

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

55782

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 14/04

Zgłoszono: 12. II. 1965 (P 107 426)

Pierwszeństwo: 14. II. 1964 Szwajcaria

MKP C 07 c ^{129/42}
43/20

Opublikowano: 30. XI. 1968

UKD

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych eterów dwufenylowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych eterów dwufenylowych o wartościowych właściwościach biologicznych.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że podstawione etery dwufenylowe o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza 1 lub 2, przy czym gdy n = 1 Z oznacza resztę alkanoilową ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, resztę alkenoilową, alkilobenzoilową, benzoilową, alkilokarbamoilową, alkoksycarbonylową lub resztę alkilosulfonylową ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, lub gdy n = 2, Z oznacza resztę acylową kwasu karboksylowego lub dwukarboksylowego, Hal oznacza atom chlorowca, p oznacza liczbę całkowitą od 1 do 5, przy czym gdy p oznacza liczbę 2—5 atomy chlorowca mogą być takie same lub różne, a pierścienie benzenowe A i B mogą zawierać prócz tego grupy alkilowe ewentualnie podstawione chlorowcem, niższe grupy alkoksylowe, grupę allilową, cyjanową lub acetylową, posiadają szczególne właściwości zwalczania mikrobów, a jednocześnie są mało toksyczne.

W związkach o wzorze ogólnym 1 jako chlorowiec występuje fluor, brom, jod, a zwłaszcza chlor. Jako niższe grupy alkilowe i alkoksylowe występuje w pierścieniu benzenowym zwłaszcza grupa metylowa ewentualnie grupa metoksyłowa, a jako niższe grupy alkilowe chlorowcowane występuje szczególnie grupa trójfluorometylowa. Z oznacza na przykład resztę alkanoilową o 1—18

2

atomach węgla, taką jak reszta acetylowa, propionylowa, heksanoilowa, dodekanoilowa lub oktadekanoilowa, resztę alkenoilową o 3—18 atomach węgla, taką jak reszta akrylilowa, krotonyłowa, 5 ω -undecenoilowa lub oleilowa, resztę benzoilową, resztę alkilobenzoilową o jednej lub kilku grupach alkilowych o 1—3 atomach węgla, taką jak reszta p-toluilowa, resztę alkilokarbamoilową lub resztę dwualkilokarbamoilową w których reszty 10 alkilowe wykazują 1—3 atomów węgla, jak reszta metylokarbamoilowa, dwumetylokarbamoilowa lub dwu-n-propylokarbamoilowa, resztę alkoksycarbonylową o 2—19 atomach węgla, taką jak reszta etoksykarbonylowa lub decyloksykarbonylowa, 15 resztę alkilosulfonylową o 1—4 atomach węgla, taką jak reszta metylosulfonylowa lub reszta butylosulfonylowa, resztę chloroalkilosulfonylową lub resztę bromoalkilosulfonylową o 1—4 atomach węgla, jak reszta chlorometylosulfonylowa, resztę 20 chloroalkanoilową lub resztę bromoalkanoilową o 2—5 atomach węgla, jak reszta chloroacetylowa. W celu wytworzenia związków o wzorze ogólnym 1 wprowadza się w reakcję o-fenoksyfenol o wzorze ogólnym 2, w którym Hal, p i pierścienie A i B mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1, ze zdolną do reakcji pochodną kwasu o wzorze ogólnym 3, w którym Z i n mają wyżej podane znaczenie.

W przypadku stosowania jako pochodnej związku 30 o wzorze 3, halogenku kwasowego lub bez-

wodnika kwasowego, związek ten wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 2, w razie potrzeby w obecności środka wiążącego kwas lub z solą związku o wzorze 2, zwłaszcza solą metalu alkalicznego w obecności lub bez obojętnego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika. Jako inne związki wprowadzające resztę Z można na przykład stosować wolne kwasy w obecności wiążących wodę środków kondensujących oraz na przykład związki reagujące z jednocześnie następującym przegrupowaniem takie jak keteny, izocyjaniany i izotiocyaniany, na przykład keten, izocyjanian metylu, tioizocyjanian metylu, korzystnie w obojętnych organicznych rozpuszczalnikach.

Jak już wyżej wspomniano, w przypadku gdy we wzorze ogólnym $1n = 2Z$ może oznaczać prócz reszty acetylowej kwasu karboksylowego, również reszty acylowe kwasów dwukarboksylowych na przykład alifatycznych α, ω -dwukarboksylowych kwasów o 1—13 atomach węgla, takich jak kwas szczawiowy, malonowy, kwas bursztynowy, kwas glutarowy, kwas adypinowy, kwas, pimelinowy, kwas sebacynowy, kwas dodekanodwukarboksylowy lub kwas brasyłowy (kwas trójdekano-dwukarboksylowy) lub alifatycznego nienasyconego kwasu α, ω -dwukarboksylowego o 4—12 atomach węgla, takiego jak kwas fumarowy.

W celu wytwarzania tego typu związków wprowadza się w reakcję w sposób opisany poprzednio związek wprowadzający resztę Z z podwójną molową ilością podstawionego o-fenoksyfenolu o wzorze ogólnym 2.

Związki o wzorze ogólnym 2 wytwarza się w następujący sposób: podstawiony eter o-alkoksydwufenylowy, zwłaszcza eter o-metoksydwufenylowy odalkilowuje się przez traktowanie chlorkiem glinu we wrzącym benzenie lub przez ogrzewanie z kwasem bromowodorowym lub z mieszaniną kwasu bromowodorowego i kwasu octowego. Stosowany jako produkt wyjściowy eter o-alkoksydwufenylowy otrzymuje się przez reakcję soli metalu alkalicznego odpowiednio podstawionego gwajakolu lub innego o-alkoksyfenolu z 2-chlorowco-1-nitrobenzenem lub 4-chlorowco-1-nitrobenzenem mogącym zawierać dalsze podstawniki podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1. Otrzymane podstawione etery 2-alkoksy-2'-nitrodwufenylowy lub 2-alkoksy-4'-nitrodwufenylowy w znany sposób przeprowadza się przez redukcję w odpowiednie związki aminowe. W tych ostatnich grupę aminową za pomocą reakcji Sandmayera zastępuje się chlorowcem lub grupą cyjanową lub związki aminowe przeprowadza się w ich siarczany dwuazoniowe i te ostatnie traktuje etanolem w obecności sproszkowanej miedzi w temperaturze pokojowej lub podczas ogrzewania, przy czym na miejsce grupy dwuazoniowej wchodzi atom wodoru. Otrzymany w obu przypadkach produkt reakcji odalkilowuje się do związku wyjściowego o wzorze ogólnym 2, na przykład za pomocą chlorku glinu we wrzącym benzenie. Można również wyżej wymienione związki aminowe najpierw odalkilować, zwłaszcza za

5 pomocą stężonego kwasu bromowodorowego, a następnie grupę aminową zastąpić wodorem. Przy wytwarzaniu związków wyjściowych o wzorze ogólnym 2, które w pierścieniu B są podstawione grupą acetylową, może ona zamiast grupy nitrowej służyć do aktywowania znajdującego się w położeniu p- lub o- atomu chlorowca, to znaczy można na przykład wprowadzić w reakcję p-chloroacetofenon z solą sodową 4-chlorogwajakolu i produkt reakcji w znany sposób odalkilować.

10 Inny sposób wytwarzania niektórych związków wyjściowych o wzorze ogólnym 2 polega na chlorowcowaniu eteru o-hydroksydwufenylowego, przy czym jako czynnik chlorowcujący korzystnie 15 stosuje się chlor, brom lub chlorek siarczyny.

Podstawiony chlorowcem eter o-hydroksydwufenylowy o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się przez kondensację kwasu 2-chlorobenzoowego, który może posiadać dalszy atom chlorowca, takiego 20 zwłaszcza jak kwas 2,5-dwuchlorobenzoowy z chlorowcowanym o-alkoksyfenolem i następnie odkarboksylowanie i odalkilowanie produktu kondensacji.

Wreszcie związki wyjściowe o wzorze ogólnym 25 z grupą alilową jako podstawnikiem w 3- lub 5-polożeniu pierścienia A otrzymuje się przez ogrzewanie podstawionego chlorowcem eteru 2-alilooksydwufenylowego aż do nastąpienia przegrupowania.

30 Wytwarzane sposobem według wynalazku podstawione etery dwufenylowe stanowią na ogół bezbarwne lub zabarwione lekko żółte ciała stałe lub ciecze, które można oczyszczać albo przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem albo przez przekrystalizowanie. Oznaczają się one niską 35 toksycznością wobec ciepłokrwistych i nie powodują podrażnienia skóry w stężeniach, które brane są pod uwagę. Dalszą korzystną właściwością stosowanych w sposobie według wynalazku eterów 40 chlorowco-o-hydroksydwufenylowych jest ich bezbarwność lub bardzo słabe zabarwienie. Ta właściwość otwiera im wiele dziedzin zastosowania, niedostępnych dla znanych mocno zabarwionych związków. Otrzymywane sposobem według 45 wynalazku estry o wzorze ogólnym 1 są w wodzie trudno rozpuszczalne, praktycznie rozpuszczają się we wszystkich organicznych rozpuszczalnikach.

50 Możliwości stosowania wytwarzanych sposobem według wynalazku eterów o wzorze ogólnym 1 do zwalczania mikroorganizmów zwłaszcza bakterii i grzybów oraz do ochrony materiałów i wyrobów organicznych przed mikroorganizmami są niezwykle wielostronne.

55 Można je wprowadzać bezpośrednio do materiałów, które mają być chronione przed mikroorganizmami, na przykład do materiałów na bazie żywicy syntetycznych, takich jak poliamidy i chlorek poliwinylu, do kąpiei służącej do obróbki papieru, do środków zagęszczających farby drukarskie, otrzymywanych ze skrobi lub pochodnych celulozy, do lakierów i farb powłokowych, zawierających na przykład kazeinę, do celulozy, do masy 60 przedzalnicznej wiskozowej, do papieru, do zwie-

rzeczych klejów lub olejów, do szlichty na bazie alkoholu poliwinylowego, do artykułów kosmetycznych, takich jak mydła, na przykład do mydeł do rąk lub mydeł toaletowych, do past i pudrów. Następnie można je dodawać do mieszanek nieorganicznych lub organicznych pigmentów, stosowanych do celów malarskich, do zmiękczaczy itd.

We wszystkich tych postaciach odpowiednich do stosowania do celów technicznych, kosmetycznych, higienicznych lub w dziedzinie medycyny, podstawione etery dwufenylowe o wzorze ogólnym 1 mogą występować jako jedyne substancje czynne lub w połączeniu z innymi znanymi środkami o działaniu przeciw mikrobom, zwłaszcza o działaniu przeciwbakteryjnym i/albo przeciwgrzybiczym, w celu rozszerzenia zakresu działania. W związku z tym można je łączyć na przykład z chlorowcowanymi alkiloamidami kwasu salicylowego i alkiloanilidami kwasu salicylowego, z chlorowcowanym dwufenylomocznikiem, z chlorowcowanym benzoksazolem lub benzoksazonem, z polichlorohydroksydwufenylometanem, z siarczkiem chlorowcodwuhydroksydwufenylu, z 2-iminoimidazolidyną lub tetrahydropirymidyną lub bakteriobójczymi związkami czwartorzędowymi lub z niektórymi pochodnymi kwasu dwutiokarbaminowego, takimi jak dwusiarczek tetrametylotiuramu. Jako nośniki można stosować substancje o korzystnych właściwościach farmakologicznych, takie jak na przykład siarka, która może stanowić podstawę pudru lub stearynian cynku — jako składnik podstawy do maści.

W następujących przykładach wyjaśnione jest bliżej wytwarzanie eterów o wzorze ogólnym 1 (przykłady I—V) oraz substancji wyjściowych o wzorze 2 (przykłady VI—XVII).

Przykłady w żadnym razie nie ograniczają zakresu wynalazku. Temperatury są podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 127 g eteru 2-hydroksy-4,4'-dwuchlorodwufenylowego miesza się z 60 g bezwodnika octowego, dodaje 2 krople pirydyny i mieszaninę ogrzewa 10 godzin pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Nadmiar bezwodnika octo-

wego i uwolniony kwas octowy oddestylowuje się w próżni (12 mm Hg) i pozostałość frakcjonuje w wysokiej próżni. Frakcja przechodząca przy ciśnieniu 0,08 mm Hg w temperaturze 156—160° składa się z czystego eteru 2-acetoksy-4,4'-dwuchlorodwufenylowego.

W analogiczny sposób można wymienione w przykładach VI—XVII podstawione etery 2-hydroksydwufenylowe przeprowadzić w estry kwasu octowego, to znaczy w odpowiednio podstawione etery 2-acetoksydwufenylowe, takie jak na przykład eter 2-acetoksy-2',4,4'-trójchlorodwufenylowy, o temperaturze wrzenia 175—177° (0,05 mm Hg i eter 2-acetoksy-4,4'-dwubromodwufenylowy, o temperaturze wrzenia 168—172°) 0,06 mm Hg.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje się stosując równocząsteczkowe ilości bezwodnika kwasu propionowego ewentualnie bezwodnika kwasu krotonowego, eter 2-propionylksy-4,4'-dwuchlorodwufenylowy ewentualnie eter 2-krotonylksy-4,4'-dwuchlorodwufenylowy, o temperaturze wrzenia 166—168° (0,16 mm Hg oraz eter 2-propionylksy-2,4,4'-trójchlorodwufenylowy, o temperaturze wrzenia 162—165°) 0,03 mm Hg.

Przykład III. 58 g eteru 2-hydroksy-4,2',4'-trójchlorodwufenylowego miesza się z 31 g chloroku benzoilu, dodaje 2 krople pirydyny i 10 ml chlorobenzenu i mieszaninę ogrzewa 10 godzin do temperatury 150—160°. Następnie oddestylowuje się chlorobenzen i pozostałość frakcjonuje w wysokiej próżni. Frakcja przechodząca przy 0,05 mm Hg w temperaturze 211—216°, składa się z czystego eteru 2-benzoyloksy-4,2',4'-trójchlorodwufenylowego. Analogicznie otrzymuje się przez reakcję wymienionych w kolumnie 1 w niżej podanej tablicy 1 chlorków kwasowych z eterami 2-hydroksyfenylowymi, o podanych w kolumnie 2 dodatkowych podstawnikach w ilościach stechiometrycznych, odpowiednio podstawione etery 2-acyloksydwufenylowe. Dane fizyczne podane są w 3 kolumnie.

Przykład IV. 28 g soli sodowej eteru 2-hydroksy-4,4'-dwuchlorodwufenylowego (otrzymanej

Tablica 1

1	2	3
chlorek p-chlorobenzoilu chlorek N-metylokarbamoilu chlorek N,N-dwumetylokarbamoilu chlorek N,N-dwumetylokarbamoilu	4-chloro- 4-chloro-4'-fluoro- 4-bromo 4,4'-dwuchloro-	Temperatura wrzenia 194—197°/0,09 mm Hg
chlorek N-metylo-N-etylokarbamoilu	4,2'-dwuchloro-	
chlorek N,N-dwupropylokarbamoilu	4,4'-dwuchloro- -3-metylo-	
ester etylowy kwasu chloromrówkowego	4,4'-dwuchloro-	
ester etylowy kwasu chloromrówkowego	2',4,4'-trójchloro-	Temperatura wrzenia 174—178°/0,09 mm Hg

1	2	3
chlorek chloroacetylu	4,4'-dwuchloro- -2-cyano-	
chlorek chloroacetylu	2',4,4'-trójchloro-	Temperatura wrzenia 188—194°/0,1 mm Hg
chlorek heksanoilu	4,4'-dwubromo-	
chlorek oktanoilu	1,4'-dwuchloro-	Temperatura wrzenia 189—197°/0,08 mm Hg
chlorek dodekanoilu	4-bromo-4'-chloro-	
chlorek dodekanoilu	4,4'-dwuchloro-	Temperatura wrzenia 212—218°/0,075 mm Hg
chlorek oktadekanoilu	4,4'-dwuchloro-	Temperatura wrzenia 246—257°/0,09 mm Hg
chlorek p-metylobenzoilu (chlorek p-toluoilu)	4-chloro-4'-bromo-	
ester decylowy kwasu chloromrówkowego	4-chloro-	
chlorek chloracetylu	4,4'-dwuchloro-	Temperatura wrzenia 162—167°/0,1 mm Hg
chlorek N-metylokarbamoiłu	4,5,4'-trójchloro-	Temperatura topnienia 122—124° Temperatura wrzenia 200—205°/0,015 mm Hg
chlorek benzoilu	4,4'-dwuchloro-	Temperatura wrzenia 211 — 216°/0,05 mm Hg
chlorek benzoilu	2',4,4'-trójchloro-	Temperatura wrzenia 220—225°/0,1 mm Hg
chlorek p-chlorobenzoilu	4,4'-dwuchloro-	Temperatura wrzenia 182—194°/0,3 mm Hg
chlorek dwuchloroacetylu	2',4,4'-trójchloro-	Temperatura wrzenia 189—195°/0,09 mm Hg
chlorek trójchloroacetylu	2',4,4'-trójchloro-	Temperatura wrzenia 161—166°/0,05 mm Hg
chlorek piwaloilu	4,4'-dwuchloro-	Temperatura wrzenia 171—177°/0,06 mm Hg
chlorek piwaloilu	2',4,4'-trójchloro-	

przez reakcję związku hydroksylowego z metanolanem sodowym w znany sposób) w 100 ml absolutnego benzenu zadaje się kroplami roztworu 13 g chlorku metylosulfonylu w 25 ml absolutnego benzenu. Otrzymaną mieszaninę miesza się w temperaturze 20—25° w ciągu 5 godzin. Następnie odsąca się wytrącony chlorek sodowy, benzen oddestylowuje i pozostałość przekryształizowuje z ligroiny. Otrzymuje się 20,5 g eteru 2-metylosulfonyloksy-4,4'-dwuchlorodwufenylo-

wego, o temperaturze topnienia 113,5—115°. Stosuje się w tym przykładzie zamiast powyższej soli sodowej stechiometryczne ilości soli sodowej eteru 2-hydroksydwufenyloвого, którego dodatkowe podstawniki podane są w kolumnie 2

w tablicy 2 i sól tę wprowadza się w reakcję zamiast z chlorkiem metylosulfonylu z chlorkiem kwasowym wymienionym w kolumnie 1 tej tablicy w ilościach stechiometrycznych i otrzymuje 5 odpowiednio podstawiony eter 2-acyloksydwufenylo-

nyłowy. Analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie IV można acylować dalsze, wymienione w przykładach VI—XVII, związki wyjściowe.

10 Przykład V. Roztwór 15,3 g chlorku fumaru w 50 ml absolutnego benzenu w temperaturze 10—15° podczas dokładnego mieszania wkrapla się do roztworu 63 g soli sodowej eteru 2-hydroksy-4,4'-dwuchlorodwufenyloвого w 200 ml absolutnego benzenu. Po 3 godzinach pozostawie-

T a b l i c a 2

1	2	3
chlorek chlorometylosulfonylu	4-chloro-4'-jodo-	
chlorek akrylu	4,2'-dwuchloro-	
chlorek acetylu	4,2',4'-trójchloro-	Temperatura wrzenia 175—177°/0,05 mm Hg
chlorek ω-undeconoilu	2',4'-dwuchloro-	
chlorek oleilu	4-chloro-	
chlorek butylosulfonylu	4,4'-dwuchloro-	
chlorek chlorometylo-sulfonylu	4,4'-dwuchloro-	Temperatura wrzenia 186—191°/0,1 mm Hg

nia w tej samej temperaturze odsąca się wytrącony chlorek sodowy i przesącz odparowuje się w próżni w celu usunięcia benzenu. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny benzenu i eteru naftowego. Otrzymuje się czysty eter 2,2-fumaryloksy-bis-/4,4'-dwuchlorodwufenylowy (= ester bis-[2-(4'-chlorofenoksy)-5-chlorofenylowy] kwasu fumarowego), który topnieje w temperaturze 147—148°.

Stosując zamiast chlorku fumarylu stechiometryczną ilość innego, wymienionego w kolumnie 1 w tablicy 3 chlorku acylu i wprowadzając w reakcję zamiast z solą sodową eteru 2-hydroksy-4,4'-dwuchlorodwufenylowego z stechiometryczną ilością soli sodowej eteru 2-hydroksydwufenylowego, o podstawnikach podanych w kolumnie 2, otrzymuje się odpowiednio podstawiony eter 2,2-alkanodwuoksy-bis-dwufenylowy (= podstawiony ester bis-(fenoksyfenylowy) kwasu dwukarboksylowego).

Tablica 3

1	2
chlorek oksalilu	4,4'-dwubromo-
chlorek malonylu	4,4'-dwuchloro-3'-metylu
chlorek sukcylnu	4,2',4'-trójchloro-
chlorek glutarylu	4-bromo-4'-chloro-
chlorek adypilu	4-chloro-4'-bromo
chlorek pimelilu	4-bromo-
chlorek sebacylu	4-chloro-
chlorek dodekandioilu	4,4'-dwuchloro-

Przykład VI. a) 100 g p-dwuchlorobenzenu dodaje się w ciągu 15 minut do 500 g kwasu azotowego (gęstość 1,5). Po dalszych 15 minutach wlewa się mieszaninę reakcyjną do dużej ilości zimnej wody i wytrącony osad po odsączeniu suszy się na powietrzu. Następnie stały produkt wprowadza się do roztworu otrzymanego przez dodanie 88 g p-chlorofenolu do 37 g wodorotlenku potasu i ogrzewanie przezroczystego stopu z dodatkiem 1—2 ml wody. Mieszaninę ogrzewa się w łaźni o temperaturze 160—170° w ciągu 2 godzin, po czym oziębia i wytrząsa z rozcieńczonym roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego, aż wydzielony produkt stanie się krystalicznym (162 g). Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymany eter 2-nitro-4,4'-dwuchlorodwufenylowy jest dostatecznie czysty. Eter ten redukuje się w temperaturze 100° za pomocą wiórków żelazowych i nadmiaru wody w obecności małej ilości kwasu octowego. Otrzymany z wydajnością 90% teorii surowy eter 2-amino-4,4'-dwuchlorodwufenylowy krystalizuje z lekkiej benzyny (o temperaturze wrzenia 8—100°) w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 67° (Groves i inni, I. Chem. Soc. (1929) str. 519).

b) 200 g kwasu nitrozylosiarkowego 100% rozpuszcza się w 1560 g stężonego kwasu siarkowego i wprowadza do 301 g eteru 2-amino-4,4'-dwuchlorodwufenylowego podczas energicznego mieszania w temperaturze 40 — 45° w ciągu około 2 godzin. Mieszaninę miesza się jeszcze 3 godziny w temperaturze pokojowej, następnie dodaje podczas ozię-

biania wodą lodową 450 ml wody, przy czym temperatura podnosi się do 70°. Po dodaniu 800 ml o-dwuchlorobenzenu ogrzewa się w łaźni olejowej o temperaturze 200° do temperatury wrzenia tak długo, aż stwierdzi się nieobecność związku dwuazowego (końcowa temperatura wewnętrzna 165°). Następnie oddziela się jeszcze gorącą górną warstwę organiczną, zadaje 1000 ml wody i 125 ml 30% ługu sodowego i o-dwuchlorobenzen oddestylowuje z parą wodną. Wodna pozostałość z destylacji z parą wodną zawiera rozpuszczony eter 2-hydroksy-4,4'-dwuchlorodwufenylowy w postaci soli sodowej oraz utworzony jednocześnie jako produkt uboczny 3,6-dwuchlorodwubenzofuran w postaci osadu, który po oziębieniu odsąca się i prze-mywa. Przesącze wlewa się do 150 ml stężonego kwasu solnego i utworzony osad po zestaleniu się odsąca, prze-mywa do reakcji obojętnej i suszy. Otrzymany surowy eter 2-hydroksy-4,4'-dwuchlorodwufenylowy w celu oczyszczania poddaje się destylacji w próżni i destylat przekrystalizowuje z eteru naftowego. Temperatura wrzenia 201—206° /13—13 mm Hg, temperatura topnienia 78—79° (białe kryształy).

c) Analogicznie do sposobu opisanego pod a) bez nitrowania i b) z przykładu VI otrzymuje się wychodząc ze stechiometrycznych ilości 1-chloro- lub 1-bromo-2-nitrobenzenu, dalej podstawiony w sposób podany w kolumnie 1 niżej przytoczonej tablicy 4 i z fenolu podstawionego podstawnikami podanymi w kolumnie 2 tej tablicy, eter 2-hydroksydwufenylowy o wzorze ogólnym 2, którego pierścień A jest podstawiony podstawnikami wymienionymi w kolumnie 2. W kolumnie 3 podane są dane fizyczne.

Przykład VII. a) Do stopu z 317 g 2-metoksy-4-chlorofenolu (4-chlorogwajakolu) i 384 g 2,5-dwuchloro-1-nitrobenzenu podczas starannego mieszania wkrapla się w temperaturze 115—120° w ciągu około 4 godzin 223 g 50,3% ługu potasowego. Za pomocą chłodnicy destylacyjnej oddestylowuje się wodę i małą ilość substancji organicznej. Następnie utrzymuje się temperaturę 145—150° w ciągu 12 godzin. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do mieszaniny 3000 ml wody i 140 ml 30% ługu sodowego, produkt reakcji ekstrahuje eterem, roztwór eterowy prze-mywa do odczynu obojętnego i odparowuje, na końcu w próżni. Pozostający w postaci oleju surowy eter 2-metoksy-2'-nitro-4,4'-dwuchlorodwufenylowy przerabia się dalej.

b) 400 g sproszkowanego żelaza ogrzewa się z 1000 ml wody i 20 ml 80% kwasu octowego do wrzenia podczas starannego mieszania, w ciągu 15 minut. Następnie wprowadza się z ogrzanego wkraplacza surowy eter 2-metoksy-2'-nitro-4,4'-dwuchlorodwufenylowy w ciągu około 4 godzin i zakończy redukcję przez 12 godzinne ogrzewanie do wrzenia mieszaniny reakcyjnej po czym alkali-zuje się węglanem sodowym wobec fenoloftaleiny i po dodaniu 1000 ml chlorobenzenu ogrzewa po-nownie do wrzenia. Gorącą mieszaninę przesącza się przez więgiel kostny w celu oddzielania szlamu żelazowego, przesącz zakwasza kwasem solnym

Tablica 4

1	2	3
Dodatkowe podstawniki 1-chloro-2-nitro-benzenu (ewentualnie 1-bromo-2-nitro-benzenu) odpowiadające podstawnikom w pierścieniu B w produkcie reakcji (oprócz grupy 2-hydroksylowej)	Podstawniki fenolu, odpowiadające podstawnikom w pierścieniu B	
—	4'-chloro-	Temperatura topnienia 86—88°
—	2'-4'-dwuchloro-	Temperatura wrzenia 192—196° przy 12—13 mm Hg
—	2',4',5'-trójchloro-	Temperatura wrzenia 140—145°/0,05 mm Hg
4-chloro-	—	Temperatura topnienia 74—75°
"	4'-bromo-	Temperatura topnienia 79—80°
"	4'-fluoro-	Temperatura topnienia 77—80°
"	2'-chloro-	Temperatura topnienia 61—62°
"	3'-4'-dwuchloro-	Temperatura topnienia 103—104°
"	2'-4'-dwuchloro-	Temperatura topnienia 60—61°
"	2',4',5'-trójchloro-	Temperatura topnienia 147—148°
"	3'-metylo-4'-chloro-	Temperatura topnienia 118—119°
4-bromo- (z 1,4-dwubromo-...)	4'-chloro-	Temperatura topnienia 83—85°
4-bromo- (z 1,4-dwubromo-...)	4'-bromo-	Temperatura wrzenia 214—215° przy 13 mm Hg
4-chloro-	4'-metoksy-	Temperatura topnienia 53—54°
4-chloro-	3'-trójfluoro-metylo-4'-	Temperatura wrzenia 206—211°/13 mm Hg
4-chloro-5-metylo-	4'-chloro-	Temperatura topnienia 63—65°
4-chloro-3,5-dwumetylo-	4'-chloro-	Temperatura topnienia 93—94°
"	2',4'-dwuchloro-	Temperatura topnienia 81—82°
6-chloro-	2',4'-dwuchloro-	Temperatura wrzenia 219—222° przy 11 mm Hg
6-chloro-	4'-chloro-	Temperatura wrzenia 202—203°/12 mm Hg
—	3',4'-dwuchloro-	Temperatura topnienia 80—81°
—	2',4'-dwufluoro-	
—	2',4'-dwubromo-	
4-bromo- (z 1,4-dwubromo-...)	2',4'-dwuchloro-	Temperatura wrzenia 225—229°/12—13 mm Hg
4-bromo- (z 1,4-dwubromo-...)	2',4'-dwubromo-	Temperatura wrzenia 170—173°/0,06 mm Hg
4-chloro-	2',5'-dwumetylo-4-chloro-	
—	2',4'-dwumetylo-	
—	2'-izopropyl-4'-chloro-5'-metylo-	Temperatura wrzenia 211—216°/10 mm Hg
—	4'-etylo-	
4,6-dwuchloro-	3'-metylo-4'-chloro-	
6-chloro-	2',5'-dwumetylo-4'-chloro-	
—	2',4'-dwuchloro-5'-metylo- (Beilstein 6. II. str. 356)	
4,5-dwumetylo-	2',4',5'-trójchloro-	
4-metylo	2',4',5'-trójchloro-	
4-chloro-5-metylo	3'-metylo-4'-chloro-	

wobec kongo i chlorobenzen oddestylowuje z parą wodną. Pozostałość zobojętnia się ługiem sodowym i eter 2-metoksy-2'-amino-4,4'-dwuchlorodwufenylo-owy po zestaleniu odsącza, rozciera z wodą, znowu sączy, przemywa do odczynu obojętnego i suszy. Otrzymuje się surowy produkt o temperaturze topnienia 73—76°, który w następnym stadium reakcji stosuje się bez dalszego oczyszczania.

c) 426 g drobnozmielonego eteru 2-metoksy-2'-amino-4,4'-dwuchlorodwufenylo-owego dodaje się

do mieszaniny z 1500 ml kwasu bromowodorowego (48%) i 500 ml kwasu octowego i 48 godzin ogrzewa do wrzenia. Mieszaninę reakcyjną zobojętnia się po oziębieniu ługiem sodowym do momentu w którym papierek kongo zabarwia się jeszcze na fioletowo, po czym octanem sodowym ściśle zobojętnia wobec kongo. Następnie mieszaninę sączy się, ciasto na filtrze dobrze przemywa do odczynu obojętnego i dodaje 250 ml 30% ługu sodowego, rozpuszcza w 2000 ml wody, roztwór

c) 44 g produktu reakcji otrzymanego pod b) ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut z 60 g chlorku glinu w 200 ml benzenu. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do mieszaniny lodu i stężonego kwasu solnego, oddziela się fazę organiczną, skoro tylko zostanie zakończony rozkład związku kompleksowego glinu. Organiczną fazę wytrząsa się z mieszaniną 250 ml wody i 15 ml 30% ługu sodowego, otrzymany wodny alkaliczny roztwór zakwasza się kwasem solnym i wytrącaony eter 4,4'-dwuchloro-2'-cviانو-

Jeżeli dwuazuje się zamiast eteru 2-metoksy-4,2'-dwuchloro-4'-aminodwufenylowego sposobem według przykładu VII, wytworzony według a) i b) eter 2-metoksy-4,4'-dwuchloro-2'-aminodwufeny-

lowy w taki sam sposób i miesza utworzoną zawieszinę związku dwuazowego z 10 000 ml wrzącego alkoholu etylowego i 28 g sproszkowanej miedzi aż do momentu, w którym nie można już stwierdzić obecności związku dwuazowego (około 10 minut) to po przesączeniu i usunięciu nadmiaru alkoholu otrzymuje się eter 2-metoksy-4,4'-dwuchlorodwufenylowy, o temperaturze wrzenia 197—203°/12 mm Hg.

8) Do roztworu 187,5 g eteru 2-metoksy-4,2', 4'-trójchlorodwufenylowego w 800 ml benzenu dodaje się 243 g chlorku glinu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia, podczas mieszania w ciągu 30 minut. Po oziębieniu wlewa się ją do mieszaniny lodu z kwasem solnym, oddziela warstwę benzenową i wytrząsa z wodą i ługiem sodowym. Alkaliczną warstwę wodną oddziela się, resztę benzenu usuwa się przez przepuszczenie przez nią pary wodnej, sączy i zakwasza kwasem solnym. Wytrącony eter 2-hydroksy-4,2', 4'-trójchlorodwufenylowy jest początkowo o konsystencji smaru, jednak po pewnym czasie zestala się. Po zestaleniu odsącza się go, przemywa i suszy. Po przekrystalizowaniu z eteru naftowego topnieje w temperaturze 60—61°.

W analogiczny sposób otrzymuje się eter 2-hydroksy-4,4'-dwuchlorodwufenylowy, o temperaturze topnienia 78—79° (porównaj z przykładem VI) z wymienionego na końcu fragmentu c) związek metoksyłowy.

e) Stosuje się postępując tak jak pod a) zamiast 4-chloro-2-metoksyfenolu 4-bromo-2-metoksyfenol i przeprowadzając stadia procesu podane od a) do d) otrzymuje jako produkt końcowy eter 2-hydroksy-4-bromo-2', 4'-dwuchlorodwufenylowy, o temperaturze wrzenia 223—229° przy 12 mm Hg.

Przykład X. Postępuje się jak w przykładzie IX, stosując w stadium a), zamiast 4-chlorogwajakolu stechiometryczną ilość 4,5-dwuchlorogwajakolu. Jako produkt końcowy w stadium d) otrzymuje się eter 2-hydroksy-4,5,2',4'-tetrachlorodwufenylowy o temperaturze topnienia 89—90°.

Przykład XI. Postępuje jak w przykładzie VII, poprzez stadia a), b) i c) i stosując zamiast 2,5-dwuchloro-1-nitrobenzenu stechiometryczną ilość 4-chloro-1-nitrobenzenu otrzymuje się jako produkt końcowy w stadium c) eter 2-hydroksy-4'-chloro-4'-amino-dwuetyłowy.

d) 59 g drobno zmielonego eteru 2-hydroksy-4-chloro-4'-aminodwuetyłowego miesza się z 420 g 28,5% wodnego roztworu kwasu siarkowego, mieszaninę oziębia do temperatury 0—5° i w tej temperaturze dodaje 55 g 33% roztworu azotynu sodowego. Po 3 godzinach mieszania otrzymaną zawieszinę związku dwuazowego dodaje się do roztworu 68,5 g jodku potasu i 68,5 g jodu w 70 ml wody, mieszaninę ogrzewa się do temperatury 80° i ciemną masę zadaje 15% wodnym roztworem kwaśnego siarczynu sodu, aż do momentu, w którym nie staje się jaśniejszą. Po oziębieniu zestaloną część mieszaniny reakcyjnej oddziela się przez odsączenie, pozostałość na filtrze rozpuszcza się w eterze, roztwór eterowy wytrząsa z 15% wodnym roztworem kwaśnego siarczynu

nu sodu, przemywa wodą do odczynu obojętnego i odparowuje w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się z ligroiny z zastosowaniem węgla aktywnego. Otrzymany czysty eter 2-hydroksy-4'-chloro-4'-jodo-dwufenylowy topnieje w temperaturze 86—88°.

Przykład XII. Postępuje jak w przykładzie XI, lecz stosując stechiometryczną ilość 3,4-dwuchloro-1-nitrobenzenu zamiast 4-chloro-1-nitrobenzenu otrzymuje się w analogiczny sposób eter 2-hydroksy-2',4-dwuchloro-4'-jodo-dwufenylowy.

Przykład XIII. Postępuje jak w przykładzie VII, lecz stosując zamiast 4-chlorogwajakolu stechiometryczną ilość 4,5-dwuchlorogwajakolu, otrzymuje się po przeprowadzeniu reakcji poprzez stadium a), b), c) i d) jako produkt końcowy eter 2-hydroksy-4,5,4'-trójchlorodwufenylowy, o temperaturze topnienia 96—97°.

Przykład XIV. 37,2 g eteru 2-hydroksydwufenylowego rozpuszcza się w 150 ml absolutnego chlorobenzenu i wkrapla w temperaturze 45° podczas mieszania 28 g chlorku siarczyny. Następnie w ciągu 6 godzin temperaturę otrzymanej mieszaniny stopniowo podnosi się do 130° i na tym poziomie utrzymuje się ją przez 1 godzinę, po czym oddestylowuje się chlorobenzen i pozostałość frakcjonuje w próżni. Frakcja przechodząca w temperaturze 174—179°/12 mm Hg składa się z czystego eteru 2-hydroksy-5-chlorodwufenylo-

wego. Przykład XV. Do roztworu 100 g eteru 2-metoksydwufenylowego w 500 ml lodowatego kwasu octowego wprowadza się podczas mieszania 74 g chloru gazowego, przy czym temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymuje się w 50°. Następnie oddestylowuje się kwas octowy, a pozostały eter 2-metoksy-5,4'-dwuchlorodwufenylowy destyluje dwukrotnie w próżni, przy czym frakcja przechodząca w temperaturze 144—147° składa się z czystego produktu który przeprowadza się w sposób opisany w przykładzie IX pod d) w eter 2-hydroksy-5,4'-dwuchlorodwufenylowy, który oczyszcza się przez przekrystalizowanie z eteru naftowego. Temperatura topnienia 78—79°.

Przykład XVI. Do mieszaniny 155 g 4-chloroacetofenonu i 159 g 2-metoksy-4-chlorofenolu (4-chlorogwajakolu), umieszczonej w trójszyjnej kolbie, zaopatrzonej w miesządko, wkraplacz, termometr i chłodnicę destylacyjną, wkrapla się w temperaturze 120°, podczas mieszania 113 g 50% wodnego roztworu wodorotlenku potasowego. Po oddestylowaniu wody i niewielkiej ilości substancji organicznej, temperaturę podnosi się do 150° i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 24 godzin. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do mieszaniny z 1000 ml wody i 100 ml 30% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i utworzoną mieszaninę ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość frakcjonuje się w wysokiej próżni. Frakcję przechodzącą w temperaturze 172—180°/0,07 mm Hg stanowi czysty eter 2-me-

toksy-4-chloro-4'-acetyldwufenyłowy. Związek ten w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IX pod d) przeprowadza się w eter 2-hydroksy-4-chloro-4'-acetyldwufenyłowy, który po przekrystalizowaniu z ligroiny topnieje w temperaturze 114—115°.

Przykład XVII. a) 22 g wodorotlenku sodowego rozpuszcza się w 30 ml wody, zadaje 250 ml etanolu i podczas mieszania dodaje 127,5 g eteru 2-hydroksy-4,4'-dwuchlorodwufenyłowego i 67 g bromku allilu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 18 godzin, pod chłodnicą zwrotną, po czym wylewa do wody. Wydzielony eter 2-alliloksy-4,4'-dwuchlorodwufenyłowy po krótkim czasie zestala się, zestalony produkt odsącza i przekrystalizowuje z metanolu. Czysty produkt topnieje w temperaturze 67—69°.

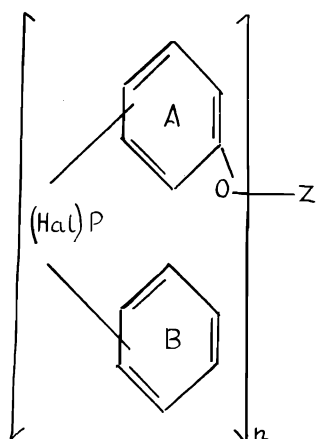
b) 118 g powyższego eteru allilowego ogrzewa się do temperatury 230°. Występuje reakcja egzotermiczna, w związku z tym temperatura masy reakcyjnej wzrasta do 248°. Po zakończeniu reakcji masę reakcyjną ogrzewa się jeszcze około 5 minut do temperatury 245—250°, pozostawia do oziębienia i ekstrahuje 5% wodnym roztworem wodorotlenku sodowego. Alkaliczny wodny ekstrakt zobojętnia się kwasem solnym, przy czym wytrąca się eter 2-hydroksy-3-allilo-4,4'-dwuchlorodwufenyłowy, który rozpuszcza się w eterze, roztwór eterowy przemywa aż do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje.

Pozostałość frakcjonuje się w wysokiej próżni. Frakcję przechodzącą w temperaturze 158—164°/0,1 mm Hg stanowi czysty eter 2-hydroksy-3-allilo-4,4'-dwuchlorodwufenyłowy.

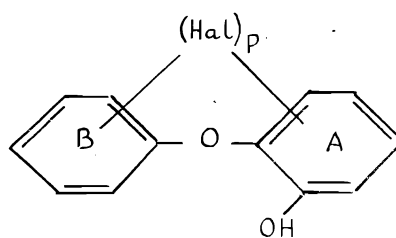
5

Zastrzeżenie patentowe

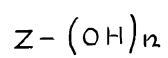
- 10 Sposób wytwarzania nowych podstawionych eterów dwufenyłowych o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza 1 lub 2, przy czym gdy n = 1, Z oznacza resztę alkanoilową ewentualnie podstawioną atomem chlorowca resztę alkenoilową, alkilobenzoilową, benzoilową, alkilokarbamoilową, alkoksycarbonyłową lub resztę alkilosulfonyłową ewentualnie podstawioną atomem chlorowca a gdy n = 2, Z oznacza resztę acylową kwasu karboksylowego lub dwukarboksylowego,
- 20 Hal oznacza atom chlorowca, p oznacza liczbę całkowitą od 1 do 5, przy czym gdy p oznacza 2 do 5, atomy chlorowca mogą być takie same lub różne, a pierścienie benzenowe A i B mogą zawierać prócz tego niższe grupy alkilowe ewentualnie podstawione chlorowcem, niższe grupy
- 25 alkoksylowe, allilową, cyjanową lub acetylową, **znamienny tym**, że o-fenoksyfenol o ogólnym wzorze 2, w którym Hal, p, A i B mają znaczenie wyżej podane poddaje się reakcji ze zdolną do
- 30 reakcji pochodną kwasu o ogólnym wzorze 3, w którym Z i n mają wyżej podane znaczenie.



wzór 1



wzór 2



wzór 3