



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 29.III.1967 (P 119 742)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 2 5. PAZDZ 1971

Kl. 12 q, 29/01

MKP C 07 c, 65/04

CZYTELNIA

UKD
Biblioteka Narodowa
Biblioteka Uniwersytecka
Biblioteka Państwowa

Właściciel patentu: Merck and Co. Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania związku dwufenylowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego związku dwufenylowego o ogólnym wzorze 1, w którym $F_{(1-5)}$ oznacza atomy fluoru podstawione w położeniach 1—5 pierścienia fenylnego, R oznacza atom wodoru, atom chloru, niższy rodnik alkilowy, taki jak metylowy, etylowy, butylowy, pentylowy itp. lub niższy rodnik alkoksyłowy, taki jak metoksyłowy, etoksyłowy, butoksyłowy itp., R_1 oznacza grupę hydroksylową, aminową, niższy rodnik alkoksyłowy, taki jak metoksyłowy, etoksyłowy, butoksyłowy, pentoksyłowy itp., niższy rodnik alkiloaminowy, taki jak metyloaminowy, propyloaminowy, pentyloaminowy itp., rodnik fenoksyłowy, podstawiony lub niepodstawiony lub ugrupowanie O—metal, w którym metal oznacza metal alkaliczny jak sód i potas lub metal ziem alkalicznych jak wapń, bar i magnez lub glin i żelazo, R_2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, taki jak metylowy, etylowy, butylowy, pentylowy itp., niższy rodnik alkanoilowy, taki jak acetylowy, propionylowy, butyrylowy itp., rodnik allilowy lub butenylowy, a R_3 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, ewentualnie w postaci nietoksycznych soli tego związku dwufenylowego, takich jak amonowe, aminowe, cholinowe, glukozaminowe, S-metylotioninowe, piperazynowe itp.

W korzystnych związkach dwufenylowych o wzorze 1, R_1 oznacza grupę hydroksylową, R_2 rodnik alkanoilowy, zwłaszcza rodnik acetylowy lub atom wodoru, R oznacza atom wodoru lub atom chloru,

2

F oznacza atom fluoru podstawiony w położeniu 4' pierścienia fenylnego, R_3 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik allilowy zwłaszcza metylowy podstawiony w położeniu 3 drugiego pierścienia fenylnego.

Typowymi związkami, wytworzonymi sposobem według wynalazku są:

kwask 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenylo)-benzoesowy
amid kwasu 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenylo)-benzoesowego

kwask 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenylo)-3-metylobenzoesowy

amid kwasu 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenylo)-3-metylobenzoesowego

kwask 2-acetoksy-5-(4'-fluorofenylo)-3-metylobenzoesowy

amid kwasu 2-acetoksy-5-(4'-fluorofenylo)-3-metylobenzoesowy

kwask 2-acetoksy-5-(4'-fluorofenylo)-benzoesowy

amid kwasu 2-acetoksy-5-(4'-fluorofenylo)-benzoesowego

2-acetoksy-5-(4'-fluorofenylo)-benzoesan sodu

2-hydroksy-5-(4'-fluorofenylo)-benzoesan sodu

kwask 2-hydroksy-5-(pentafluorofenylo)-benzoesowy

kwask 2-acetoksy-5-(pentafluorofenylo)-benzoesowy

Stwierdzono, że związki dwufenylowe o ogólnym wzorze 1, w którym F, R, R_1 , R_2 i R_3 mają podane wyżej znaczenie, ewentualnie w postaci nietoksycz-

ných soli otrzymuje się jeżeli fenylofenolan o wzorze 2, w którym A oznacza atom metalu alkalicznego, a R i R₃ mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji karbonizacji dwutlenkiem węgla w podwyższonej temperaturze i następnie zakwasza aż do otrzymania związku dwufenyloвого o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę hydroksylową, a R₂ oznacza atom wodoru, po czym otrzymany w reakcji karbonizacji związek dwufenyloвого lub jego odpowiedni halogenek kwasowy poddaje się ewentualnie estryfikacji alkoholem zawierającym rodnik R₁ aż do otrzymania związku dwufenyloвого o wzorze 1, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem grupy hydroksylowej i funkcyjnej grupy aminowej z amidu, albo otrzymany w reakcji karbonizacji związek dwufenyloвого lub otrzymany po reakcji estryfikacji ester tego związku dwufenyloвого lub halogenek kwasowy tego związku dwufenyloвого poddaje się ewentualnie reakcji amidowania aż do otrzymania związku dwufenyloвого o wzorze 1, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem grupy hydroksylowej i funkcyjnej grupy oksylowej z estru, albo otrzymany po reakcji karbonizacji związek dwufenyloвого poddaje się ewentualnie reakcji acylowania bezwodnikiem niższego kwasu alkanokarboksylowego aż do otrzymania związku dwufenyloвого o wzorze 1, w którym R₂ oznacza niższy rodnik alkanoilowy, albo otrzymany po reakcji karbonizacji związek dwufenyloвого poddaje się ewentualnie reakcji alkilacji niższym dwualkilosiarczanem lub niższym alkilotozylanem w obecności zasady i w przypadku gdy rodnik R₁ we wspomnianym związku dwufenylowym oznacza grupę hydroksylową to mieszaninę reakcyjną zobojętnia się, aż do otrzymania związku dwufenyloвого o wzorze 1, w którym R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy, albo otrzymany po reakcji karbonizacji związek dwufenyloвого, w którym R₁ stanowi grupę hydroksylową poddaje się ewentualnie reakcji neutralizacji aż do otrzymania nietoksycznej soli związku dwufenyloвого o wzorze 1, w którym R₁ oznacza ugrupowanie O—metal, przy czym jeśli jako fenylofenolan stosuje się 4-(4'-fluorofenylo)-fenol lub 2-metylo-4-(4'-fluorofenylo)-fenol, które poddaje się reakcji karbonizacji dwutlenkiem węgla pod ciśnieniem i w podwyższonej temperaturze w obecności węglanu metalu alkalicznego i następnie zakwasza, to otrzymuje się odpowiednio kwas 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenylo)-benzoesowy lub kwas 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenylo)-3-metylobenzoesowy i jeśli te otrzymane kwasy poddaje się reakcji acetylowania bezwodnikiem octowym w obecności katalizatora, to otrzymuje się odpowiednio kwas 2-acetoksy-5-(4'-fluorofenylo)-benzoesowy lub kwas 2-acetoksy-5-(4'-fluorofenylo)-3-metylobenzoesowy.

Stwierdzono, że powyżej opisane związki wykazują działanie przeciwwzapalne i skutecznie zapobiegają oraz hamują powstawanie obrzęku i ziarniny tkanki. Ponadto niektóre z tych związków wykazują w dużym stopniu korzystne działanie przeciwgorączkowe i znieczulające.

Do celów tych stosuje się je zazwyczaj doustnie w tabletkach lub w kapsułkach, przy czym optymalna dawka zależy od specyfiki danego związku,

rodzaju i ostrości choroby, którą się leczy. Chociaż optymalne ilości, jakie powinny być użyte zależą od zastosowanego związku i szczególnego rodzaju choroby, to poziomy doustnych korzystnych dawek związków są w granicach od 50 mg do 10 g dziennie przy kontroli wspomnianych warunków w zależności od aktywności danego związku i wrażliwości na reakcję pacjenta.

Związki według wynalazku wytwarza się albo z dwufenylofenolu albo ze związku wyjściowego o wzorze 2, w którym A oznacza jon metalu alkalicznego, X, R₃ i R mają wyżej podane znaczenie.

Niektóre z tych związków wyjściowych wytwarza się z poszczególnych pierścieni fenylowych wyjściowego związku za pomocą dobrze znanej reakcji Comberga. Inne, w których jedna z dwu części dwufenylu jest określona, wymagają odpowiednich reakcji w celu otrzymania funkcjonalnej grupy, np. o ile jest potrzebna, w postaci soli metalu. Niektóre ze sposobów otrzymywania odpowiednich fenylofenoli stanowiących substancje wyjściowe w sposobie według wynalazku zostały opisane w podanych niżej przykładach.

Związki 4-(podstawione-fenylo)-fenylowe, otrzymane znanym sposobem, można następnie przeprowadzić w odpowiednie sole metali alkalicznych za pomocą którejkolwiek ze znanych metod np. przez reakcję z odpowiednim metalem alkalicznym w obojętnym rozpuszczalniku.

Związki kwasowe według wynalazku można wytwarzać z uprzednio otrzymanego fenolanu metalu alkalicznego lub ze związku fenolowego. Wytwarzanie tych związków kwasowych przeprowadza się drogą nasycania dwutlenkiem węgla, stosując ogólnie znaną metodę Kolbe-Schmidt'a. W tym stadium karbonizacji fenolan poddaje się reakcji z dwutlenkiem węgla lub fenol poddaje się reakcji z dwutlenkiem węgla w obecności węglanu metalu alkalicznego. Proces może przebiegać według jednej z dwóch reakcji zgodnie ze schematem reakcyjnym 1.

Reakcja 1. Reakcja z dwutlenkiem węgla w podwyższonej temperaturze (powyżej 75°C, korzystnie powyżej 100°C) z rozpuszczalnikiem lub bez, korzystnie bez rozpuszczalnika (lub w przypadku jego zastosowania — może być użyty rozpuszczalnik obojętny o wysokiej temperaturze wrzenia) aż do całkowitego zakończenia reakcji i następnie zakwaszenie mieszaniny reakcyjnej.

Reakcja 2. Reakcja z dwutlenkiem węgla w obecności węglanu metalu alkalicznego takiego jak potas, sód i tym podobne, szczególnie potasu w podwyższonej temperaturze (powyżej 75°C, korzystnie powyżej 100°C) z rozpuszczalnikiem lub bez (lub w przypadku jego użycia — może być użyty każdy obojętny rozpuszczalnik o wysokiej temperaturze wrzenia). Reakcję przeprowadza się do całkowitego zakończenia, a następnie zakwasza mieszaninę reakcyjną.

Reakcje 1 i 2 stanowią dobrze znaną reakcję Kolbe-Schmidt'a. Ponieważ warunki reakcji nie są krytyczne wynalazek przewiduje nie tylko ten szczególny tok postępowania, lecz również wszystkie inne możliwe odmiany reakcji karbonizacji, ogólnie stosowane w takich procesach.

Związki według wynalazku, w których R_1 stanowi taką grupę, że ester jest związkiem końcowym (to jest $R_1 =$ alkoksyl) wytwarza się jakimkolwiek sposobem estyfikacji, stosując czynnik estyfikujący, zawierający odpowiedni rodnik R_1 . Na przykład związek kwasu benzoosowego według wynalazku można poddać reakcji z odpowiednio niższym alkanolem (korzystnie metanolem) w podwyższonej temperaturze w obecności mocnego kwasu, takiego jak kwas chlorowodorowy, kwas siarkowy, kwas p-toluenosulfonowy i tym podobne w celu utworzenia pożądanego związku, zawierającego rodnik R_1 .

Związki według wynalazku, w których R_1 stanowi taki rodnik, że związkiem końcowym jest amid (to jest R_1 stanowi grupę aminową) wytwarza się za pomocą odpowiedniej reakcji amidowania. Na przykład związek kwasu benzoosowego (korzystnie ester metylowy lub etylowy) można poddać reakcji z amoniakiem, wodorotlenkiem amonu, lub związkiem aminowym w odpowiedniej temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury skraplania.

Jeżeli pożądana jest jako R_1 grupa aminowa to korzystne jest prowadzenie reakcji z amoniakiem w bombie w temperaturze powyżej 100°C , aż do utworzenia pożądanego związku aminowego zawierającego rodnik R_1 . Gdy pożądanym jest amid pochodzący z aminokwasu, to korzystne jest prowadzenie następującego toku postępowania: dwufenylowy związek kwasu benzoosowego poddaje się reakcji z chlorowęglaem izobutyli, w celu utworzenia bezwodnika mieszanego. Związek ten z kolei poddaje się reakcji z pożądanym estrem aminokwasu, a następnie hydrolizuje do utworzenia pożądanego amidu.

Końcowy związek dwufenylowy o wzorze 1, w którym R_2 jest niższym alkanolem, korzystnie acetylem, można wytworzyć przy pomocy odpowiedniej reakcji, wprowadzającej rodnik alkanoilowy. Na przykład odpowiedni kwas hydroksybenzoosowy można poddać reakcji z bezwodnikiem niższego kwasu alkanowego, korzystnie z bezwodnikiem octowym w obecności takiego katalizatora jak kwas siarkowy, pirydyna, kwas p-toluenosulfonowy i tym podobne, korzystnie pirydyna, w odpowiedniej temperaturze (temperatura pokojowa do podwyższonej temperatury) korzystnie w temperaturze podwyższonej w celu utworzenia pożądanego związku zawierającego alkanoilowy rodnik R_2 .

Końcowy związek, w którym R_2 oznacza niższy alkil, korzystnie metyl, można wytworzyć przez każdą odpowiednią reakcję alkilacji. Na przykład odpowiedni kwas hydroksybenzoosowy można poddać reakcji z siarczanem niższego dwualkili, korzystnie z siarczanem dwumetylu w obecności zasady, jak węglan metalu alkalicznego, w odpowiedniej temperaturze (temperatura pokojowa do temperatury skraplania, lecz korzystnie w temperaturze skraplania lub blisko tej temperatury), a następnie zakwasza się mieszaninę reakcyjną aż do utworzenia pożądanego związku zawierającego rodnik R_2 .

Końcowy związek, w którym R_2 oznacza niższy alkenyl korzystnie alilem można również wytworzyć przez każdą odpowiednią reakcję alkilacji.

Na przykład kwas hydroksybenzoosowy, ester lub amid, korzystnie ester, można poddać reakcji z halogenkiem alkenylu w obecności zasady, zawierającej kation nieorganiczny, takiej jak metanolan sodu, etanolan potasu, węglan sodu i tym podobne w obojętnym rozpuszczalniku umożliwiająym częściowe rozpuszczanie, jak dwuoksan, czterofuran, niższy alkanol, dwumetoksyetan, aceton i tym podobne, korzystnie niższy alkanol, jak metanol, w odpowiedniej temperaturze (od temperatury pokojowej do temperatury podwyższonej, korzystnie w podwyższonej temperaturze), aż do utworzenia pożądanego związku zawierającego rodnik R_2 .

Sole końcowych związków kwasowych według tego wynalazku można wytworzyć dobrze znanym sposobem podwójnej wymiany. Na przykład związek kwasu benzoosowego można poddać reakcji z nieorganiczną zasadą, jak wodorotlenek sodu, wodorotlenek potasu, wodorotlenek amonu, wodorotlenek baru i tym podobne. Bezwodniki według tego wynalazku można wytworzyć jakimkolwiek sposobem, stosowanym w tej dziedzinie.

Reakcje prowadzące do otrzymania związków dwufenylowych według wynalazku, zawierających rodniki R_1 i R_2 inne niż wodór, mogą być prowadzone (po reakcji karbonizacji) w dowolnej kolejności. Grupę R_1 można umieścić najpierw w cząsteczce, a następnie wprowadzić podstawnik R_2 albo najpierw otrzymać związek z podstawnikiem R_2 , a następnie wprowadzić rodnik R_1 .

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. A. Roztwór 3,2 g 2-fluoro-5-nitroaniliny, kwasu siarkowego ($\text{g/cm}^3 \text{ d} = 1,84$) i 8 ml wody miesza się w roztworze 1,5 g azotynu sodu w wodzie, utrzymując temperaturę poniżej 5°C . Po 10 minutach nadmiar kwasu azotawego niszczy się mocznikiem, mieszaninę reakcyjną filtruje się, a przesącz dodaje się do 40 ml wrzącego 50% kwasu siarkowego. Po zakończeniu dodawania mieszaninę ogrzewa się do wrzenia dodatkowo w ciągu 15 minut, chłodzi, wydzielony 2-fluoro-5-nitrofenol odsącza, przemywa wodą, po czym oczyszcza go przez przekrystalizowanie z heksanu.

B. Dokładną mieszaninę 2,0 g 2-fluoro-5-nitrofenolu, 2,0 g węglanu potasu i 1,0 ml siarczanu metylu ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 5 minut, a następnie destyluje z parą wodą utrzymując objętość pynu w kolbie możliwie jak najmniejszą. 2-fluoro-5-nitroanizol przechodzi a dalszą jego ilość odzyskuje się przez dodanie więcej węglanu potasu (1 g) i siarczanu metylu (0,5 ml) do pozostałej cieczy, którą następnie ogrzewa się i destyluje z parą wodną. 2-fluoro-5-nitroanizol przekrystalizowuje się następnie z heksanu.

C. Zawiesinę 10 g 2-fluoro-5-nitroanizolu i 100 ml dwuoksanu redukuje się katalitycznie za pomocą 1,0 g 5% palladu na węglu drzewnym pod ciśnieniem wodoru 2812 G/cm². Po ustaniu wchłaniania wodoru katalizator odfiltruje się a przesącz załóża pod próżnią w celu otrzymania 4-fluoro-3-metoksyaniliny.

Inaczej związek można wytworzyć w następujący sposób:

A. Do mieszanego roztworu 35 ml stężonego kwasu solnego i 40 ml wody dodaje się 48 g 2-amino-5-nitroanizolu. Mieszaninę ogrzewa się, a następnie chłodzi do temperatury 0—5°C. Do mieszaniny dodaje się po kropli 20 g azotynu sodu w 120 ml wody utrzymując temperaturę w granicach 0—5°C. Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną sący się i chłodzi, w trakcie mieszania dodając 70 ml (48%) kwasu fluoroborowego. Jednorodny roztwór miesza się chłodząc w ciągu dalszej godziny, w którym to czasie wytrąca się żółty osad. Osad odsąca się, przemywa zimną wodą, etanolem i eterem, suszy na powietrzu, otrzymując 31,4 g dwuazoniowego fluoroboranu.

Mieszaninę 21,4 g dwuazoniowego fluoroboranu i 60 g piasku miesza się podczas ogrzewania na łaźni olejowej. Kiedy zaczyna się wydzielanie gazów usuwa się łaźnię. Po zwolnieniu tempa reakcji łaźnię ponownie się stosuje. Ten tok postępowania powtarza się aż do ustania wydzielania się gazów. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 200°C w ciągu dalszej pół godziny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej pozostałość ekstrahuje się chloroformem. Ekstrakt odparowuje się pod próżnią, a pozostałość destyluje się z parą wodną. W destylacie powstaje stała biała substancja. Tę stałą substancję ekstrahuje się eterem a po jego usunięciu otrzymuje się 2,6 g 2-fluoro-5-nitroanizolu. Próbkę przekrystalizowuje się z etanolu otrzymując czysty produkt o temperaturze topnienia 69—71°C.

Obliczono dla $C_7H_6FNO_3$:

C — 49,13; H — 3,53; N — 8,19; F — 11,10

Znaleziono:

C — 49,33; H — 3,60; N — 8,17; F — 10,96

B. Roztwór 5,4 g 2-fluoro-5-nitroanizolu w 125 ml metanolu redukuje się wodorem w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 2812 G/cm², stosując 100 mg tlenku platyny jako katalizatora. Po wymaganym wchłonięciu wodoru mieszaninę sący się, dodaje 50 ml 2,5 n kwasu solnego, a otrzymany roztwór odparowuje pod próżnią. Po przemyciu pozostałości eterem rozpuszcza się ją w metanolu, przesącza i rozcieńcza nadmiarem eteru. Wytrącony osad odsąca się, przemywa eterem i suszy pod próżnią w temperaturze pokojowej.

Chlorowodorek 4-fluoro-3-metoksyaniliny ciemnieje w temperaturze 250°C i topnieje w temperaturze 260—265°C.

Obliczono dla $C_7H_8FNO.HCl$:

C — 47,33; H — 5,11; N — 7,89; P — 10,70; Cl — 19,9

Znaleziono:

C — 47,35; H — 5,14; N — 7,66; P — 10,9; Cl — 20,05

Jeżeli stosuje się 4'-fluoro-4-nitrodwufenyl zamiast 2-fluoro-nitroanizolu w części C powyższego przykładu, to otrzymuje się 4-(4'-fluorofenylo)-anilinę.

Przykład II. Mieszaninę 7,7 g 4-fluoro-2-metoksyaniliny, 200 ml nitrobenzenu i 9,0 g azotanu izoamyłowego ogrzewa się na łaźni parowej aż do energicznej reakcji z wydzielaniem się zawartych

w niej gazów. Pozwala się na samoistne posuwanie się tego wydzielania bez ogrzewania, aż do chwili gdy zaczyna ono słabnąć, następnie mieszaninę ponownie ogrzewa się na łaźni parowej dodatkowo w ciągu 3 godzin. Nadmiar nitrobenzenu usuwa się pod próżnią. Pozostałość oczyszcza się dożądanego izomeru przez selektywną elucję z kolumny adsorpcyjnej z silikażelem, stosując benzynę oczyszczoną w celu otrzymania 4'-fluoro-2'-metoksy-4-nitrodwufenylu. Jeśli stosuje się pentafluoroanilinę, 2-fluoroanilinę lub 4-fluoro-3-metoksyanilinę (otrzymaną jak w przykładzie I) zamiast 4-fluoro-2-metoksyaniliny w powyższym przykładzie, to otrzymuje się 2', 3', 4', 5', 6'-pentafluoro-4-nitrodwufenyl, 2'-fluoro-4-nitrodwufenyl lub 4'-fluoro-3'-metoksy-4-nitrodwufenyl. Jeśli stosuje się 2-nitrotoluen, 2-etylnitrobenzen, 2-metoksynitrobenzen, 2-etoksynitrobenzen, 2-chloronitrobenzen, 2-bromonitrobenzen, 3-nitrotoluen, 3-etylnitrobenzen, 3-metoksynitrobenzen, 3-etoksynitrobenzen, 3-chloronitrobenzen lub 3-bromonitrobenzen zamiast nitrobenzenu w powyższym przykładzie to otrzymuje się odpowiednio 2- i 3-alkilo, chlorowco lub alkoksydwufenyle.

Jeśli stosuje się 4-fluoroanilinę i 2-metylnitrobenzen w powyższym przykładzie zamiast 4-fluoro-2-metoksyaniliny i nitrobenzen, to otrzymuje się 4'-fluoro-3-metylo-4-nitrodwufenyl.

Przykład III. Mieszaninę 10 g 4'-fluoro-2'-metoksy-4-nitrodwufenylu w 250 ml etanolu redukuje się wodorem pod ciśnieniem atmosferycznym i w temperaturze pokojowej, stosując 5% paladu na węglu drzewnym (0,5 g) jako katalizator.

Po wymaganym wchłonięciu wodoru mieszaninę filtruje się, a katalizator wymywa świeżym etanolem. Roztwór etanolu następnie zateża się pod próżnią, a pozostałość przekrystalizowuje z wodnego roztworu etanolu, w celu otrzymania 4-(4'-fluoro-2'-metoksyfenylo)-aniliny. Jeśli stosuje się 2', 3', 4', 5', 6'-pentafluoro-4-nitrodwufenyl, 2'-fluoro-4-nitrodwufenyl lub 4'-fluoro-3'-metoksy-4-nitrodwufenyl (otrzymany jak w przykładzie II) zamiast 4'-fluoro-3'-metoksy-4-nitrodwufenylu w powyższym przykładzie to otrzymuje się 4-(pentafluorofenylo)-anilinę, 4-(2'-fluorofenylo)-anilinę lub 4-(4'-fluoro-3'-metoksyfenylo)-anilinę.

Jeśli stosuje się (otrzymane jak w przykładzie II) 2- i 3-alkilo, chlorowco lub alkoksydwufenyle zamiast 4'-fluoro-2-metoksy-4-nitrodwufenylu w powyższym przykładzie, to otrzymuje się odpowiednie związki 2-, 3-alkilo, chlorowco lub alkoksyaniliny.

Podobnie jeśli 4'-fluoro-3-metylo-4-nitrodwufenyl (otrzymany jak w przykładzie II) stosuje się zamiast 4'-fluoro-2'-metoksy-4-nitrodwufenylu w powyższym przykładzie to otrzymuje się 2-metylo-4-(4'-fluorofenylo)-anilinę.

Przykład IV. Mieszaninę 8,0 g 3-chloro-4-fluoroaniliny 200 ml anizolu i 9,0 g azotynu izoamyłowego ogrzewa się na łaźni parowej aż do energicznej reakcji z wydzielaniem się zawartych w niej gazów. Pozwala się na samorzutne wywiązywanie się gazów bez doprowadzania ogrzewania, aż do chwili gdy zaczyna ono słabnąć, następnie mieszaninę ponownie ogrzewa się na łaźni parowej do

datkowo w ciągu 3 godzin. Nadmiar anizolu usuwa się pod próżnią, a pozostałość selektywnie adsorbuje (chromatograficznie) na kolumnie z silikażem, stosując benzynę oczyszczoną jako eluent w celu otrzymania 4-(3'-chloro-4'-fluorofenilo)-anizolu.

Jeśli stosuje się 2-chloro-4-fluoroanilinę, 4-fluoro-3-metyloanilinę, 2,4-dwufluoroanilinę, 3-fluoroanilinę i 4-fluoro-2-metyloanilinę zamiast 3-chloro-4-fluoroaniliny w powyższym przykładzie to otrzymuje się odpowiednie 4-(2'-chloro-4'-fluorofenilo)-anizol, 4-(4'-fluoro-3'-metylofenilo)-anizol, 4-(2'-dwufluorofenilo)-anizol, 4-(3'-fluorofenilo)-anizol i 4-(4'-fluoro-2'-metylofenilo)-anizol.

Jeśli stosuje się 2-metyloanizol, 2-benzyloanizol, 2-etyloanizol, 3-metyloanizol, 3-etyloanizol, 3-benzyloanizol, 2-chloroanizol, 2-bromoanizol, 3-chloroanizol lub 3-bromoanizol zamiast anizoli w powyższym przykładzie, to otrzymuje się odpowiedni związek 2-lub 3-alkilo, benzylo lub chlorowcofenyloanizol.

Przykład V. Do roztworu 2,1 g 4-(3'-chloro-4'-fluorofenilo)-anizolu w 50 ml wrzącego kwasu octowego dodaje się 5 ml kwasu jodowodorowego oraz okres wrzenia przedłuża się do 3 godzin. Dodaje się wody i mieszaninę reakcyjną chłodzi się. Krystalizuje 4-(3'-chloro-4'-fluorofenilo)-fenol. Dalszego oczyszczania dokonuje się przez przekrystalizowanie substancji stałej z wodnego roztworu etanolu, w celu otrzymania 4-(3'-chloro-4'-fluorofenilo)-fenolu.

Jeśli stosuje się 4-(2'-chloro-4'-fluorofenilo)-anizol, 4-(4'-fluoro-3'-metylofenilo)-anizol, 4-(2', 4'-dwufluorofenilo)-anizol, 4-(3'-fluorofenilo)-anizol i 4-(4'-fluoro-2'-metylofenilo)-anizol (otrzymane jak w przykładzie IV) zamiast 4-(3'-chloro-4'-fluorofenilo)-anizolu w powyższym przykładzie, otrzymuje się odpowiednio 4-(2'-chloro-4'-fluorofenilo)-fenol, 4-(4'-fluoro-3'-metylofenilo)-fenol, 4-(2',4'-dwufluorofenilo)-fenol, 4-(3'-fluorofenilo)-fenol i 4-(4'-fluoro-2'-metylofenilo)-fenol.

Jeśli otrzymane jak w przykładzie IV jak wyżej związki 2- lub 3-alkilo, benzylo lub chlorowcofenyloanizolu stosuje się zamiast 4-(3'-chloro-4'-fluorofenilo)-anizolu w powyższym przykładzie, to otrzymuje się odpowiedni związek 4-(postawiony fenilo)-2- lub 3-alkilo, benzylo lub chlorowcofenolu.

Przykład IV. Roztwór 32,66 g 4-(4'-fluorofenilo)-aniliny w 120 ml lodowatego kwasu octowego chłodzi się do temperatury 10–12°C. Do tego roztworu dodaje się powoli roztwór 12,25 g azotynu sodu w 120 ml wody, mieszając i ciągle chłodząc. W pięć minut po tym dodaniu wprowadza się powoli zawieszinę octanu dwuazotynowego do wrzącego roztworu 100 ml stężonego kwasu siarkowego i 200 ml wody. Po zakończeniu dodawania soli dwuazotynowej zawieszinę poddaje się dodatkowemu wrzeniu w ciągu 5 minut, a następnie chłodzi się do temperatury pokojowej. Mieszaninę reakcyjną następnie filtruje się, a zbryloną masę suszy pod próżnią w celu otrzymania 4-(4'-fluorofenilo)-etanolu. Temperatura topnienia 152–161°C, wydajność 24,07 g.

Jeśli stosuje się 4-(2'-fluorofenilo)-anilinę, 4-(pentafluorofenilo)-anilinę, 4-(4'-fluoro-2'-metoksyfenilo)-anilinę i 4-(4'-fluoro-3'-metoksyfenilo)-

-anilinę (otrzymane jak w przykładzie III) zamiast 4-(4'-fluorofenilo)-aniliny w powyższym przykładzie to otrzymuje się odpowiedni 4-(2'-fluorofenilo)-fenol, 4-(pentafluorofenilo)-fenol, 4-(4'-fluoro-2'-metoksyfenilo)-fenol i 4-(4'-fluoro-3'-metoksyfenilo)-fenol.

Jeśli otrzymane jak w przykładzie III związki alkilo, chlorowco lub aloksyaniliny stosuje się zamiast 4-(4'-fluorofenilo)-aniliny w powyższym przykładzie, to otrzymuje się odpowiedni związek 2- lub 3-alkilo, chlorowco lub alkoksyfenylowy.

Podobnie jeśli otrzymaną jak w przykładzie III 2-metylo-4-(4'-fluorofenilo)-anilinę stosuje się zamiast 4-(4'-fluorofenilo)-aniliny w powyższym przykładzie, to otrzymuje się 2-metylo-4-(4'-fluorofenilo)-fenol.

Przykład VII. Mieszaninę 10 g 4-(4'-fluorofenilo)-fenolu i 27,2 g węglanu potasu poddaje się działaniu dwutlenku węgla pod ciśnieniem 91,4 Kg/cm² w temperaturze 175°C. Ciemno zabarwioną masę otrzymaną z karbonizacji rozpuszcza się następnie w 300 ml wody oraz 200 ml chlorku metylenu oraz oddziela się dwie warstwy. Warstwę wodną ekstrahuje się następnie 100 ml chlorku metylenu, a następnie zakwasza 2,5 normalnym kwasem solnym. Mieszaninę tę następnie filtruje się, a zbryloną masę suszy pod próżnią w celu otrzymania 5,32 g surowego produktu. Surowy produkt następnie poddaje się przekrystalizowaniu z metanolu z benzenem w celu otrzymania 2,7 g substancji (o temperaturze topnienia 200–204°C). Przez dodatkową krystalizację tej półczystej substancji z metanolu z benzenem otrzymuje się chemicznie czysty kwas 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowy o temperaturze topnienia 199–203°C.

Analogicznie otrzymuje się: kwas 2-hydroksy-5-(4'-fluoro-3'-metylofenilo)-benzoesowy (o temperaturze topnienia 208–209°C), kwas 2-hydroksy-5-(2',4'-dwufluorofenilo)-benzoesowy (o temperaturze topnienia 210–211°C), kwas 2-hydroksy-5-(3'-fluorofenilo)-benzoesowy (o temperaturze topnienia 196–197°C), kwas 2-hydroksy-5-(4'-fluoro-2'-metylofenilo)-benzoesowy (o temperaturze topnienia 175–177°C), kwas 2-hydroksy-5-(2'-fluorofenilo)-benzoesowy (o temperaturze topnienia 201–203°C), kwas 2-hydroksy-5-(pięciofluorofenilo)-benzoesowy (o temperaturze topnienia 241–243°C), kwas 2-hydroksy-5-(4'-fluoro-3'-metoksyfenilo)-benzoesowy (o temperaturze topnienia 206–208°C); jeśli zamiast stosowanego w powyższym przykładzie 4-(4'-fluorofenilo)-fenolu stosuje się odpowiednio 4-(4'-fluoro-3'-metylofenilo)-fenol, 4-(2',4'-dwufluorofenilo)-fenol, 4-(3'-fluorofenilo)-fenol i 4-(4'-fluoro-2'-metylofenilo)-fenol otrzymane jak w przykładzie V oraz 4-(2'-fluorofenilo)-fenol, 4-(pięciofluorofenilo)-fenol i 4-(4'-fluoro-3'-metoksyfenilo)-fenol otrzymane jak w przykładzie VI.

Przykład VIII. Mieszaninę 0,1 mola kwasu 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowego i 0,1 mola wodorotlenku sodu w 100 ml wody miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu pół godziny. Mieszaninę reakcyjną następnie zateża się pod próżnią w celu otrzymania 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesanu sodowego. Wolny kwas tej soli

sodowej wykazuje temperaturę topnienia 199—203°C.

Przykład IX. Roztwór 5,0 g kwasu hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowy w roztworze 20 ml metanolu i 2 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Mieszaninę następnie chłodzi się, dzieli na warstwy (75:150 ml) wodną i octanu etylu i warstwę organiczną przemywa rozcieńczonym roztworem kwaśnego węglanu sodu. Następnie warstwę organiczną suszy się nad siarczanem magnezu i zateża pod próżnią w celu otrzymania 5,3 g (w postaci oleistej) 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesanu metylu. Wolny kwas z tego estru metylowego wykazuje temperaturę topnienia 199—203°C.

Przykład IX. A. Mieszaninę 0,1 mola kwasu 2-acetooksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowego i 0,15 mola chlorku tionylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną aż do praktycznego ustania wydzielania się chlorowodoru. Nadmiar chlorku tionylu usuwa się pod próżnią. Do otrzymanego roztworu surowego chlorku kwasowego w 100 ml pirydyny dodaje się 0,05 mola propan-1,3-diolu. Po 24-godzinym odstaniu w temperaturze 25°C pirydynę usuwa się w próżni w temperaturze niższej niż 40°C, a pozostały produkt rozwarza się w benzenie, przemywa rozcieńczonym kwasem chlorowodorowym, rozcieńczonym kwaśnym węglanem sodu i produkt chromatografuje się w kolumnie z silikazelem. Elucja benzenem zawierającym coraz to większe ilości acetonu daje 1-3-bis-[5'-(4''-fluorofenilo)-2'-acetoksybenzoiloksy]-propan. Wolny kwas z tego podwójnego estru propan-1,3-diolowego (będący kwasem 2-acetoksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowym) wykazuje temperaturę topnienia 134—137°C.

Inaczej reakcję można przeprowadzić przez podanie reakcji w temperaturze pokojowej w ciągu 5 godzin mieszaniny składającej się z 0,1 mola kwasu 2-acetoksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowego, 0,1 mola dwucykloheksylokarbodwuimidu i 0,1 mola propan-1,3-diolu w 200 częściach czterowodorofuranu. Po reakcji mieszaninę filtruje się, przesącza zateża, rozpuszcza w eterze i przemywa wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu. Następnie roztwór eteru suszy się nad siarczanem sodu i zateża w celu otrzymaniażądanego produktu.

Przykład IX. B. Mieszaninę kwasu 2-acetoksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowego (0,1 mola), tlenochlorku fosforu (0,1 mola) i fenolu (0,12 mola) ogrzewa się w temperaturze 75°C aż do przestania wydzielania się chlorowodoru. Produkt 2-acetoksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesan fenylu oddziela się przez rozwarstwienie mieszaniny reakcyjnej między benzenem a rozcieńczonym roztworem kwaśnego węglanu sodu, a roztwór benzenowy poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym. Wolny kwas z tego estru fenylowego wykazuje temperaturę topnienia 134—137°C.

Przykład X. Mieszaninę 5,3 g 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesanu metylu i 20 ml ciekłego amoniaku poddaje się reakcji w bombie w temperaturze 100°C w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu bombę otwiera się i pozwala na wyparowanie amoniaku. Pozostałość przekształca się następnie z benzenu w celu otrzymania 2-hydroksy-5-(4'-flu-

orofenylu)-benzamidu (temperatura topnienia 206—207°C). Jeśli otrzymane jak w przykładzie IX estry metylowe kwasu benzoesowego stosuje się zamiast 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesanu metylu w powyższym przykładzie to otrzymuje się odpowiednie związki benzamidowe.

Przykład X. A. Do roztworu 10 moli kwasu 2-acetoksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowego i 10 moli trójetiloaminy w 25 ml dwuoksanu i 5 ml acetonu w temperaturze 0—5°C dodaje się 10 moli izobutylochlorowęgla. Po wymieszaniu mieszaniny w ciągu 1 godziny w temperaturze 0—5°C dodaje się roztworu 10 moli glicynianu metylu w 6 ml wody i 10 moli trójetiloaminy, przedłużając okres mieszania przez następną godzinę. Po dodaniu 75 ml wody mieszaninę ekstrahuje się eterem. Roztwór eteru wymywa się kolejno zimnym 1n (normalnym) kwasem solnym i zimnym nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodu, po czym suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałą substancję zmydla się przez potraktowanie 10 ml 2,5 n roztworu wodorotlenku sodu w 25 ml metanolu w ciągu 0,5 godziny. Metanol usuwa się przez destylację pod próżnią a pozostały wodny roztwór ekstrahuje eterem i następnie zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Produkt N-[2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoilo]-glicynę filtruje się, przemywa i suszy. Oczyszczenie substancji otrzymuje się przez przekształcenie mieszaniny z benzenu i heksanu. Wolny kwas z tego benzamidu (będący 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowym) wykazuje temperaturę topnienia 199—203°C.

Przykład XI. Roztwór 3,0 g kwasu 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowego w 12 ml pirydyny i 8 ml bezwodnika octowego ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 20 minut. Mieszaninę następnie przelewa się do lodu, a produkt ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór chlorku metylenu suszy się, a następnie odparowuje. Pozostałość przekształca się z benzenu w celu otrzymania kwasu 2-acetoksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowego o temperaturze topnienia 134—137°C.

Przykład XII. Do roztworu 0,1 mola 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesanu metylu w 400 ml alkoholu metylowego dodaje się 0,1 mola metylanu sodu, potem wprowadza się 0,1 mola chlorku allilu. Mieszaninę tę następnie ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 4,5 godzin. Mieszaninę reakcyjną następnie chłodzi się, filtruje i zateża pod próżnią do konsystencji oleistej, filtruje się ponownie i destyluje pod próżnią w celu otrzymania 2-allilooksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesanu metylu. Ester ten następnie zmydla się ogrzewając z wodnym alkoholowym roztworem wodorotlenku potasu, w celu otrzymania odpowiedniej soli potasowej. Roztwór ten następnie zakwasza się 2,5 n wodnym roztworem kwasu solnego i mieszaninę reakcyjną zateża się pod próżnią w celu otrzymania kwasu 2-allilooksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowego. Wolny kwas z tego eteru allilowego (będący kwasem 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowym) wykazuje temperaturę topnienia 199—203°C.

Przykład XIII. Roztwór 0,1 mola 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesanu metylu w 100 ml acetonu zadaje się 20 g węglanu potasu i 0,1 mola

siarczanu metylu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu rozpuszczalnik usuwa się przez destylację a mieszaninę bardzo słabo zakwasza rozcieńczonym wodnym roztworem kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną następnie ekstrahuje się chlorkiem metylenu, a następnie chromatografuje na kolumnie z żelalem krzemionkowym, stosując jako eluent eter z benzyną naftową. W ten sposób otrzymany 2-metoksybenzoesan zmydla się przez ogrzewanie z rozcieńczonym wodnym roztworem wodorotlenku potasu. Zmydloną mieszaninę reakcyjną zakwasza się następnie powoli rozcieńczonym wodnym roztworem kwasu solnego, a następnie zateża pod próżnią, w celu otrzymania kwasu 2-metoksy-5-(4'-fluorofenylo)-benzoosowego. Wolny kwas z tego eteru metylowego (będący kwasem 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenylo)-benzoosowym) wykazuje temperaturę topnienia 199—203°C.

Przykład XIV. A. Roztwór 5 g 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenylo)-benzoosanu metylu w 25 ml eteru dodaje się do mieszanej zamiesiny 1,28 g wodoru glinowo-litowego w 100 ml eteru, w dostatecznych dawkach w celu otrzymania łagodnej deflegmacji. Po dodaniu kontynuuje się ogrzewanie w temperaturze deflagracji i przez dalsze 0,5 godziny. Nadmiar wodoru rozkłada się octanem etylu i dodaje się dostatecznej ilości rozcieńczonego kwasu solnego w celu rozdzielenia warstwy eterowej. Eterową warstwę przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezu i zateża do sucha. Przez roztarcie pozostałości z heksanem otrzymuje się 3,93 g 4-(4'-fluorofenylo)-2-hydroksy-metylofenolu o temperaturze topnienia 150—157°C. Przez przekrystalizowanie z wodnego roztworu etanolu otrzymuje się czystą substancję o temperaturze topnienia 155—157°C.

B. Mieszaninę 3,0 g 4-(4'-fluorofenylo)-2-hydroksymetylofenolu, 10 g bezwodnika octowego i 6 ml pirydyny ogrzewa się na łaźni parowej przez 1 godzinę. Mieszaninę reakcyjną przelewa się do wody z lodem, miesza w ciągu 0,5 godziny i ekstrahuje eterem. Po osuszeniu nad siarczanem magnezu i traktowaniu aktywowanym węglem drzewnym otrzymuje się octan 4-(4'-fluorofenylo)-2-acetoksymetylofenylu w postaci olejistej. Wydajność 3,95 g.

C. Roztwór 3,9 g 4-(4'-fluorofenylo)-2-acetoksymetylofenylu w 30 ml lodowatego kwasu octowego uwodornia się pod ciśnieniem 2812 G/cm² w temperaturze 70°C aż do pochłonięcia równoważnika wodoru. Katalizator i rozpuszczalnik usuwa się, produkt ekstrahuje eterem, przemywa rozcieńczonym roztworem kwaśnego węgla sodu, suszy i roztwór zateża się do sucha. Wydajność surowego produktu wynosi — 2,95 g. Chromatografia 2,6 g surowego produktu na 110 g silikażelu daje 2,1 g czystego octanu 4-(4'-fluorofenylo)-2-metylofenylu, eluowanego benzenem (temperatura topnienia 71—73°C).

D. Mieszaninę 2,01 g octanu 4-(4'-fluorofenylo)-2-metylofenylowego, 10 ml alkoholu etylowego i 10 ml 1,25 n wodorotlenku sodu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut. Mieszaninę reakcyjną zateża się do sucha pod próżnią, a pozostałość rozpuszcza się w wodzie. Po zakwaszeniu i ekstrakcji produktu eterem otrzymuje się 1,6 g 4-

4-(4'-fluorofenylo)-2-metylofenolu (temperatura topnienia 130—131°C).

E. Mieszaninę 1,5 g 4-(4'-fluorofenylo)-2-metylofenolu i 6 g bezwodnego węgla potasu ogrzewa się w bombie w temperaturze 175°C w ciągu 16 godzin pod ciśnieniem dwutlenku węgla 59,76 Kg/cm². Z mieszaniny reakcyjnej tworzy się zawiesinę, w gorącej wodzie zakwasza się i ochłodzoną mieszaninę ekstrahuje octanem etylu. Octan etylu ponownie ekstrahuje się porcjami 1% roztworu kwaśnego węgla sodu. Zebrane wodne ekstrakty kwaśnego węgla zakwasza się, a produkt ekstrahuje się eterem. Po osuszeniu nad siarczanem magnezu i traktowaniu aktywowanym węglem drzewnym, roztwór eteru zateża się do małej objętości. Dodatek heksanu powoduje krystalizację 0,71 g kwasu 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenylo)-3-metylobenzoosowego o temperaturze topnienia 211—213°C (sublimuje). Jeśli związki 3-niepodstawionego estru z przykładu, IX, IX A, IX B stosuje się zamiast 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenylo)-benzoosanu metylu w powyższym przykładzie, to otrzymuje się odpowiednie związki kwasu 3-metylobenzoosowego.

Przykład XV. A. Mieszaninę 6,6 g 5-(4'-fluorofenylo)-2-hydroksy-benzoosanu metylu, 5,5 g węgla potasu, 25 ml acetonu i 4,5 g bromku allilu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, a następnie miesza w temperaturze 25°C przez całą noc. Mieszaninę reakcyjną rozwarstwia się między 100 ml warstwę wodną i 100 ml warstwę eterową. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem magnezu, zateża do konsystencji gęstego oleju. Otrzymuje się 6 g produktu 2-alliloksy-5-(4'-fluorofenylo)-benzoosanu metylu. Substancja ta daje silne pasmo absorpcyjne w podczerwieni przy 5,75u (niezwiązany ester) i jest jednorodna w cienkiej warstwie chromatograficznej.

B. Próbkę 2-alliloksy-5-(4'-fluorofenylo)-benzoosanu metylu ogrzewa się w atmosferze azotu w temperaturze 235°C w ciągu 35 minut. Surowy produkt, który zestala się przy ochłodzeniu przekrystalizowuje się z metanolu w celu otrzymania 3-allilo-5-(4'-fluorofenylo)-2-hydroksy-benzoosanu metylu (temperatura topnienia 76—77°C).

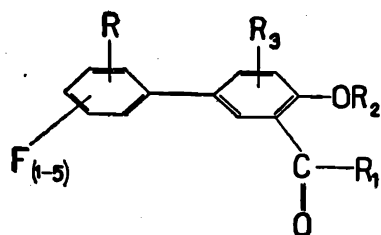
C. Mieszaninę 3,9 g 3-allilo-5-(4'-fluorofenylo)-salicylanu metylu, 40 ml metanolu i 10 ml 2,5 n roztworu wodorotlenku sodu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Mieszaninę zateża się pod próżnią, usuwa metanol, rozcieńcza do 60 ml wodą i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Produkt z filtracji zbiera się razem, suszy i przekrystalizowuje z benzenem.

Wydajność kwasu 3-allilo-5-(4'-fluorofenylo)-2-hydroksybenzoosowego wynosi 3,4 g. Temperatura topnienia 170—172°C.

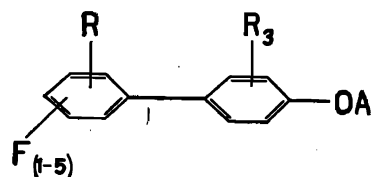
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania związku dwufenylowego o ogólnym wzorze 1, w którym F₍₁₋₅₎ oznacza atomy fluoru podstawione w położeniach 1—5 pierścienia fenyłowego, R oznacza atom wodoru, atom chloru, niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik alkoksylowy, R₁ oznacza grupę hydroksylową, aminową, niższy rodnik alkoksylowy, niższy rodnik al-

kiloaminowy, rodnik fenoksyłowy lub ugrupowanie O—metal, R_2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkanoilowy, rodnik allilowy lub butenylowy, a R_3 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, ewentualnie w postaci nietoksycznych soli tego związku dwufenylowego, **znamienny tym**, że fenylofenolan o wzorze 2, w którym A oznacza atom metalu alkalicznego, a R i R_3 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji karbonizacji dwutlenkiem węgla w podwyższonej temperaturze i następnie zakwasza aż do otrzymania związku dwufenylowego o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę hydroksylową a R_2 oznacza atom wodoru, po czym otrzymany w reakcji karbonizacji związek dwufenylowy lub jego odpowiedni halogenek kwasowy poddaje się ewentualnie estryfikacji alkoholem zawierającym rodnik R_1 aż do otrzymania związku dwufenylowego o wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem grupy hydroksylowej i funkcyjnej grupy aminowej z amidu, albo otrzymany po reakcji karbonizacji związek dwufenylowy lub otrzymany po reakcji estryfikacji ester tego związku dwufenylowego lub halogenek kwasowy tego związku dwufenylowego poddaje się ewentualnie reakcji amidowania aż do otrzymania związku dwufenylowego o wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem grupy hydroksylowej ani funkcyjnej grupy oksylowej z estru, albo otrzymany po reakcji karbonizacji związek dwufenylowy poddaje się ewentualnie reakcji acylowania bezwodnikiem niższego kwasu alkanokarboksyłowego aż do otrzymania związku dwufenylowego o wzorze 1, w którym R_2 oznacza niższy rodnik alkanoilowy, albo otrzymany po reakcji karbonizacji związek dwufenylowy poddaje się ewentualnie reakcji alkilacji niższym diualkilosiarczanem lub niższym alkilotozylanem w obecności zasady i w przypadku, gdy rodnik R_1 we wspomnianym związku dwufenylowym oznacza grupę hydroksylową, to mieszaninę reakcyjną zobojętnia się aż do otrzymania związku dwufenylowego o wzorze 1, w którym R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy, albo otrzymany w reakcji kar-



Wzór 1



Wzór 2

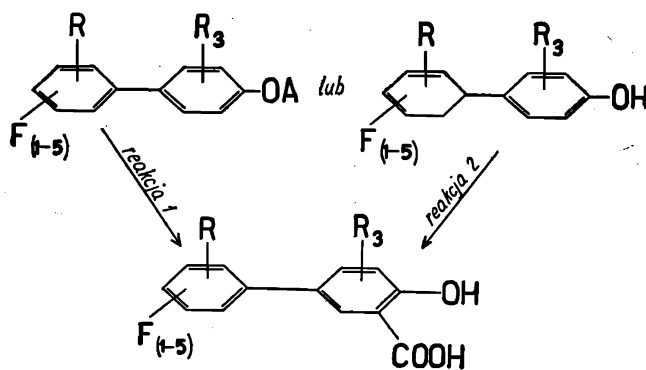
bonizacji związek dwufenylowy poddaje się ewentualnie reakcji eteryfikacji halogenkiem niższego alkenylu w obojętnym rozpuszczalniku w obecności zasady zawierającej kation metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych i w przypadku, gdy rodnik R_1 we wspomnianym związku oznacza grupę hydroksylową, mieszaninę reakcyjną zobojętnia się, aż do otrzymania związku dwufenylowego o wzorze 1, w którym R_2 oznacza niższy rodnik alkenylowy, albo otrzymany po reakcji karbonizacji związek dwufenylowy, w którym R_1 stanowi grupę hydroksylową poddaje się ewentualnie reakcji neutralizacji aż do otrzymania nietoksycznej soli związku dwufenylowego o wzorze 1, w którym R_1 oznacza ugrupowanie O—metal.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako fenylofenolan stosuje się 4-(4'-fluorofenilo)-fenol, który poddaje się reakcji karbonizacji dwutlenkiem węgla pod ciśnieniem i w podwyższonej temperaturze w obecności węglanu metalu alkalicznego i następnie zakwasza do otrzymania kwasu 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowego.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że otrzymany w reakcji karbonizacji kwas 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowy poddaje się reakcji acetylowania bezwodnikiem octowym w obecności katalizatora do otrzymania kwasu 2-acetoksy-5-(4'-fluorofenilo)-benzoesowego.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako fenylofenolan stosuje się 2-metylo-4-(4'-fluorofenilo)-fenol, który poddaje się reakcji karbonizacji dwutlenkiem węgla pod ciśnieniem i w podwyższonej temperaturze w obecności węglanu metalu alkalicznego i następnie zakwasza do otrzymania kwasu 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-3-metylobenzoesowego.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że otrzymany w reakcji karbonizacji kwas 2-hydroksy-5-(4'-fluorofenilo)-3-metylobenzoesowy poddaje się reakcji acetylowania bezwodnikiem octowym w obecności katalizatora do otrzymania kwasu 2-acetoksy-5-(4'-fluorofenilo)-3-metylobenzoesowego.



Schemat reakcyjny I