednio w nienasycony związek acylowy można ją najpierw poddać reakcji z halogenkiem lub siarczanem alkiłu, a następnie przeprowadzić otrzymaną czwartorzędową sól amoniową w nienasycony związek acylowy, działając na tę sól wodnym roztworem słabej zasady, np. kwaśnego węglanu sodowego. Stosowane jako związki wyjściowe przy wytwarzaniu 4-(2-metylenoacylo)-fenoli 4-acylofenole wytwarza się przez poddanie eteru fenolowego reakcji z odpowiednim halogenkiem acylu i odeterifikowanie otrzymanego eteru fenolowego podstawionego grupą acylową do odpowiedniego acylofenolu.

Związki 4-(2-metylenoacylo)-fenoksy-alkanodiolo-1,2 (np. 3-[4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-propanodiol-1,2, czyli związki o wzorze 2, w którym Z oznacza grupę 1,2-dwuhydroksyalkilową, np. 1,2-dwuhydroksyetylową, wytwarza się przez poddanie omega-chlorowco-alkanodiolu-1,2 (np. α -monochlorohydryny gliceryny) reakcji z 4-acylofenolem, następnie, przez reakcję wytworzonego omega-(4-acylofenoksy)-alkanodiolu-1,2, np. 3-(4-acylofenoksy)-propanodiolu-1,2 z formaldehydem lub paraformaldehydem i drugorzędową aminą, np. dwumetyloaminą, a następnie odaminowanie otrzymanej aminy Mannicha dożądanego 3-(2-metylenoacylo)-fenoksypropanodiolu-1,2.

W przypadku gdy rodnik 2-alkilidenowy w związku o wzorze 2 nie jest rodnikiem metylenowym, na przykład gdy R^1 we wzorze 2 oznacza niższy alkil, a grupa $-CnH_{2n}-Z$ oznacza propanodiol-1,2, związek ten wytwarza się najkorzystniej metodą odszczepienia chlorowcowodoru, która polega na wstępnym chlorowcowaniu odpowiedniego 3-[4-(2-alkilo-podst.acylo)-fenoksy]-propanodiolu-1,2 do odpowiedniej 2-chlorowco-pochodnej i odszczepienie chlorowcowodoru od tej pochodnej.

W wyniku reakcji powstaje 3-[4-(2-alkilidenacylo)-fenoksy]-propanodiol-1,2. Stosowany jako związek wyjściowy w powyższej syntezie 3-[4-(2-alkilo-podst.acylo)-fenoksy]-propanodiol-1,2 wytwarza się przez poddanie odpowiedniego halogenku acylu podstawionego w pozycji 2 reakcji z eterem fenolowym, np. z anizolem, odeterifikowanie wytworzonego eteru 4-(2-alkilo-podst.acylo)-fenolowego do odpowiedniego fenolu i poddanie reakcji otrzymanego 4-(2-alkilo-podst.acylo)-fenolu z α -monochlorohydryną gliceryny.

Poniższe przykłady objaśniają sposób wytwarzania kwasów [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octo-

wych oraz stosowanych związków wyjściowych, nie ograniczając zakresu wynalazku. Wszystkie inne związki o wzorze 1 można wytwarzać przy zastosowaniu odpowiednich związków wyjściowych zamiast związków stosowanych w przykładach.

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

A. Do 3-litrowej kolby czterosztykowej wyposażonej w mieszadło mechaniczne, chłodnicę zwrotną, termometr i dwa wkraplacze z podziałką, wprowadza się 200 ml (2 mole) ION wodorotlenku sodowego, 400 ml metanolu i 257 g (2 mole) m-chlorofenolu. Po uruchomieniu mieszadła umieszcza się kolbę w łaźni parowej i ustala tak, by utrzymać lekkie oroszenie podczas reakcji. Wyjściowa temperatura reakcji wynosi 55°–60°C, końcowa 75°–80°C.

Do jednego wkraplacza wprowadza się 652 ml (880 g — 6,58 mola) siarczanu metylu, a do drugiego 500 ml (5 moli) ION wodorotlenku sodowego i oba te roztwory wprowadza się równocześnie do mieszaniny reakcyjnej zwracając uwagę, by mieszanina ta pozostawała alkaliczna podczas reakcji. Wprowadzanie to trwa 2,5 godziny.

Następnie mieszaninę reakcyjną pozostawia się pod chłodnicą zwrotną, a po upływie godziny ochładza się mieszaninę i wlewa do 2 litrów zimnej wody. Górną warstwę organiczną oddziela się w rozdzielaczu, a fazę wodną ekstrahuje się trzykrotnie 400 ml porcjami eteru. Połączone fazy suszy się następnie nad bezwodnym siarczanem sodowym.

Po oddestylowaniu eteru i frakcjonowaniu pozostałości pod obniżonym ciśnieniem z zastosowaniem aparatu destylacyjnego z kolumną 76,2 cm, otrzymuje się 263 g (92%) — 281 g (99%) 3-chloroanizolu z frakcji o temperaturze wrzenia 65°–67°C /7–8 mm, (78°–80°C/ 15 mm; 81°–83°C (18–20 mm).

B. Do wysuszonej w piecu i zestawionej na gorąco 2-litrowej kolby z tworzywa sztucznego wyposażonej w mieszadło mechaniczne, termometr, chłodnicę zwrotną z rurką napełnioną chlorkiem wapnia oraz kolbę Erlenmeyera połączoną przewodem Goocha, po przepuszczeniu suchego azotu, wprowadza się 750 ml uprzednio wysuszonego przez noc nad bezwodnym chlorkiem glinowym eteru naftowego („Benzin” o temperaturze wrzenia 30°–60°C), po czym dodaje się 213,9 g (1,5 mola) m-chloroanizolu i 191,8 g (1,8 mola) chlorku butyrylu i uruchamia się mieszadło. W kolbie Erlenmeyera umieszcza się 200 g (1,5 mola) bezwodnego chlorku glinowego, który stopniowo dodaje się do mieszaniny reakcyjnej w ciągu 30 minut.

Zabarwienie mieszaniny reakcyjnej zmienia się stopniowo z białego w ciemnopomarańczowe, a w końcu zaczyna się wydzielać czerwony olej. Po zakończeniu dodawania chlorku, kontynuuje się mieszanie w ciągu dalszych 2 godzin. Podczas całego przebiegu reakcji zachodzi szybkie wydzielanie się chlorowodoru, a temperatura nie przekracza 30°C.

Górną warstwę eterową dekantuje się i usuwa, a dolną lepłą warstwę wlewa się do mieszaniny 1 kg pokruszonego lodu z 450 ml stężonego kwasu solnego. Po roztopieniu się lodu, oddziela się olej od fazy wodnej i fazę tę ekstrahuje się 3×500 ml eteru. Połączone ekstrakty płucze się 150 ml 5-procentowego kwasu solnego, następnie 2×150 ml wody i wreszcie suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu eteru i przefrakcjonowaniu pozostałości pod obniżonym ciśnieniem w destylatorze z kolumną 76,2 cm i zebraniu frakcji wrzącej w temperaturze 100°—110°C/0,1 mm (122°—138°C/1,5—2,9 mm), otrzymuje się 298 g (94%) mieszaniny 3-chloro-4-butyryloanizolu i 2-butyrylo-5-chloroanizolu w mniej więcej równym stosunku. Rozdzielanie tych związków jest trudne w tym etapie, lecz ze względu na łatwość rozdzielania odpowiednich fenoli, mieszaninę tę stosuje się w etapie następnym.

C. Do 2-litrowej kolby z etapu B wprowadza się 1500 ml wysuszonego przez noc nad bezwodnym chlorkiem glinowym n-heptanu i 298,6 g (1,4 mola) mieszaniny 3-chloro-4-butyryloanizolu z 2-butyrylo-5-chloroanizolem wytworzonej w etapie B i uruchamia się mieszadło. W ciągu 15 minut dodaje się 373,4 g (2,8 mola) chlorku glinowego, przy czym temperatura wzrasta z 20°C do 55°C.

W ciągu 3 godzin ogrzewa się kolbę w łaźni parowej pod chłodnicą zwrotną, przy czym w ciągu tego okresu zachodzi szybkie wydzielanie się chlorowodoru i wyosabnianie lepkiej, brunatnej szklistej substancji, a mieszanie staje się utrudnione lub nawet niemożliwe. Następnie ochładza się mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i dekantuje górną warstwę heptanową, a osad wprowadza się do mieszaniny 1 kg pokruszonego lodu i 600 ml stężonego kwasu solnego. (Aby nastąpił rozkład kompleksu glinowego potrzebne jest długie mieszanie i zgarnianie).

Mieszaninę zawierającą żółtą stałą substancję ekstrahuje się 3×500 ml eteru, a połączone ekstrakty płucze się 2×250 ml wody i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu eteru i przefrakcjonowaniu pozostałości otrzymuje się 2'-hydroksy-4'-chlorobutyrofenon w pierwszej frakcji wrzącej w temperaturze 145°C/0,03 mm (155°C/0,2 mm) oraz 138 g czystego i szybko zestalającego się przy ochłodzeniu 2'-chloro-4'-hydroksybutyrofenonu w drugiej frakcji wrzącej w temperaturze 160°—178°C/0,03 mm (155°—175°C/0,2 mm). Po przekrystalizowaniu tej substancji z około 2 litrów cykloheksanu otrzymuje się biały krystaliczny 2'-chloro-4'-hydroksybutyrofenon o temperaturze topnienia 82,5—84°C, która nie ulega większej zmianie po drugiej krystalizacji.

D. Do 250 ml okrągłodennej kolby wprowadza się 73,2 g (0,368 mola) 2'-chloro-4'-hydroksybutyrofenonu, 14,4 g (0,467 mola) paraformaldehydu, 40 g (0,475 mola) chlorowodoru dwumetyloaminy, 70 ml bezwodnego alkoholu etylowego i 1,5 ml stężonego kwasu solnego i roztwór ten ogrzewa się w ciągu 3 godzin w warunkach bezwodnych pod chłodnicą zwrotną, po czym usuwa się alko-

hol w próżni. Pozostały olej wstrząsa się z 120 ml wody i 100 ml eteru, przy czym produkt wyosabnia się z fazy wodnej pod odstaniem. Po przekrystalizowaniu z wody, otrzymuje się 3-chloro-4-(2-dwumetyloaminometylobutyrylo)-fenol o temperaturze topnienia 89°—92°C.

E. Sól Mannicha z etapu D rozpuszcza się w 120 ml wodnego nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego, pozostawia się roztwór na 24 godziny w temperaturze pokojowej, zakwasza stężonym kwasem solnym i ekstrahuje eterem. Po wysuszeniu eteru nad siarczanem sodowym i przedestylowaniu osadu, otrzymuje się 16 g 3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenolu o temperaturze wrzenia 173°C/0,04 mm i temperaturze topnienia 47°—49°C.

F. W 50 ml bezwodnego alkoholu rozpuszcza się 0,92 g (0,04 mola) sodu i roztwór ten w ciągu 2,5 godziny wkrapla się, mieszając, do wrzącego roztworu 8,4 g (0,04 mola) 3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenolu i 6,05 g (0,05 mola) bromku alilu w 20 ml bezwodnego etanolu, przy czym mieszanina pozostaje obojętna. Po dalszym półgodzinnym ogrzewaniu, zakwasza się mieszaninę kilkoma kroplami kwasu octowego. Strącony bromek sodowy usuwa się, a rozpuszczalniki odparowuje w temperaturze 80°—90°C. Po rozpuszczeniu osadu w eterze, wypłukaniu eterowego roztworu 1-procentowym roztworem wodorotlenku sodowego, 2-procentowym kwasem octowym i wodą, wysuszeniu nad siarczanem sodowym, a następnie odparowaniu eteru i przedestylowaniu osadu, z frakcji wrzącej w temperaturze 115°—116°C/0,2 mm otrzymuje się 4,3 g bezbarwnego oleistego 3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-alliloksybenzeny.

G. W mieszaninie 200 ml chloroformu i 200 ml kwasu octowego rozpuszcza się 11,5 g (0,05 mola) 3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-alliloksybenzeny, mieszaninę tę ogrzewa się do 40°C i powoli, mieszając, dodaje się roztwór 20 g tlenku chromowego w mieszaninie 40 ml wody i 200 ml kwasu octowego, przy czym wyosabnia się czarna stała substancja. Po zakończeniu dodawania tego roztworu, kiedy temperatura reakcji zaczyna spadać, ogrzewa się mieszaninę w ciągu 20 minut w kąpieli wodnej w temperaturze 50°C. Następnie usuwa się rozpuszczalniki pod obniżonym ciśnieniem 15 mm w temperaturze 30°—35°C. Czarny lepki osad rozcieńcza się wodą i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym, po czym ekstrahuje się mieszaninę eterem i płucze się ekstrakt rozcieńczonym kwasem solnym do całkowitej czystości i wodą do zubożenia. Roztwór eterowy ekstrahuje się 250 ml (w kilku porcjach) 10-procentowego roztworu kwaśnego węglanu sodowego, a ekstrakt zakwasza się kwasem solnym. Po odsączeniu, wysuszeniu osadu i przekrystalizowaniu go z mieszaniny benzeny z cykloheksanem w stosunku 5:7, otrzymuje się czysty kwas [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy o temperaturze topnienia 109—111°C.

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

A. Do 5-litrowej okrągłodennej kolby czteroszyjnej, wyposażonej w mieszadło, chłodnicę

zwrotną i dwa wkraplacze wprowadza się 400 ml 2,3-dwuchlorofenolu i 245 ml (2,45 mola) ION wodorotlenku sodowego, przy czym temperatura wzrasta do 55°C. Mieszaninę tę ogrzewa się do temperatury 80°–85°C w łaźni parowej, po czym w jednym wkraplaczu umieszcza się 615 ml (6,15 moli) ION wodorotlenku sodowego, a w drugim 816 ml (1090 g — 8,6 moli) siarczanu metylu i oba związki wkrapla się równocześnie w ciągu 3,5 godziny mieszając zawartość kolby. Ogrzewanie i mieszanie kontynuuje się następnie w ciągu 1 godziny, po czym ochładza się mieszaninę i dodaje 600 ml wody. Następnie odsącza się zestalony olej i rozpuszcza się go w 500 ml eteru. Przesącza ekstrahuje się 400 ml eteru, łączy się oba eterowe roztwory i suszy się je nad bezwodnym siarczanem sodowym. Po odparowaniu eteru i wysuszeniu osadu w eksykatorze próżniowym nad pięciotlenkiem fosforu, otrzymuje się 428 g (98%) 2,3-dwuchloroanizolu o temperaturze topnienia 32°–33°C.

B. W kolbie czteroszyjnej, wyposażonej w mieszadło mechaniczne, termometr, chłodnicę zwrotną z rurką z chlorkiem wapnia oraz połączoną przewodem Goocha kolbę Erlenmeyera zawierającą 160 g (1,2 mola) bezwodnego chlorku glinowego, wprowadza się 128 g (1,2 mola) chlorku butyrylu 197,7 g (1,11 mola) 2,3-dwuchloroanizolu wytworzonego w etapie A i 400 ml dwusiarczku węgla. Ochładzając mieszaninę reakcyjną w kąpieli lodowej, dodaje się niewielkimi porcjami chlorek glinowy, mieszając całość w takim tempie, by temperatura mieszaniny nie przekroczyła 20°–25°C. Następnie usuwa się kąpiel lodową, a mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, przez następne 45 minut w kąpieli wodnej w temperaturze 55°C i wreszcie pozostawia się ją na noc w temperaturze pokojowej.

Po dodaniu 400 ml n-heptanu i 160 g (1,2 mola) chlorku glinowego ustawia się chłodnicę na destylację i mieszając zawartość kolby, ogrzewa się ją w kąpieli wodnej ogrzewanej przy pomocy łaźni parowej, przy czym oddestylowuje dwusiarek węgla. Następnie dodaje się dalsze 400 ml n-heptanu, chłodnicę ustawia się na oroszenie i mieszając zawartość kolby, ogrzewa się ją w kąpieli o temperaturze 80°C w ciągu 3 godzin, po czym ochładza się mieszaninę, dekantuje się heptan, a pozostałość hydrolizuje się przez powolne dodawanie roztworu 120 ml stężonego kwasu solnego w 1500 ml wody. Wyosobniony brunatny osad odsysa się, płucze dokładnie wodą i rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy ekstrahuje się dwukrotnie ogółem 2 litrami 5-procentowego wodorotlenku sodowego, po czym miesza się ekstrakt z węglem odbarwiającym („Norite”) w ilości około 10 g i przesącza przez warstwę ziemi okrzemkowej („Supercel”). Po zakwaszeniu odsącza się jasnobrązowy osad, płucze się go wodą i suszy w ciągu 3 godzin w temperaturze 100°C.

Wysuszoną substancję rozpuszcza się w 1 litrze gorącego benzenu, a substancję nierozpuszczalną usuwa się przez odsączenie. Po ochłodzeniu wydziela się lekko zabarwiona stała substancja, któ-

rą rozpuszcza się w 750 ml gorącego benzenu. Roztwór ten pozostawia się do ochłodzenia do temperatury pokojowej, a następnie ochładza się go w chłodni do temperatury 10°C. Po odsączeniu 203 g (85%) produktu o temperaturze topnienia 109–110,5°C rozpuszcza się go w 1500 ml gorącego benzenu, dodaje się węgiel odbarwiający („Norite”) i odsącza. Po ochłodzeniu otrzymuje się 180 g (75%) białego stałego 2',3'-dwuchloro-4'-hydroksybutyrofenonu o temperaturze topnienia 109°–110°C.

C. Mieszaninę 46,62 g (0,2 mola) 2',3'-dwuchloro-4'-hydroksybutyrofenonu, 12,01 g (0,4 mola) paraformaldehydu, 32,62 g (0,4 mola) chlorowodorku dwumetyloaminy, 1 ml stężonego kwasu solnego i 46 ml bezwodnego etanolu ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin, chroniąc ją przed wilgocią.

Po odstawieniu w temperaturze pokojowej w ciągu nocy, zateża się roztwór reakcyjny pod obniżonym ciśnieniem do lepkiego oleju, który miareczkuje się 150 ml wody i odsącza w celu usunięcia białego stałego wyjściowego fenolu (odzyskanych 29%). Po ekstrahowaniu wodnego przesącza eterem i odparowaniu go pod obniżonym ciśnieniem do stanu suchego, otrzymuje się 62,3 g białego stałego chlorowodorku 2,3-dwuchloro-4-[2-(dwumetyloaminometylo)-butyrylo]-fenolu o temperaturze topnienia 130°–150°C.

Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu otrzymuje się 27,3 g (59%) produktu o temperaturze topnienia 156°–159°C.

D. W 25 ml wody rozpuszcza się 1 g (0,00306 mola) chlorowodorku 2,3-dwuchloro-4-[2-(dwumetyloaminometylo)-butyrylo]-fenolu i alkalizuje się ten roztwór dodając doń nasycony roztwór kwaśnego węglanu sodowego. Następnie ogrzewa się bezbarwny roztwór w łaźni parowej w temperaturze 80°–90°C w ciągu 30 minut, po czym ochładza się go i zakwasza wobec czerwieni Kongo przez dodanie 6N kwasu solnego. Uzyskany półstały produkt ekstrahuje się eterem, a połączone ekstrakty suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Po odparowaniu eteru pod obniżonym ciśnieniem, otrzymuje się 0,65 g (87%) 2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenolu o temperaturze topnienia 82°–84°C.

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

E. Postępując jak w przykładzie I F, przeprowadza się 2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenol w 2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyrylo)-aliloksybenzen.

F. Postępując jak w przykładzie I G, przeprowadza się 2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyrylo)-aliloksybenzen w kwas [2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy o temperaturze topnienia 121°–122°C.

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

A. Do 1-litrowej okrągłodennej kolby czteroszyjnej, wyposażonej w mieszadło, termometr i chłodnicę chłodzoną wodą z rurką z chlorkiem wapnia, wprowadza się 375 ml bezwodnego alko-

holu etylowego i 23 g (1 gramoatom) metalicznego sodu. Po zakończeniu reakcji dodaje się 199 g (1 mol) 2'-chloro-4'-hydroksybutyrofenonu wytworzonego jak w przykładzie I A-C, a następnie 125 g (1 mol) bromohydryny etylenu. W ciągu 6 godzin ogrzewa się mieszaninę w temperaturze wrzenia na łaźni parowej, po czym odsącza się ją, a alkohol etylowy usuwa się w próżni. Osad rozpuszcza się w 500 ml eteru, płucze kilkoma porcjami 5-procentowego wodorotlenku sodowego oraz wodą i suszy się nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu eteru i oddestylowaniu produktu, otrzymuje się 89 g (37%) 2'-chloro-4'-(2-hydroksy-etoksy)-butyrofenonu o temperaturze wrzenia 155°—156°C/0,02 mm.

B. Do 50 ml okrągłodennej kolby wprowadza się 24,3 g (0,10 mola) 2'-chloro-4'-(2-hydroksyeto-ksy)-butyrofenonu, 3,5 g (0,117 mola) paraformaldehydu, 8,9 g (0,106 mola) chlorowodoru dwumetyloaminy i 1 ml kwasu octowego lodowatego. Przez 2,5 godziny ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w łaźni parowej, po czym dodaje się 500 ml wody i ekstrahuje 3×200 ml eteru w celu usunięcia związku wyjściowego. Fazę wodną alkali-zuje się 5-procentowym wodorotlenkiem sodowym i ekstrahuje 400 ml eteru w kilku porcjach. Po wysuszeniu frakcji eterowej nad siarczanem so-dowym i odparowaniu w próżni, otrzymuje się 2,5 g 2-[3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-etanolu, który destyluje w temperaturze 180°C/0,5 mm.

C. W 150 ml benzenu rozpuszcza się 20,32 g (0,08 mola) 2-[3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fe-noksy]-etanolu i dodaje się 25 ml kwasu octo-wego, a następnie powoli, mieszając całość w tem-peraturze 0°C, dodaje się roztwór 10,8 g (0,108 mo-la) bezwodnika chromowego w kwasie octowym. Mieszaninę tę miesza się w ciągu 0,5 godziny w temperaturze 25°C, a przez dalsze 2 godziny w temperaturze 70°C, po czym ochładza się ją, rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową ekstrahuje się roztworem kwaśnego wę-glanu sodowego, a uzyskany ekstrakt płucze się eterem i zakwasza kwasem solnym. Po odsącze-niu wyosobnionej stałej substancji i przekrystali-zowaniu jej z benzenu, otrzymuje się kwas [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy o temperaturze topnienia 109°—111°C.

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

A. W 150 ml czystego benzenu rozpuszcza się 20,3 g (0,08 mola) 2-[3-chloro-4-(2-metylenobuty-rylo)-fenoksy]-etanolu wytworzonego jak w przy-kładzie II-B, dodaje się 25 ml kwasu octowego i ochładza się mieszaninę do temperatury 0°C. Następnie dodaje się powoli, mieszając zawartość naczynia w temperaturze 0°C, roztwór 5,4 g (0,054 mola) bezwodnika chromowego w kwasie octowym i miesza się całość przez pół godziny w tempera-turze 0°C, a przez dalsze 0,5—1 godziny w tem-peraturze 25°—30°C.

Po upływie tego czasu rozcieńcza się mieszaninę wodą i oddziela się warstwę benzenową, a fazę wodną ekstrahuje się eterem, po czym połączone ekstrakty eterowy z benzenowym płucze się wo-

dorotlenkiem sodowym do uwolnienia od kwasu, a następnie wodą do zobojętnienia i odparowuje się rozpuszczalniki. Osad wstrząsa się przez 3 go-dziny z 30-procentowym roztworem kwaśnego siarczynu sodowego, po czym ekstrahuje się mie-szaninę eterem w celu usunięcia substancji nie zawierających grupy aldehydowej, dodaje się no-wą porcję eteru i wstrząsając zakwasza się stop-niowo kwasem solnym.

Uwolniony z kompleksu aldehyd rozpuszcza się w eterze, a po wyosobnieniu warstwy eterowej, wysuszeniu jej nad siarczanem sodowym i odpa-rowaniu eteru, otrzymuje się aldehyd [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy.

Aldehyd ten można również wytworzyć w na-stępujący sposób. W nadmiarze dwumetylosulfo-tlenku rozpuszcza się 25,4 g (0,1 mola) 2-[3-chlo-ro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-etanolu i do-daje się 61,9 g (0,3 mola) dwucykloheksylokarbo-dwuimidu i 4,9 g (0,05 mola) kwasu fosforowego. Mieszaninę tę miesza się w temperaturze 20°—25°C do momentu, kiedy ilość strącanego dwu-cykloheksylomocznika przestanie wzrastać. Nad-miar imidu rozkłada się przez dodanie 5,4 ml wo-dy, po czym przez odsączenie usuwa się osad i płucze się go na filtrze dużą ilością wody mie-szającą się z przesączem. Pozostała na filtrze stałą substancję płucze się eterem, po czym przenosi się przesącz wodnoeterowy do rozdzielacza i po dodaniu eteru wstrząsa się mieszaninę. Po roz-dzieleniu warstw, aldehyd [3-chloro-4-(2-metyle-nobutyrylo)-fenoksy]-octowy wyosabnia się z eks-traktu eterowego jak wyżej.

B. W 150 ml benzenu rozpuszcza się 20 g (0,08 mola) aldehydu [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowego, po czym dodaje się 25 ml kwa-su octowego, a następnie, mieszając całość w tem-peraturze 0°C, roztwór 5,4 g (0,054 mola) bezwod-nika chromowego w kwasie octowym. Mieszaninę tę miesza się przez pół godziny w temperaturze 25°—30°C, a przez dalszą godzinę w temperaturze 65°—70°C.

Następnie ochładza się mieszaninę, rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową eks-trahuje się roztworem kwaśnego węglanu sodo-wego, po czym płucze się ekstrakt eterem i za-kwasza kwasem solnym. Po odsączeniu i przekry-stalizowaniu osadu z benzenu, otrzymuje się kwas [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy o temperaturze topnienia 109°—111°C.

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

A. Do 250 ml okrągłodennej kolby trójszyjnej wyposażonej w mieszadło, termometr i chłodzoną wodą chłodnicę z rurką z chlorkiem wapnia, wprowadza się 150 ml bezwodnego alkoholu ety-lowego i 11,5 g (0,5 gramoatomu) metalicznego so-du. Po zakończeniu reakcji dodaje się 99,5 g (0,5 mola) 3-chloro-4-butyrylofenolu wytworzonego jak w przykładzie I-C oraz 98,5 g (0,5 mola) bromo-acetalu i przez 4 godziny ogrzewa się mieszaninę w autoklawie w temperaturze 155°C.

Następnie ochładza się mieszaninę reakcyjną, odsącza się utworzony bromek sodowy i odparo-wuje alkohol w próżni. Pozostałość wprowadza

się do 400 ml wody i ekstrahuje 300 ml eteru. Po wysuszeniu fazy eterowej nad siarczanem sodowym, odparowaniu eteru i przedestylowaniu produktu, otrzymuje się 130 g dwuetyloacetalu aldehydu (3-chloro-4-butyrylofenoksy)-octowego o temperaturze wrzenia 178°—184°C/0,08 mm.

B. Do 100 ml okrągłodennej kolby wprowadza się 31,5 g (0,10 mola) dwuetyloacetalu aldehydu 3-chloro-4-butyrylofenoksy)-octowego, 4 g (0,133 mola) paraformaldehydu, 10 g (0,17 mola) chlorowodoru dwumetyloaminy, 30 ml bezwodnego alkoholu etylowego i 0,4 ml stężonego kwasu solnego.

Mieszanie tę ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 20 godzin, w ciągu których czterokrotnie dodaje się po 1 g paraformaldehydu, po czym dodaje się 200 ml wody i ekstrahuje się roztwór 2×100 ml eteru. Fazę wodną alkalinizuje się kwaśnym węglanem sodowym, ogrzewa w łaźni parowej w ciągu 15 minut i ekstrahuje 3×100 ml eteru. Po wysuszeniu roztworu eterowego nad siarczanem sodowym, odparowaniu w próżni i przedestylowaniu produktu, otrzymuje się 2,5 g (7,7%) dwuetyloacetalu aldehydu [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowego o temperaturze wrzenia 185°C/0,3 mm.

C. W 20 ml acetonu rozpuszcza się 0,02 mola powyższego acetalu i do roztworu tego dodaje się w ciągu 2 godzin, mieszając w temperaturze 0°C, 8 g (0,08 mola) trójtlenku chromu w 30 ml wody i 5,6 ml stężonego kwasu siarkowego. Po upływie dalszych 30 minut wlewa się mieszaninę reakcyjną do wody i ekstrahuje się ją eterem, a ekstrakt ten ekstrahuje się z kolei roztworem kwaśnego węglanu sodowego.

Następnie płucze się ekstrakt eterem i zakwasza kwasem solnym. Po wysuszeniu oddzielonego osadu i przekrystalizowaniu go z benzenu, otrzymuje się kwas [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy o temperaturze topnienia 109°—111°C.

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

A. W 30 ml acetonu rozpuszcza się 11 g (0,12 mola) chloroacetonu, dodaje się 0,5 g jodku potasu i mieszaninę tę pozostawia się na 16 godzin w ciemnym miejscu.

W 300 ml okrągłodennej kolbie trójszyjnej, wyposażonej w mieszadło mechaniczne, wkraplac i chłodnicę zwrotną z rurką suszącą, wprowadza się 16,8 g (0,08 mola) 3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenolu wytworzonego jak w przykładzie I A-E, 40 ml acetonu oraz 11 g (0,08 mola) bezwodnego węglanu potasowego. Zawartość kolby miesza się, ogrzewa w temperaturze wrzenia i w ciągu 1 godziny wkrapla się roztwór chloroacetonu. Po upływie dalszej godziny przerywa się ogrzewanie, a mieszanie kontynuuje się w ciągu 16 godzin. Następnie odsąca się mieszaninę, przesącz odparowuje się do suchości, a osad rozpuszcza się w eterze. Ekstrakt eterowy płucze się wodą, a następnie 2-procentowym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i wreszcie suszy się go nad bezwodnym siarczanem sodowym.

Po odparowaniu eteru, frakcjonowanym przedestylowaniu pozostałości pod obniżonym ciśnieniem i ponownym przedestylowaniu produktu o temperaturze wrzenia 140°—145°C/0,2 mm, otrzymuje się 3 g (14%) [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-acetonu o temperaturze wrzenia 138°—140°C/0,1 mm.

B. Do roztworu 42 g (1,05 mola) wodorotlenku sodowego w 200 ml wody w temperaturze 0°C dodaje się 15 ml bromu, uzyskany roztwór podbrominu sodowego ogrzewa się do temperatury 30°C, po czym, mieszając, w ciągu 30 minut w temperaturze 30°—40°C dodaje się 14,7 g (0,067 mola) [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-acetonu w 150 ml dioksanu. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 15 minut, a następnie usuwa się nadmiar podbrominu przez dodanie kwaśnego siarczynu sodowego. Uzyskaną mieszaninę zobojętnia się kwasem solnym, a bromoform i dioksan usuwa się w temperaturze 30°—40°C pod obniżonym ciśnieniem. Po zakwaszeniu osadu i przekrystalizowaniu go z benzenu, otrzymuje się kwas [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy o temperaturze topnienia 109°—111°C.

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

A. W 200 ml bezwodnego etanolu rozpuszcza się 7,9 g sodu i uzyskany roztwór etanolanu sodowego wkrapla się przez pół godziny, mieszając, do roztworu 64,2 g (0,3 mola) 2'-chloro-4'-hydroksybutyrofenonu w 200 ml bezwodnego etanolu. Mieszanie tę ogrzewa się do wrzenia, po czym, mieszając ją, wkrapla się 32,34 g (0,33 mola) α-monochlorohydryny gliceryny, przy czym zachodzi gwałtowna reakcja i wydziela się chlorek sodu. Po zakończeniu wkraplania, miesza się całość i ogrzewa w temperaturze wrzenia przez dalszą godzinę, po czym oddestylowuje się alkohol, dodaje wody w celu rozpuszczenia strąconego chlorku sodowego, a oleisty produkt ekstrahuje się eterem. Po wypłukaniu warstwy eterowej wodą, wysuszeniu jej nad siarczanem sodowym, odparowaniu eteru i przedestylowaniu pozostałości pod obniżonym ciśnieniem, otrzymuje się 3-(3-chloro-4-butyrylofenoksy)-propanodiol-1,2.

B. Do 40 ml bezwodnego etanolu znajdującego się w kolbie z chroniącą przed wilgocią rurką z chlorkiem wapnia, dodaje się 27,2 g (0,1 mola) 3-(3-chloro-4-butyrylofenoksy)-propanodiolu-1,2,3 g (0,1 mola) paraformaldehydu i 8,1 g (0,1 mola) chlorowodoru dwumetyloaminy, po czym miesza się całość i ogrzewa w ciągu 6,5 godzin. Następnie ochładza się mieszaninę i dodaje 250 ml bezwodnego eteru, przy czym wydziela się biała stała substancja. Substancję tę, po odsączeniu, rozpuszcza się w wodzie, uzyskany roztwór alkalinizuje się 10-procentowym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i przez 10 minut ogrzewa się w temperaturze 80°—90°C. Następnie ochładza się roztwór, zakwasza kwasem solnym i ekstrahuje eterem. Po wysuszeniu ekstraktu, odparowaniu go i przedestylowaniu pozostałości pod obniżonym ciśnieniem, otrzymuje się 3-[3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-propanodiol-1,2.

C. W 150 ml acetonu rozpuszcza się 14,2 g (0,05 mola) 3-[3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-propanodiolu-1,2, po czym mieszając w ciągu 2 godzin w temperaturze -10°C , dodaje się 15 g (0,15 mola) trójtlenku chromu w 180 ml wody oraz 18 ml stężonego kwasu siarkowego. Po dalszych 30 minutach mieszania wlewa się mieszaninę do 500 ml wody i odsąca. Osad rozpuszcza się w rozcieńczonym roztworze kwaśnego węgla sodowego, uzyskany roztwór ekstrahuje się eterem i zakwasza. Po przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny benzenu z cykloheksanem, otrzymuje się kwas [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy o temperaturze topnienia $109^{\circ}\text{--}111^{\circ}\text{C}$.

Przykład VIII. Wytwarzanie kwasu [2,3-dwuchloro-4-(2-etylidenobutyrylo)-fenoksy]-octowego.

A. Do mieszaniny 53,11 g (0,3 mola) wytworzonego jak w przykładzie II-A 2,3-dwuchloroanizolu, 350 ml dwusiarczku węgla i 80,77 g (0,6 mola) chlorku 2-etylobutyrylu dodaje się w ciągu 5 minut mieszając w warunkach bezwodnych 40 g (0,3 mola) sproszkowanego chlorku glinowego. Mieszaninę tę miesza się w ciągu 6 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie pozostawia się ją w tej temperaturze na noc. Uzyskaną mieszaninę reakcyjną ogrzewa się mieszając w kąpeli wodnej w temperaturze 55°C do momentu, gdy przestaje się wydzielać chlorowódor (około 1,5 godziny), po czym ochładza się ją do temperatury pokojowej i dodaje się w warunkach bezwodnych w ciągu 5 minut, mieszając, 40 g (0,3 mola) sproszkowanego chlorku glinowego.

Dwusiarek węgla oddestylowuje się, dodaje równą objętość suchego heptanu i mieszając ogrzewa się mieszaninę w ciągu 3 godzin w łaźni parowej. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, dekantuje się heptan, a pozostałość o konsystencji gumy dodaje się do mieszaniny 450 g lodu z 45 ml stężonego kwasu solnego. Uzyskany olej ekstrahuje się eterem i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, a eter usuwa się pod obniżonym ciśnieniem.

Otrzymaną półstałą pozostałość wprowadza się do nadmiaru 5-procentowego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i przez jedną godzinę ogrzewa się roztwór w temperaturze wrzenia, a następnie ochładza i ekstrahuje eterem w celu usunięcia nierozpuszczalnego oleju. Po zakwaszeniu czystego wodnego roztworu stężonym kwasem solnym i przedestylowaniu pozostałego oleju, otrzymuje się 34,45 g (44%) ciekłego 2-etylo-2'3'-dwuchloro-4'-hydroksybutyrofenonu o temperaturze wrzenia $140^{\circ}\text{--}142^{\circ}\text{C}$ przy ciśnieniu 0,5 mm.

Po trzykrotnym przekrystalizowaniu z heksanu, otrzymuje się 2-etylo-2',3'-dwuchloro-4'-hydroksybutyrofenon w postaci białych igiełek o temperaturze topnienia $85\text{--}86^{\circ}\text{C}$.

B. Postępując jak w przykładzie VII-A, lecz zastępując 2'-chloro-4'-hydroksybutyrofenon równomolową ilością 2-etylo-2',3'-dwuchloro-4'-hydroksybutyrofenonu, otrzymuje się 3-[2,3-dwuchloro-4-(2-etylidenobutyrylo)-fenoksy]-propanodiol-1,2.

C. W czterochlorku węgla rozpuszcza się 33,5 g (0,1 mola) produktu z etapu B i do roztworu tego wkrapla się 16 g (0,1 mola) bromu z prędkością odbarwiania się bromu, po czym wstrząsa się mieszaninę reakcyjną z rozcieńczonym roztworem kwaśnego siarczynu sodowego. Po oddzieleniu warstwy organicznej i odparowaniu jej do suchości pod obniżonym ciśnieniem, otrzymuje się 3-[2,3-dwuchloro-4-(2-bromo-2-etylobutyrylo)-fenoksy]-propanodiol-1,2.

D. W 100 ml dwumetyloformamidu rozpuszcza się 20,7 g (0,05 mola) produktu z etapu C i dodaje 14 g (0,15 mola) bromku litowego. Mieszaninę tę ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze $80^{\circ}\text{--}90^{\circ}\text{C}$, a następnie ochładza i miesza z 1 litrem wody. Po przekrystalizowaniu osadu z benzenu otrzymuje się czysty 3-[2,3-dwuchloro-4-(2-etylidenobutyrylo)-fenoksy]-propanodiol-1,2.

E. Postępując jak w przykładzie VII-C, lecz zastępując 3-[3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-propanodiol-1,2 równomolową ilością 3-[2,3-dwuchloro-4-(2-etylidenobutyrylo)-fenoksy]propanodiolu-1,2 otrzymuje się kwas [2,3-dwuchloro-4-(2-etylidenobutyrylo)-fenoksy]-octowy o temperaturze topnienia $124,5^{\circ}\text{--}125,5^{\circ}\text{C}$.

Opisanym w powyższych przykładach sposobem, zastępując podane reagenty innymi odpowiednimi związkami, wytwarza się wszystkie kwasy fenoksyoctowe, objęte zakresem wynalazku. Na przykład 4-acylofenole i 4-acylo-naftole, stosowane jako związki pośrednie, wytwarza się dobierając odpowiedni fenolowy lub naftolowy związek wyjściowy i przeprowadzając ten związek w odpowiedni eter fenolowy lub naftolowy jak w przykładzie I-A; eter ten podaje się następnie reakcji z odpowiednim halogenkiem acylu otrzymując żadaną 4-acylo-pochodną jak w przykładzie I-B, po czym tę pochodną odeteryfikowuje się do odpowiedniego 4-acylofenolu lub 4-acylo-naftolu jak w przykładzie I-C.

Zastępując wytworzonym 4-acylofenolem lub 4-acylo-naftolem odpowiednie związki fenolowe z przykładów I-D i II-A i postępując jak w przykładach I-V, wytwarza się odpowiednie pochodne: winylową, etynyłową, karbinolową, formylo-

Przykład Nr	Reagent	Produkt	Sposób wytwarzania	Temperatura topnienia
			Przykład (etapy)	
IX	wzór 9	wzór 10	I A—G	121—122°C
X	wzór 11	wzór 12	III A—C	128—129°C
XI	wzór 13	wzór 14	IV A—B	142—143°C
XII	wzór 15	wzór 16	VII A—C	106—109°C
XIII	wzór 17	wzór 18	V A—C	83,5—84,5°C

wą, dwualkoksymetylową, metylokarbonylową i 1,2-dwuhydroksyetylową, które następnie przeprowadza się w odpowiednie kwasy octowe.

Poniższa tabela ilustruje proces przeprowadzania różnych 4-acylofenoli w odpowiednie kwasy [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowe. W każdym przypadku, 4-acylofenole wytwarzano jak w przykładzie I A-C, a następnie przeprowadzono je w produkty końcowe, postępując według przykładów podanych w przedostatniej kolumnie tabeli.

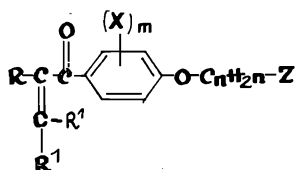
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasów [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, niższy alkil, niższy alkil podstawiony atomami chlorowca, cykloalkil, cykloalkiloalkil, grupę o wzorze 3 lub grupę o wzorze 4, w których X^1 oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil, grupę trójfleurrometylową, niższą alkoksylową lub karboksylową, R^1 oznacza wodór lub niższy alkil, X oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil, grupę trójfleurrometylową lub niższą alkoksylową, przy czym, podstawione przy sąsiednich atomach węgla pierścienia benzenowego, dwa rodniki X mogą tworzyć łańcuch 1,3-butadienilenowy, m oznacza liczbę całkowitą 1—4, a $n = 1$, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R, R^1 , X, m i n mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę winylową, etynylową, karbinolową, formylową, dwualkoksymetylową, niższą acylową lub 1,2-dwuhydroksyetylową, poddaje się utlenianiu.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowy o wzorze 19, w którym R oznacza niższy alkil, X oznacza chlorowiec, a $n = 1$, wytwarza się przez utlenianie związku o wzorze 20, w którym R, X i n mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę winylową, etynylową, karbinolową, formylową, dwualkoksymetylową, karbonylometylową lub 1,2-dwuhydroksyetylową.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowy o wzorze 21, w którym R oznacza niższy alkil, X oznacza chlorowiec, a $n = 1$, wytwarza się przez utlenianie związku o wzorze 22, w którym R, X i n mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę winylową, etynylową, karbinolową, formylową, dwualkoksymetylową, karbonylometylową lub 1,2-dwuhydroksyetylową.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowy o wzorze 21, w którym R i X oznaczają niższy alkil, a $n = 1$, wytwarza się przez utlenianie związku o wzorze 22, w którym R, X i n mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę winylową, etynylową, karbinolową, formylową, dwualkoksymetylową, karbonylometylową lub 1,2-dwuhydroksyetylową.

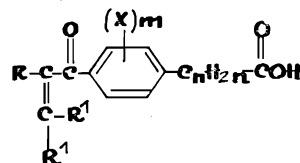
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowy o wzorze 23, w którym R i R^1 oznaczają niższy alkil, X oznacza chlorowiec, a $n = 1$, wytwarza się przez utlenianie związku o wzorze 24, w którym R, R^1 , X i n mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę winylową, etynylową, karbinolową, formylową, dwualkoksymetylową, karbonylometylową lub 1,2-dwuhydroksyetylową.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowy o wzorze 25, w którym R oznacza niższy alkil, a $n = 1$, wytwarza się przez utlenianie związku o wzorze 26, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę winylową, etynylową, karbinolową, formylową, dwualkoksymetylową, karbonylometylową lub 1,2-dwuhydroksyetylową.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowy o wzorze 21, w którym R oznacza grupę trójfleurrometyloalkilową, X oznacza niższy alkil, a $n = 1$, wytwarza się przez utlenianie związku o wzorze 22, w którym R, X i n mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę winylową, etynylową, karbinolową, formylową, dwualkoksymetylową, karbonylometylową lub 1,2-dwuhydroksyetylową.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez utlenianie 2-[3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-etanolu.
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez utlenianie 3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-alliloksybenzenu.
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez utlenianie 2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyrylo)-alliloksybenzenu.
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez utlenianie aldehydu [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowego.
12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez utlenianie dwuetyloacetalu aldehydu [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowego.
13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez utlenianie [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-acetonu.
14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez utlenianie 3-[3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-propanodiolu-1,2.

15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2,3-dwuchloro-4-(2-etylidenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez utlenianie 3-[2,3-dwuchloro-4-(2-etylidenobutyrylo)-fenoksy]-propanodiolu-1,2.
16. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2,3-dwumetylo-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez utle-

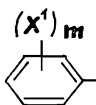
- nianie dwuetylodwuacetalu aldehydu [2,3-dwumetylo-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowego.
17. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenobutyrylo)-1-naftyloksy]-octowy wytwarza się przez utlenianie 3-[4-(2-metylenobutyrylo)-naftyloksy]-propanodiolu-1,2.



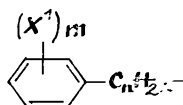
WZÓR 2



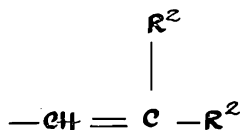
WZÓR 1



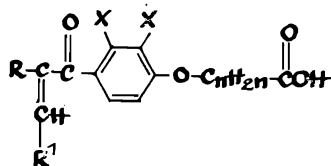
WZÓR 3



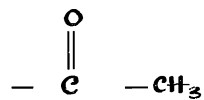
WZÓR 4



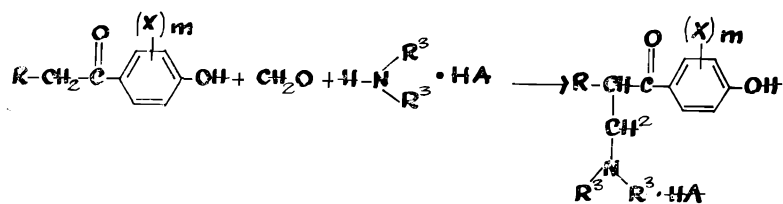
WZÓR 5



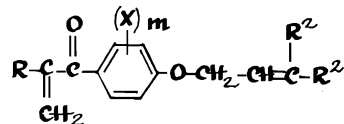
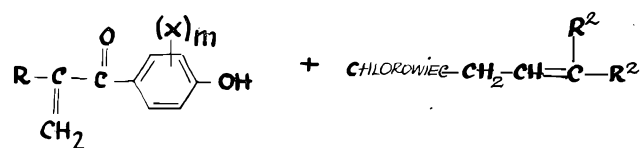
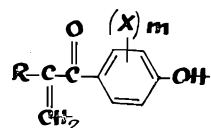
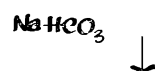
WZÓR 6



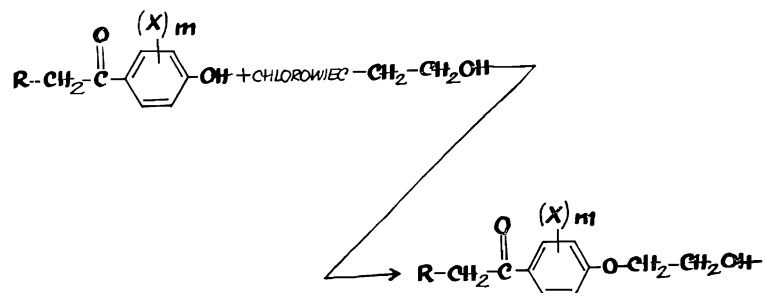
WZÓR 7



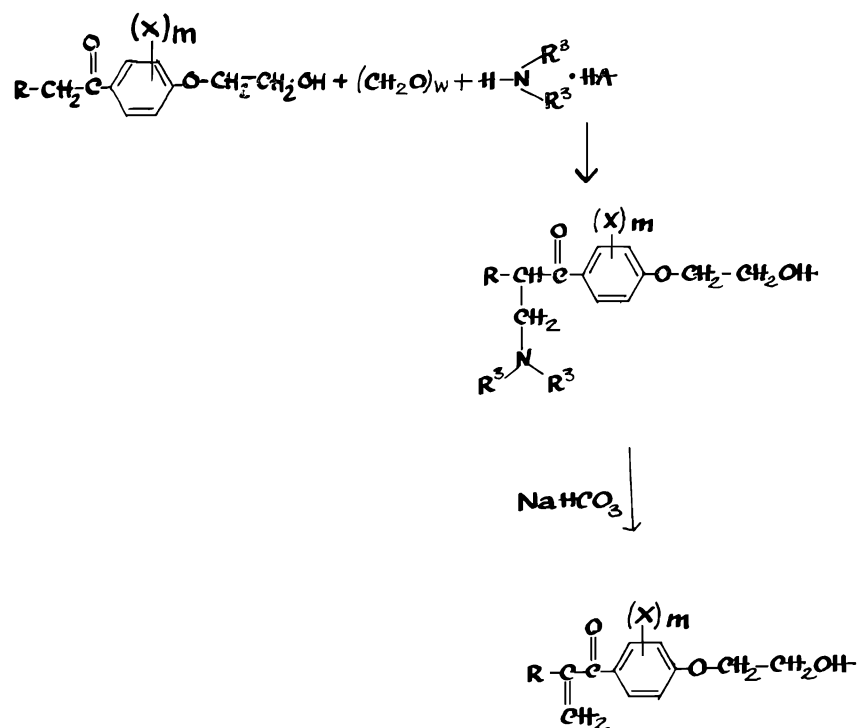
SCHEMAT 1



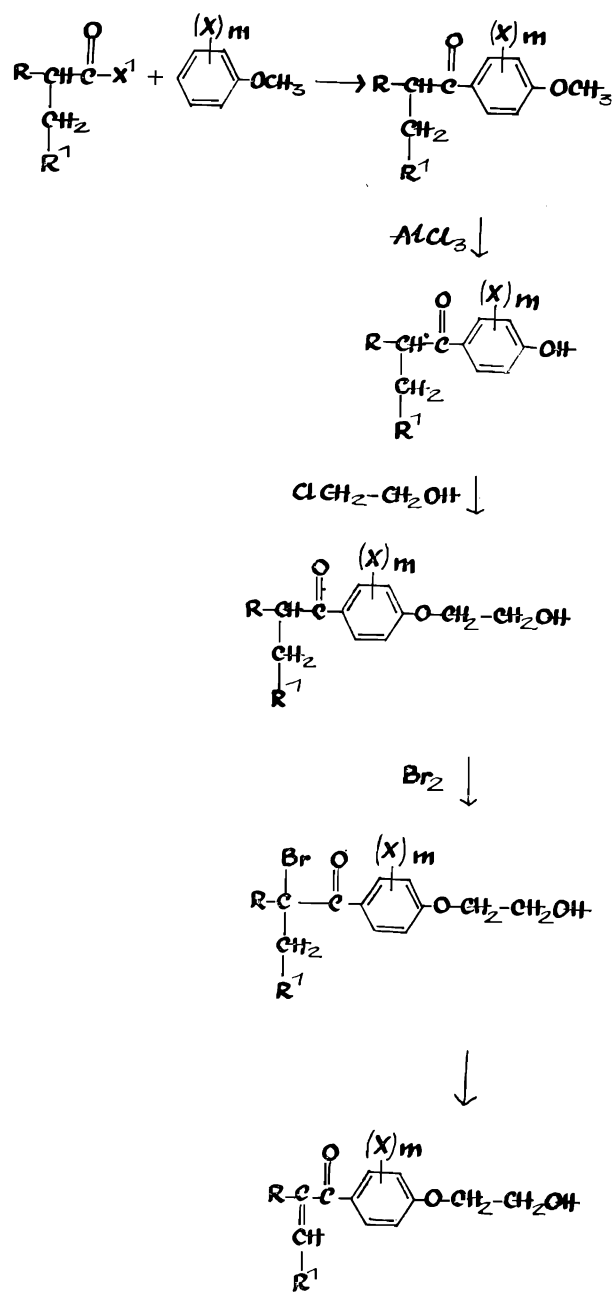
SCHEMAT 2



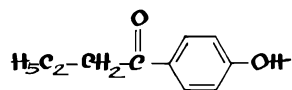
SCHEMAT 3



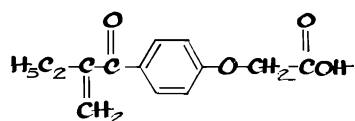
SCHEMAT 4



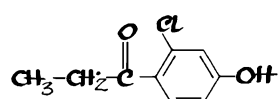
SCHEMAT 5



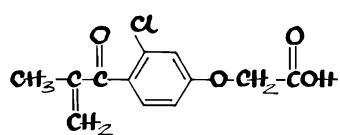
WZÓR 9



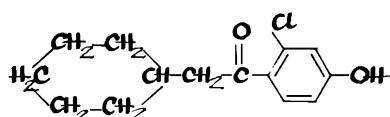
WZÓR 10



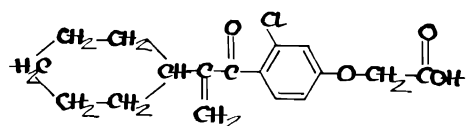
WZÓR 11



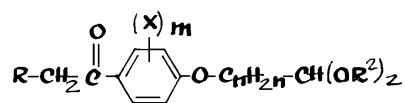
WZÓR 12



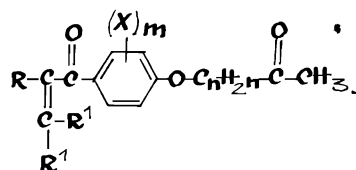
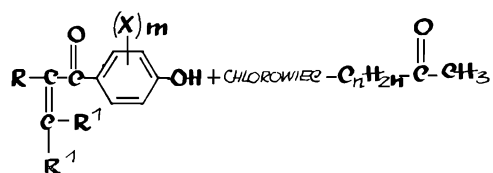
WZÓR 13



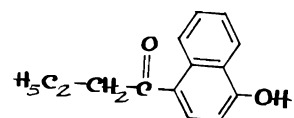
WZÓR 14



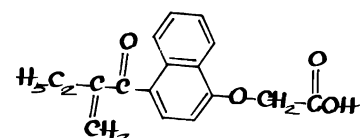
WZÓR 8



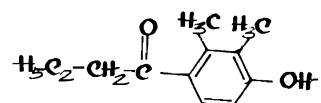
SCHEMAT 8



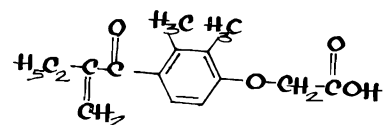
WZÓR 15



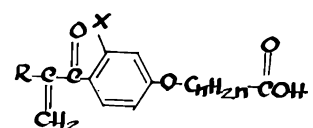
WZÓR 16



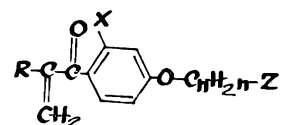
WZÓR 17



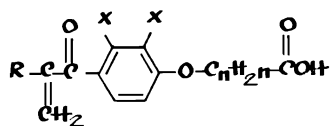
WZÓR 18



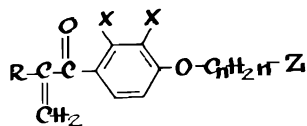
WZÓR 19



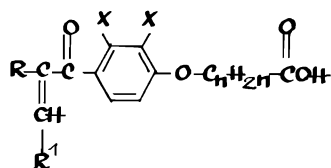
WZÓR 20



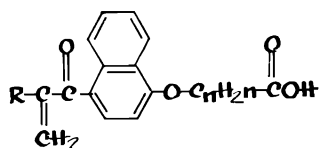
WZÓR 21



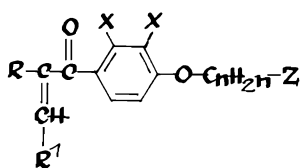
WZÓR 22



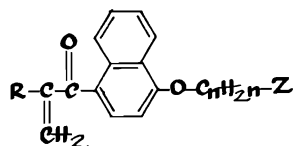
WZÓR 23



WZÓR 25



WZÓR 24



WZÓR 26