



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

54795

Patent dodatkowy _____
do patentu _____

Zgłoszono: 25.I.1965 (P 107 119)

Pierwszeństwo: 24.I.1964 Wielka Brytania

Opublikowano: 17.IV.1968



Kl. 12 o, 11

MKP C 07 c , 63/00

UKD

Współtwórcy wynalazku: Stewart Sanders Adams, Bernard John Armittage, John Stuart, Nicholson, Antoni Ribera Blancafort

Właściciel patentu: Boots Pure Drug Company Limited, Nottingham (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenyloalkanowych o właściwościach terapeutycznych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenyloalkanowych o właściwościach leczniczych, a zwłaszcza związków o ogólnym wzorze 1, w którym każdy z symboli R_1 oraz R_2 oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę chlorowcoalkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową lub tioalkilową o 1—4 atomach węgla, A oznacza grupę $-\text{CH}_2-$, grupę $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ lub grupę $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$, przy czym oba symbole R_1 oraz R_2 oznaczają atomy wodoru tylko wtedy, gdy A oznacza grupę $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$, zaś A nie oznacza grupy $-\text{CH}_2-$, gdy R_1 oznacza atom wodoru i R_2 oznacza grupę 3-metylową oraz gdy R_1 oznacza podstawnik w pozycji 4' nie będący atomem wodoru. Wynalazek obejmuje również wytwarzanie soli, estrów oraz alkoholi pochodzących od związków o ogólnym wzorze 1.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza grupę cyjanową, karbomoilową, N,N-dwupodstawioną grupę tiokarbomoilową lub alkoksycarbonylową, poddaje się hydrolizie i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 oraz R_2 mają wyżej podane znaczenie, zaś A oznacza grupę $-\text{CH}_2-$, wyosabnia się lub ewentualnie estryfikuje go alkoholem o wzorze ROH, w którym R oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla i powstały ester poddaje reakcji z węglanem dwuetylu i etanolanem sodu, wytworzony malonian

2

o wzorze 3, w którym R_1 oraz R_2 mają wyżej podane znaczenie, zaś Et oznacza grupę C_2H_5 , poddaje się reakcji z halogenkiem metylu, produkt reakcji hydrolizuje i otrzymaną pochodną kwasu malonowego dekarboksyluje się, uzyskując związek o wzorze 1, w którym R_1 oraz R_2 mają wyżej podane znaczenie, zaś A oznacza grupę $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, lub malonian o wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem solnym, otrzymany produkt hydrolizuje, poddaje reakcji z aldehydem mrówkowym i dwumetyloaminą, ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną z alkalią i następnie zakwasza, uzyskując związek o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, zaś A oznacza grupę $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$. Otrzymane w ten sposób związki przeprowadza się ewentualnie w odpowiednie sole, estry lub alkohole, stosując metody, które jako takie są znane.

Następujące związki są typowymi związkami czynnymi, odpowiadającymi wzorowi 1: kwas 2,4'-dwufenyliloakrylowy, kwas 2'-fluoro-4-dwufenylilooctowy, ester etylowy kwasu 2'-fluoro-4-dwufenylilooctowego, kwas 2-(4'-chloro-dwufenylilo)-propionowy, 2-(2'-fluoro-4-dwufenylilo)-etanol, sól sodowa kwasu 2'-fluoro-4-dwufenylilooctowego, chlorowodorek estru N,N-dwuetyloaminoetylowego kwasu 2'-fluoro-4-dwufenylilooctowego, kwas 2-(4'-etoksy-4-dwufenylilo)-pro-

pionowy, kwas 2-fluoro-4-dwufenylooctowy, kwas 3'-chloro-4-dwufenylooctowy, ester dwuetyloamoniowy kwasu 2'-fluoro-4-dwufenylooctowego, kwas 2-chloro-4-dwufenylooctowy, kwas 2,2'-dwufluoro-4-dwufenylooctowy, kwas 2-(2,2'-dwufluoro-4-dwufenylo)-propionowy, kwas 2-(2'-fluoro-4-dwufenylo)-propionowy, kwas (+)-2-(2'-fluoro-4-fenylo)-propionowy, kwas (-)-2-(2'-fluoro-4-dwufenylo)-propionowy, 2-(2'-chloro-4-dwufenylo)-propan-1-ol, ester etylowy kwasu 2-(2'-chloro-4-dwufenylo)-propionowego, kwas 2-(2-fluoro-4-dwufenylo)-propionowy, kwas 2-(2'-bromo-4-dwufenylo)-propionowy, kwas 2-(2-bromo-4-dwufenylo)-propionowy oraz kwas 2-(2,2'-dwubromo-4-dwufenylo)-propionowy.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości przeciwzapalne i (albo) znieczulające i (albo) przeciwgorączkowe. Właściwości te różnią się w zależności od pozycji i rodzaju poszczególnych podstawników i działanie tych związków jest około stokrotnie większe od działania aspiryny, w przypadku szczególnie aktywnych związków. Poza tym niektóre z tych związków przeciwdziałają zwolnieniu skurczu oskrzeli, jak wykazały badania na świnkach morskich.

Stwierdzono, że najbardziej aktywne są te związki o ogólnym wzorze 4 w którym R_1 , R_2 oraz A mają wyżej podane znaczenie.

Jest rzeczą oczywistą, że związki otrzymywane sposobem według wynalazku, w którym A oznacza grupę $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, mogą występować jako optycznie czynne stereoizomery. Te izomery można rozdzielać znanymi sposobami.

Stwierdzono, że w lecznictwie korzystnie stosuje się kwasy o ogólnym wzorze 4, ale można też stosować sole, estry lub alkohole, wyprowadzane z tych kwasów. Ogólnie biorąc wydaje się, że związki te ulegają metabolizowaniu przez organizm zwierzęcy i przemianie na odpowiedni kwas.

Wyższość związków otrzymywanych sposobem według wynalazku nad kwasem acetylosalicylowym polega na tym, że przejawiają one jedną lub kilka następujących cech dodatnich: mniejszą toksyczność, lepsze działanie lecznicze, większą stałość w obecności pary wodnej i lepszą rozpuszczalność w wodzie.

Właściwości lecznicze omawianych związków zostały potwierdzone w różnym zakresie. Na przykład działanie przeciwzapalne określone przez badania przeprowadzone tak, jak podaje Adams i Cobb, Nature, 1958, 181, 773. Aktywność badanych związków porównywano z odpowiednimi właściwościami aspiryny w odniesieniu do rumienia, wywołanego promieniami ultrafioletowymi na odwołionej skórze świnek morskich.

Znieczulające działanie tych związków określano na szczurach, stosując odmianę metody, opisaną przez Randall i Selitto, Arch. int. Pharmacodyn, 1957, 111, 409. Porównywano tu działanie opisywanych związków z działaniem aspiryny, określając podwyższenie progu bólu przy stosowaniu nacisku na dolną część kończyny, w której występowało zapalenie.

Właściwości przeciwgorączkowe określano na

szczurach, których temperaturę ciała podniesiono podskórnym zastrzykiem zawiesiny drożdży. Jako porównanie stosowano stopniowane dozowanie aspiryny.

Ostrą toksyczność związków otrzymywanych sposobem według wynalazku badano na myszach i szczurach. Właściwości lecznicze tych związków w porównaniu z właściwościami aspiryny są wyjątkowo korzystne. Na przykład kwas 2'-fluoro-4-dwufenylooctowy ma właściwości przeciwzapalne 128 razy większe niż aspiryna w badaniu rumieniowym u świnek morskich. Jednorazowa, dojelitowa dawka toksyczna LD_{50} tego związku w odniesieniu do myszy jest taka sama, jak aspiryny.

Sole metali alkalicznych omawianych kwasów są szczególnie dobrze rozpuszczalne w wodzie, toteż są cenne przy przygotowywaniu leków doustnych. Estry są również przydatne w pewnych okolicznościach, gdyż powodują mniejsze podrażnienie gastryczne niż kwasy. Szczególnie estry zasadowe, na przykład, wytwarzane z dwuetyloaminoetanolem, ulegają całkowitemu rozpuszczeniu przy przejściu przez żołądek, toteż niebezpieczeństwo powstawania wrzodów na skutek fizycznego podrażnienia jest wydatnie zmniejszone.

Sposób według wynalazku jest wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

Przykład I. 14,5 g chlorku glinowego w 60 ml nitrobenzenu mieszano w temperaturze 10°C z 9 ml chlorku acetylu i 17,69 g 4-chloro-dwufenylo. Po 5 godzinach mieszaninę wylano na lód, potraktowano kwasem solnym, oddestylowano nitrobenzen z parą wodną i krystaliczną pozostałość przemyto i przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano 4-acetylo-4'-chlorodwufenyl o temperaturze topnienia $96-103^\circ\text{C}$. 17,87 g tego ketonu, 4 g siarki i 23 ml morfoliny ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 7 godzin, rozcieńczono 25 ml etanolu i oddzielono osad. Oddzielony tiomorfolid przemyto 50 ml etanolu i poddano hydrolizie przez ogrzanie w ciągu 8 godzin ze 140 ml 70% etanolu i roztworem 50% wodorotlenku sodowego. Następnie oddestylowano alkohol, pozostałość rozcieńczono gorącą wodą, dodano węgla aktywowanego, odsączono i zakwaszono rozcieńczonym kwasem solnym. Oddzieloną fazę stałą przemyto i przekrystalizowano z octanu etylu, otrzymując kwas 4'-chloro-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia $158-161^\circ\text{C}$. Analiza tego związku wykazała zawartość 68,15% C, 3,95% H, podczas gdy wzorowi $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ odpowiada 68,1% C i 4,5% H. 180 g tego kwasu ogrzewano przez noc pod chłodnicą zwrotną z 500 ml etanolu i 50 ml stężonego kwasu siarkowego. Oddestylowano alkohol i pozostałość rozcieńczono wodą. Oddzielony ester przekrystalizowano z lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia $40-60^\circ\text{C}$, otrzymując ester etylowy kwasu 4'-chloro-4-dwufenylooctowego o temperaturze topnienia 65°C . Analiza wykazała zawartość 69,8% C, 5,7% H i 12,9% Cl, podczas gdy wzorowi $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$ odpowiada 69,9% C, 5,5% H i 12,9% Cl.

Etanolan sodowy, otrzymany z 12,9 g sodu, roz-

puszczonego w 325 ml etanolu, dodawano mieszając w temperaturze 100°C do roztworu 123 g estru etylowego kwasu 4'-chloro-4-dwufenylooctowego w 710 ml węglanu dwuetylu. Mieszaninę poddawano destylacji aż do temperatury 124°C, po czym pozostałość chłodzono przez noc do 0°C i następnego dnia potraktowano 62 ml lodowatego kwasu octowego w 250 ml wody, ekstrahowano eterem i ekstrakt eterowy przemyto roztworem kwaśnego węglanu sodowego i wodą, po czym wysuszono. Odparowano eter i pozostałość destylowano, otrzymując olej, który zestalał się po ochłodzeniu w stałej mieszaninie dwutlenku węgla z acetonem. Po przekrystalizowaniu z lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia 40–60°C otrzymano ester etylowy kwasu 4'-chloro-4-dwufenylooctowego o temperaturze topnienia 47–49°C. Analiza wykazała zawartość 65,5% C, 5,5% H i 10,5% Cl, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{11}ClO_4$ odpowiada 65,8% C, 5,5% H i 10,2% Cl.

34,7 g tego związku dodano mieszając do 100 ml etanolu, zawierającego etanolan sodowy, otrzymany z 2,5 g sodu, po czym dodano 10,5 ml jodku metylu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, dodano 10 ml jodku metylu i dalej ogrzewano godzinę. Po oddestylowaniu alkoholu pozostałość poddano hydrolizie przez ogrzewanie w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną z 200 ml 2,5 N roztworu wodorotlenku sodowego w 100 ml etanolu. Oddestylowano alkohol, pozostałość wodną zakwaszono, zebrano strącony kwas malonowy i ogrzewano go godzinę do temperatury 100°C w celu dekarboksylacji. Pozostałość przekrystalizowano z wodnego roztworu etanolu, otrzymując kwas 2-(4'-chloro-4-dwufenylo)-propionowy o temperaturze topnienia 175–176°C. Stwierdzono zawartość 69,5% C, 5,1% H i 13,8% Cl, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{13}ClO_2$ odpowiada 69,2% C, 5,0% H, 13,6% Cl.

W podobny sposób wytworzono następujące kwasy; stosując odpowiedni ester etylowy kwasu 4-dwufenylooctowego i odpowiedni ester etylowy kwasu 4-dwufenylooctowego i odpowiedni chlorowcoalkil:

kwas 2-(4'-chloro-4-dwufenylo)-masłowy o temperaturze topnienia 153–154°C, zawierający 70,3% C, 5,7% H i 13,15% Cl, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{15}ClO_2$ odpowiada 70,0% C, 5,5% H i 12,9% Cl, kwas 2-(2-bromo-4-dwufenylo)-propionowy o temperaturze topnienia 133–135°C, zawierający 59,1% C i 4,3% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{13}BrO_2$ odpowiada 59,0% C i 4,3% H, kwas 2-(2-fluoro-4-dwufenylo)-propionowy o temperaturze topnienia 110–111°C, zawierający 74,2% C i 5,4% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{13}FO_2$ odpowiada 73,8% C i 5,3% H. W podobny sposób następujące kwasy propionowe i pośrednie maloniany wytworzono z odpowiedniego estru kwasu 4-dwufenylooctowego i węglanu dwuetylu:

ester etylowy kwasu 2'-chloro-4-dwufenylooctowego o temperaturze wrzenia 172–178°C/0,075 mm, zawierający 65,5% C, 5,7% H i 10,45% Cl, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{15}ClO_4$ odpowiada 65,8% C, 5,5% H i 10,2% Cl, kwas α -(2'-chloro-

-4-dwufenylo)-masłowy o temperaturze topnienia 110–112°C, zawierający 69,6% C, 5,4% H i 13,8% Cl, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{13}ClO_2$ odpowiada 69,2% C, 5,0% H i 13,6% Cl, kwas α -(2'-fluoro-4-dwufenylo)-propionowy o temperaturze topnienia 94,5–97°C, zawierający 73,7% C i 5,5% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{13}FO_2$ odpowiada 73,8% C i 5,3% H, kwas α -(2-metylo-4-dwufenylo)-propionowy o temperaturze topnienia 101–103°C, zawierający 80,0% C i 6,9% H, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{15}O_2$ odpowiada 80,0% C i 6,7% H, kwas α -(2-metoksy-4-dwufenylo)-propionowy o temperaturze topnienia 111–113,5°C, zawierający 74,8% C i 6,3% H, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{15}O_2$ odpowiada 75,0% C i 6,25% H.

Przykład II. Roztwór 136 ml bezwodnika octowego w 1580 ml dwusiarczku węgla dodano mieszając do mieszaniny 302,5 g 2-chloro-dwufenylo i 480 g chlorku glinowego w 1000 ml dwusiarczku węgla. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny, po czym oddestylowano rozpuszczalnik, a pozostałość wylano na mieszaninę kwasu solnego z lodem i następnie ekstrahowano eterem, przemyto, wysuszono i odparowano. Pozostałość poddano destylacji i zestalony olej przekrystalizowano z lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia 62–68°C, otrzymując 4-acetylo-2'-chlorodwufenyl o temperaturze topnienia 64–66°C, zawierający 15,3% chloru, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{11}ClO$ odpowiada 15,4% Cl.

215 g tego związku, 44,8 g siarki i 144 ml morfoliny ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin, mieszaninę poddano bezpośrednio hydrolizie przez dalsze ogrzewanie do wrzenia w ciągu 10 godzin z dodatkiem 1520 ml stężonego kwasu solnego i 805 ml lodowatego kwasu octowego. Następnie rozcieńczono mieszaninę wodą, odsączono, ekstrahowano eterem i zalkalizowano, a następnie zakwaszono i ponownie ekstrahowano eterem. Ekstrakt eterowy wysuszono i odparowano eter, pozostałość ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez noc z 500 ml etanolu, do którego dodano 50 ml stężonego kwasu siarkowego. Oddestylowano etanol, rozcieńczono pozostałość wodą, ekstrahowano eterem, przemyto, wysuszono i odparowano. Pozostały olej przedestylowano, otrzymując ester etylowy kwasu 2'-chloro-4-dwufenylooctowego o temperaturze wrzenia 172–174°C/0,5 mm. Analiza wykazała zawartość 69,7% C, 5,6% H i 12,9% Cl, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{15}ClO_2$ odpowiada 69,9% C, 5,5% H i 12,9% Cl.

Przykład III. 240 g 3-nitroaniliny dwuazowano 280 ml kwasu solnego ze 100 ml wody i roztworem 130 g azotynu sodowego w 150 ml wody. Sól dwuazoniową odsączono i silnie mieszało w 1800 ml benzenu w temperaturze wzrastającej od 0° do 10°C, po czym dodano roztwór 330 g trójwodoru octanu sodowego w 500 ml wody i mieszało dalej 48 godzin. Następnie oddzielono warstwę benzenową, przemyto ją wodą, wysuszono i odparowano benzen. Pozostałość przedestylowano, otrzymując 3-nitrodwufenyl jako zestalający się olej. Do mieszaniny 194 g tego związku, 400 g chlorku glinowego i 2500 ml dwusiarczku węgla dodano

kroplami, mieszając 156 g chlorku acetylu i ogrzewano łagodnie do wrzenia 4 godziny. Mieszaninę wiano na lód ze stężonym kwasem solnym, oddzielono warstwę organiczną, przeżyto ją, wysuszono i oddestylowano dwusiarcezek węgla. Pozostałość przekrystalizowano z etanolu, otrzymując 4-acetylo-3'-nitrodwufenyl o temperaturze topnienia 110–111,5°C. 98 g tego związku dodano porcjami do roztworu 280 g dwuwodnego chlorku cynawego w 1700 ml stężonego kwasu solnego i 500 ml etanolu i ogrzewano na łaźni parowej przez 4,5 godziny. Mieszaninę ochłodzono, wiano na mieszaninę lodu z 40% wodorotlenkiem sodowym, odsączono wydzielony osad, przeżyto go wodą i przekrystalizowano z etanolu, otrzymując 4-acetylo-3'-aminodwufenyl o temperaturze topnienia 159–162°C.

21,1 g tego związku rozpuszczono w 125 ml 4N kwasu solnego i dwuazowano roztworem 7,6 g azotynu sodowego w 25 ml wody. Roztwór dwuazoniowy przesączono i dodano kroplami do silnie mieszanego roztworu chlorku miedziawego w kwasie solnym, ogrzewając mieszaninę na łaźni parowej. Po 3,5 godzinach ogrzewania roztwór wylano na lód, ekstrahowano eterem, ekstrakty przeżyto, wysuszono i odparowano eter. Pozostałość przedestylowano, otrzymując 4-acetylo-3'-chlorodwufenyl jako zestalający się olej.

10,4 g tego związku, 5,9 ml morfoliny i 2,17 g siarki ogrzewano pod chłodnicą zwrotną jak opisano w przykładzie I. Powstały tiomorfolid poddano hydrolizie mieszaniną 28 ml kwasu octowego i 35 ml stężonego kwasu solnego. Zebrano powstały surowy produkt i przekrystalizowano go z metanolu, a następnie z lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia 80–100°C. Otrzymano kwas 3'-chloro-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 129–131°C. Analiza wykazała zawartość 68,4% C i 4,6% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{11}ClO_2$ odpowiada 68,1% C i 4,45% H.

W podobny sposób z odpowiednich nowych acetofenonów otrzymano następujące kwasy:

kwas 2-fluoro-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 143–144°C zawierający 73,1% C i 4,8% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{11}FO_2$ odpowiada 73,1% C i 4,8% H, kwas 2-chloro-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 106–107°C, zawierający 68,0% C, 4,7% H i 14,35% Cl, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{11}ClO_2$ odpowiada 68,1% C, 4,5% H i 14,4% Cl, kwas 2-bromo-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 114–116°C, zawierający 57,8% C, 3,9% H i 27,7% Br, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{11}BrO_2$ odpowiada 57,7% C, 3,8% H i 27,5% Br, kwas 2-metoksy-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 111–112°C, zawierający 74,5% C i 5,8% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{14}O_3$ odpowiada 74,4% C i 5,8% H, kwas 3-metoksy-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 162–164°C, zawierający 74,7% C i 5,8% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{14}O_3$ odpowiada 74,4% C i 5,8% H.

Przykład IV. 30 g 4-acetylo-2'-chlorodwufenylnu, otrzymanego jak w przykładzie II oraz 6,5 g siarki 18 ml morfoliny ogrzewano pod chłodnicą

zwrotną w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymany tiomorfolid poddano hydrolizie przez potraktowanie 90 ml kwasu octowego i 105 ml stężonego kwasu solnego. Wytrącony surowy produkt przekrystalizowano z rozcieńczonego metanolu i powtórnie z mieszaniny benzenu i lekkiej benzyny, mającej temperaturę wrzenia 80–100°C, otrzymując kwas 2'-chloro-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 116,5–119,5°C, w którym stwierdzono 68,5% C i 4,7% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{11}ClO_2$ odpowiada 68,1% C i 4,5% H.

Przykład V. Roztwór 4,8 ml bezwodnika octowego w 50 ml dwusiarczku węgla dodano mieszając do mieszaniny 10 g 2-fluorodwufenylnu, 20 g chlorku glinowego i 80 ml dwusiarczku węgla, ogrzewając mieszaninę łagodnie pod chłodnicą zwrotną. Po upływie 1,5 godziny oddestylowano większą część dwusiarczku węgla wraz z dużą ilością gazowego chlorowodoru, pozostałość wylano na mieszaninę kwasu solnego z lodem i następnie ekstrahowano eterem. Eterowe wyciągi przeżyto, wysuszono i oddestylowano z nich eter. Pozostałość przekrystalizowano z etanolu, otrzymując 4-acetylo-2'-fluorodwufenyl o temperaturze topnienia 84–85°C. 5,6 g tego związku, 1,3 g siarki i 3,8 ml morfoliny ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Otrzymany tiomorfolid poddano hydrolizie przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną przez 25 godzin, po dodaniu 20 ml kwasu octowego i 30 ml stężonego kwasu solnego. Wydzielony stały produkt odsączono, przeżyto, wysuszono i przekrystalizowano z benzyny wrzącej w granicach 80–100°C. Otrzymano kwas 2'-fluoro-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 101–103°C, zawierający 72,9% C i 4,7% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{11}FO_2$ odpowiada 73,1% C i 4,8% H.

Przykład VI. Roztwór 140 g 2-amino-5-chlorotoluenu w 2500 ml benzenu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 18 godzin z roztworem 175 ml azotynu amylu w 500 ml benzenu. Następnie oddestylowano rozpuszczalnik i pozostałość poddano destylacji frakcjonowanej w próżni. Otrzymano 4-chloro-2-metyldwufenyl o temperaturze wrzenia 109–111°C pod ciśnieniem 0,8–1,0 mm Hg. 75 g tego związku rozpuszczono w 100 ml benzenu i dodawano kroplami, mieszając, do roztworu 60 g chlorku glinowego i 40 ml chlorku acetylu w 250 ml nitrobenzenu, utrzymując temperaturę 0–5°C, po czym mieszano dalej przez 30 minut i następnie pozostawiono mieszaninę w spokoju na 18 godzin, utrzymując wspomnianą temperaturę, ponownie mieszano przez 5 godzin w temperaturze pokojowej i wylano na stężony kwas solny z lodem. Otrzymaną mieszaninę ekstrahowano eterem, wyciąg eterowy przeżyto, wysuszono i odparowano eter, po czym oddestylowano nitrobenzen z parą wodną, a pozostałość przekrystalizowano z etanolu otrzymując 4-acetylo-4'-chloro-2'-metyldwufenyl o temperaturze topnienia 80–82°C.

24,5 g tego związku, 5 g siarki i 15 ml morfoliny ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 18 godzin. Powstały tiomorfolid poddano hydrolizie ogrzewając dalej w ciągu 48 godzin, po dodaniu 80 ml

kwasu octowego i 100 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę ochłodzono, ekstrahowano mieszaniną jednakowych objętości eteru i benzyny o temperaturze wrzenia 62–68°C, po czym warstwą organiczną przemyto, wysuszono i oddestylowano rozpuszczalniki. Pozostałość rozpuszczono w 200 ml 1N roztworu wodorotlenku sodowego, ogrzano do wrzenia z węglem aktywnym i odsączono. Przesącz rozcieńczono wodą do 1 litra, dodano 92 g wodorotlenku sodowego i podczas mieszania dodawano w ciągu 3 godzin w temperaturze 95–100°C 85 g stopu Raney'a. Następnie mieszaninę jeszcze przez godzinę pozostawiono zawieszoną do odstania się w temperaturze 0–5°C w ciągu 3 godzin, odsączono i przesącz zakwaszono. Kwaśny przesącz ekstrahowano 1500 ml mieszaniny 1:1 eteru i benzyny o temperaturze wrzenia 80–100°C, ekstrakt przemyto, wysuszono, oddestylowano zeń rozpuszczalniki, a pozostałość przekrystalizowano z benzyny o temperaturze wrzenia 80–100°C. Otrzymano kwas 2'-metylo-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 108–110°C, zawierający 79,4% C i 6,3% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{14}O_2$ odpowiada 79,6% C i 6,2% H.

W podobny sposób otrzymano kwas 2'-etylo-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 82–83°C, zawierający 79,6% C i 6,5% H, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{16}O_2$ odpowiada 80,0% C i 6,7% H.

Przykład VII. Zawieszono 68 g kwasu 4-dwufenylooctowego w 100 ml wody ochłodzono i dodano do niej 96 ml 2,84 N roztworu wodnego dwumetyloaminy. Mieszaninę tę ochłodzono lodem i dodano do niej kroplami, mieszając, 22 ml 38% roztworu aldehydu mrówkowego. Kontynuowano mieszanie w temperaturze pokojowej przez noc, po czym przesączono i zakwaszono przesącz kwasem solnym do wartości pH = 4. Wytrącony osad zebrano na sączku zawieszono w 150 ml wody, zubożniono wodorotlenkiem sodowym i ogrzewano przez noc pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu. Następnie mieszaninę ochłodzono, zakwaszono kwasem solnym, zebrano wytrącony osad i przekrystalizowano go z etanolu rozcieńczonego wodą. Otrzymano kwas 2,4'-dwufenyloakrylowy o temperaturze topnienia 180–182°C, zawierający 80,4% C i 5,6% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{12}O_2$ odpowiada 80,3% C i 5,4% H.

Przykład VIII. Roztwór 258 g 4-bromo-2-metyloaniliny w 1500 ml benzenu dodawano do roztworu 240 ml azotynu n-butyłu w 1500 ml benzenu. Mieszaninę pozostawiono w spokoju przez noc w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewano ją pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalniki i pozostałość ekstrahowano lekką benzyną. Ekstrakt przemyto roztworem wodorotlenku sodowego, a następnie wodą i wysuszono, po czym rozpuszczalniki i pozostałość przedestylowano. Otrzymano 4'-bromo-2-metylodwufenyl o temperaturze wrzenia 113–114°C pod ciśnieniem 0,7 mm Hg, zawierający 32,3% Br, podczas gdy wzorowi $C_{13}H_{11}Br$ odpowiada 32,4% Br.

61,7 g tego związku i 26,3 g cyjanku miedziawego w 40 ml dwumetyloformamidu ogrzewano pod

chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Gorącą mieszaninę wlewo do mieszaniny 105 g chlorku żelazowego, 25 ml stężonego kwasu solnego i 150 ml wody. Mieszaninę ogrzewano do temperatury 60–70°C przez 20 minut i na gorąco ekstrahowano sześć razy 200 ml toluenu. Wyciągi połączone, przemyto rozcieńczonym kwasem solnym i na koniec wodą, po czym wysuszono, oddestylowano toluen, a pozostały nitryl przedestylowano w 128–130°C pod ciśnieniem 0,5 mm Hg. Destylat zmieszano z lekką benzyną o temperaturze wrzenia 62–68°C i zamrożono w mieszaninie stałego dwutlenku węgla z acetonem. Zestawiony oleisty nitryl przekrystalizowano z benzyny o temperaturze wrzenia 62–68°C, otrzymując 4-cyano-2-metylodwufenyl o temperaturze topnienia 37–38°C, zawierający 87,0% C, 5,5% H i 7,3% N, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{11}N$ odpowiada 87,05% C, 5,7% H i 7,25% N.

10,2 g tego związku w 70 ml suchego eteru dodawano kroplami, mieszając, do roztworu jodku metylomagnezowego, otrzymanego z 6,5 g magnezu i 36,2 jodku metylu, w 80 ml eteru o temperaturze pokojowej. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, stale mieszając, po czym mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Produkt rozłożono następnie 200 ml 2N kwasu solnego, oddestylowując równocześnie eter. Po dodaniu całej ilości kwasu solnego mieszano jeszcze przez 15 minut w temperaturze 90–100°C w celu zakończenia procesu hydrolizy. Następnie mieszaninę ochłodzono, ekstrahowano mieszaniną równych objętości eteru i acetonu, wyciąg wysuszono, oddestylowano rozpuszczalniki i pozostałość w postaci czerwonej masy o konsystencji gumy ekstrahowano wrzącą benzyną o temperaturze wrzenia 62–68°C. Ekstrakt ochłodzono w mieszaninie oziębiającej, otrzymując kryształy 4-acetylo-2-metylodwufenilu o temperaturze topnienia 84–85°C, zawierającego 85,6% C i 6,6% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{14}O$ odpowiada 85,75% C i 6,7% H.

Mieszaninę 14,1 g tego związku z 3,5 g siarki i 30 ml morfoliny ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin. Produkt poddano hydrolizie i wyodrębnianiu w sposób opisany w przykładzie III. Otrzymano kwas 2-metylo-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 107–108°C, zawierał on 80,0% C i 6,2% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{14}O_2$ odpowiada 79,1% C i 6,2% H.

W podobny sposób przygotowano następujące kwasy: kwas 3-fluoro-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 178–180°, zawierający 73,3% C i 5,0% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{11}FO_2$ odpowiada 73,1% C i 4,8% H, kwas 3-chloro-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 142–145,5°C, zawierający 67,8% C, 4,5% H i 14,7% Cl, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{11}ClO_2$ odpowiada 68,1% C, 4,5% H i 14,4% Cl, kwas 2-etylo-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 69–70°C, zawierający 80,1% C i 6,8% H, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{16}O_2$ odpowiada 80,0% C i 6,7% H, kwas 2-trójfluorometylo-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 101–103°C, zawierający 20,7% F

podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{11}F_3O_2$ odpowiada 20,4% F.

Przykład IX. 15,0 g 3-fluorodwufenylo w 28 ml nitrobenzenu dodawano kroplami, mieszając, do mieszaniny 56 ml nitrobenzenu, 13,5 g chlorku glinowego i 8,5 ml chlorku acetylu, utrzymując temperaturę 0–5°C. Po odstaniu w tej temperaturze w ciągu 2 dni, produkt rozłożono wylewając na mieszaninę lodu z kwasem solnym, po czym ekstrahowano eterem, odparowano z wyciągu eter, a następnie oddestylowano nitrobenzen z parą wodną. Pozostałość przemyto wodą, wysuszono w próżni i przekrystalizowano z metanolu i drugi raz z benzyny o temperaturze wrzenia 62–68°C. Otrzymano 4-acetylo-3'-fluorodwufenyl o temperaturze topnienia 91–93°C, zawierający 79,08% C i 5,4% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{11}FO$ odpowiada 78,5% C i 5,1% H.

Mieszaninę 4 g tego związku z 0,97 g siarki i 6 ml morfoliny gotowano pod chłodnicą zwrotną przez 16 godzin, po czym produkt poddano hydrolizie przez dalsze ogrzewanie w ciągu 7,5 godzin z dodatkiem 30 ml kwasu octowego, 4,5 ml stężonego kwasu siarkowego i 6 ml wody. Roztwór rozcieńczono wodą, zebrano utworzony osad, rozpuszczono go w roztworze węglanu sodowego, odsączono i przesącz zakwaszono rozcieńczonym kwasem solnym. Zebrano wytrącony osad, przemyto go wodą, wysuszono w temperaturze 100°C i przekrystalizowano z benzenu, a następnie z lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia 80–100°C. Otrzymano kwas 3'-fluoro-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 143°C, zawierający 73,2% C i 5,1% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{11}FO_2$ odpowiada 73,1% C i 4,8% H.

Przykład X. 0,5 g kwasu 2-hydroksy-4-dwufenylooctowego, 3 ml jodku metylu i 10 ml acetonu ogrzewano w ciągu 17 godzin pod chłodnicą zwrotną z 0,9 g węglanu potasowego. Następnie oddestylowano aceton, dodano 10 ml 2N roztworu wodorotlenku sodowego i 5 ml etanolu i ogrzewano dalej przez godzinę, po czym oddestylowano alkohol, a pozostały roztwór zakwaszono rozcieńczonym kwasem solnym. Zebrano powstały osad, przemyto go wodą i wysuszono w próżni, a następnie przekrystalizowano z benzyny o temperaturze wrzenia 80–100°C. Otrzymano kwas 2-metoksy-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 108–111°C, odpowiadający związkowi, otrzymanemu w sposób opisany w przykładzie III.

W podobny sposób, wychodząc z odpowiedniego hydroksykwasu i halogenków alkilowych, otrzymano następujące związki: kwas 2'-metoksy-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 168–170,5°C, zawierający 74,9% C i 5,9% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{14}O_3$ odpowiada 74,4% C i 5,8% H oraz kwas 2-etoksy-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 70,5–72°C, zawierający 75,4% C i 6,2% H, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{16}O_3$ odpowiada 75,0% C i 6,25% H.

Przykład XI. 10 g kwasu 2'-fluoro-4-dwufenylooctowego, 2,5 ml stężonego kwasu siarkowego i 75 ml etanolu ogrzewano w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną, oddestylowano nadmiar

etanolu pod próżnią i pozostałość rozcieńczono wodą. Ester rozpuszczono w eterze, przemyto wodnym roztworem węglanu sodowego, a następnie wodą. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość przedestylowano, otrzymując ester etylowy kwasu 2'-fluoro-4-dwufenylooctowego o temperaturze wrzenia 163°C pod ciśnieniem 1 mm Hg i o temperaturze topnienia 42–48°C. Zawierał on 74,6% C i 6,1% H, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{15}FO_2$ odpowiada 74,4% C i 5,8% H.

W podobny sposób otrzymano ester etylowy kwasu 2-metylo-4-dwufenylooctowego o temperaturze wrzenia 152–153°C pod ciśnieniem 0,6 mm Hg, zawierający 80,3% C i 7,3% H, podczas gdy wzorowi $C_{17}H_{18}O_2$ odpowiada 80,3% C i 7,1% H oraz ester etylowy kwasu α -(2'-chloro-4-dwufenylo)-propionowego o temperaturze wrzenia 166–168°C pod ciśnieniem 1,4 mm Hg, zawierający 71,0% C i 5,8% H, podczas gdy wzorowi $C_{17}H_{17}ClO_2$ odpowiada 70,7% C i 5,9% H.

Przykład XII. 4-acetylo-2-aminodwufenyl dwuazowano w znany sposób, po czym dodano do ksantogenianu etylopotasowego i ekstrahowano eterem. Z warstwy eterowej odparowano eter i pozostałość poddano hydrolizie za pomocą wodnego roztworu wodorotlenku potasowego. Otrzymano 4-acetylo-2-metylotiodwufenyl o temperaturze topnienia 90–92°C, zawierający 74,7% C, 5,95% H i 13,2% S, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{14}OS$ odpowiada 74,4% C, 5,8% H i 13,2% S. Związek ten przekształcono znaną metodą Willgerodt'a opisaną w przykładzie I, w kwas 2-tio-nylo-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 97,5–99°C, zawierający 70,0% C, 5,6% H i 12,2% S, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{14}O_2S$ odpowiada 69,8% C, 5,4% H i 12,4% S.

Przykład XIII. 7,0 estru etylowego kwasu 2'-chloro-4-dwufenylooctowego przygotowanego w sposób opisany w przykładzie II, wraz z 53 ml eteru dodawano powoli, mieszając, do mieszaniny 1,26 g wodoru litowoglinowego w 53 ml eteru, po czym ogrzewano w ciągu 1 godziny pod chłodnicą i następnie potraktowano wodą i rozcieńczonym kwasem siarkowym i ekstrahowano eterem. Warstwę eterową przemyto wodą, wysuszono i pozostałość przedestylowano, otrzymując 2-(2'-chloro-4-dwufenylo)-etan-1-ol o temperaturze wrzenia 140–142°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg, zawierający 72,6% C i 5,8% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{13}ClO$ odpowiada 72,2% C i 5,5% H.

W podobny sposób, stosując odpowiednie estry, otrzymano 2-(2'-chloro-4-dwufenylo) propan-1-ol o temperaturze wrzenia 153–154°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg, zawierający 73,05% C i 6,4% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{15}ClO$ odpowiada 73,0% C i 6,1% H.

Przykład XIV. Mieszaninę 3 g kwasu 2'-fluoro-4-dwufenylooctowego i 6 ml chlorku tionylu ogrzewano w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym nadmiar chlorku tionylu oddestylowano pod chłodnicą zwrotną. Pozostały chlorek kwasowy rozpuszczono w 50 ml bezwodnego eteru w temperaturze 0–5°C i do roztworu dodawano kroplami, mieszając, roztwór 1,85 g 2-dwuetyloaminoetan-1-olu w 10 ml eteru. Po od-

staniu w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny dodano 20 ml wody, zebrano warstwę wodną i dodano do niej wyciąg z warstwy eterowej w kwasie solnym. Połączone wyciągi wodne prze-
myto eterem, zalkalizowano wodorotlenkiem sodowym w temperaturze 0°C do pH = 8 i otrzymaną
zasadę ekstrahowano eterem. Roztwór prze-
myto wodą, wysuszono i przedestylowano, uzyskując
2'-fluoro-4-dwufenylooctan 2-dwuetyloaminoetylu o temperaturze wrzenia 170—172°C, pod ciśnieniem 0,7 mm Hg. Związek ten zawierał 73,5% C, 7,4% H oraz 4,2% N, podczas gdy wzorowi $C_{20}H_{24}FNO_2$ odpowiada skład: 72,9% C, 7,3% H oraz 4,3% N.

Wolną zasadę rozpuszczono w bezwodnym eterze i dodano roztwór eterowy chlorowodoru. Odsączono wytrącony osad, prze-
myto bezwodnym eterem i przekrystalizowano z mieszaniny etanolu i eteru, otrzymując chlorowodorek estru 2-dwuetyloaminoetylowego kwasu 2'-fluoro-4-dwufenylooctowego o temperaturze topnienia 125°C. Produkt ten zawierał 3,9% N, podczas gdy wzorowi $C_{20}H_{24}FNO_2$ HCl odpowiada zawartość 3,8% N.

Przykład XV. Do roztworu 0,5 g kwasu 2'-fluoro-4-dwufenylooctowego w 10 ml suchego eteru dodano w nadmiarze roztwór piperydyny w suchym eterze. Oddzielono osad, prze-
myto go eterem i przekrystalizowano z mieszaniny etanolu z eterem. Otrzymano ester piperydyny i kwasu 2'-fluoro-4-dwufenylooctowego o temperaturze topnienia 138—140°C, zawierający 4,3% N, podczas gdy wzorowi $C_{19}H_{22}FNO_2$ odpowiada 4,4% N.

Przykład XVI. 100 mg kwasu 2'-fluoro-4-dwufenylooctowego w etanolu potraktowano nadmiarem gazowego amoniaku i odparowano do sucha. Pozostałość wysuszoną w temperaturze 60°C pod ciśnieniem 2 mm Hg stanowiła sól amonowa kwasu 2'-fluoro-4-dwufenylooctowego o temperaturze topnienia 132—135°C, zawierająca 5,3% N, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{14}FNO_2$ odpowiada 5,7% N.

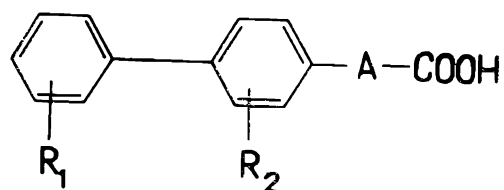
Przykład XVII. 58 g 2-bromonitrobenzenu i 81 g 2,5-dwubromonitrobenzenu rozpuszczono w 250 ml nitrobenzenu i ogrzewano do 170—180°C w ciągu 15 minut, dodając 70 g sproszkowanej miedzi. Po dalszych 15 minutach mieszania w temperaturze 180°C mieszaninę ochłodzono i przesączono. Przesącz oddestylowano w próżni w temperaturze 100°C i pozostałość ucierano z metanolem do otrzymania stałej masy, którą następnie przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano surowy 4-bromo-2,2'-dwunitrodwufenyl o temperaturze topnienia 120—124°C. 50 g tego związku ekstrahowano w aparacie Soxhlet'a mieszaniną 750 etanolu, 330 g dwuwodnego chlorku cynowego z dodatkiem stężonego kwasu solnego. Mieszaninę ogrzewano następnie pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut od zakończenia dodawania związku dwunitrowego, po czym odparowano rozpuszczalnik. Do pozostałości dodano wodny roztwór wodorotlenku sodowego, aż do rozpuszczenia substancji nieorganicznej, po czym ekstrahowano eterem. Wyciąg eterowy wysuszono, odparowano eter, pozostałość przedestylowano i destylat przekrystalizowano z lekkiej benzyny, wrzającej w temperatu-

rze 62—68°C. Otrzymano 2,2'-dwuamino-4-bromo-dwufenyl o temperaturze topnienia 61—62°C, zawierający 30,7% Br i 10,7% N, podczas gdy wzorowi $C_{12}H_{11}BrN_2$ odpowiada 30,4% Br i 10,5% N. 10 g tej aminy rozpuszczono w mieszaninie 20 ml czterowodorofuranu i 38 ml 40% kwasu fluoroborowego i w temperaturze 0°C dodano roztwór 6 g azotynu sodowego w 10 ml wody. Całość miesza-
no w temperaturze 0°C przez 15 minut, po czym odsączono czerwonobrunatny osad i prze-
myto 4% kwasem fluoroborowym, a następnie mieszaniną eteru i metanolu w stosunku 9:1 i wreszcie eterem. Wysuszony fluoroboran zmieszano z 100 ml suchego ksylenu i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną, mieszając, aż do wystąpienia burzliwego wydzielania się trójfluorku boru. Następnie ogrzewano jeszcze przez godzinę po ustaniu reakcji, ochłodzono mieszaninę i miesza-
no przez 30 minut po dodaniu 100 ml 5N wodorotlenku sodowego.

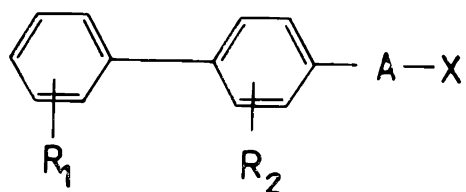
Oddzielono warstwę organiczną, prze-
myto wodą, wysuszono i odparowano. Pozostałość przekrystalizowano z lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia 40—60°C, otrzymując 4-bromo-2,2'-dwufluorodwufenyl o temperaturze topnienia 45—46°C, zawierający 53,6% C, 2,7% H i 29,3% Br, podczas gdy wzorowi $C_{12}H_7BrF_2$ odpowiada 53,5% C, 2,6% H i 29,8% Br. Związek ten przeprowadzono przez nityryl i acetofenon w odpowiedni kwas, jak to opisano w przykładzie VIII. Otrzymano kwas 2,2'-dwufluoro-4-dwufenylooctowy o temperaturze topnienia 126—127°C, zawierający 67,7% C i 4,5% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{10}F_2O_2$ odpowiada 67,7% C i 4,0% H.

Zastrzeżenia patentowe

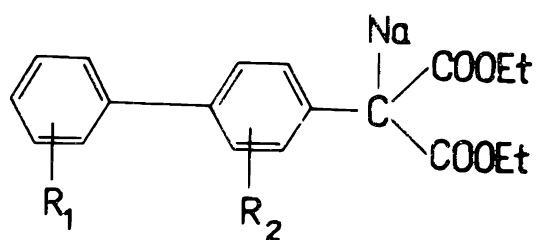
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenylalkanowych o właściwościach terapeutycznych, o ogólnym wzorze 1, w którym każdy z symboli R_1 oraz R_2 oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę chlorowcoalkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową lub tioalkilową o 1—4 atomach węgla, A oznacza grupę $-CH_2-$, grupę $-CH(CH_3)-$ lub grupę $-C(=CH_2)-$, przy czym oba symbole R_1 oraz R_2 oznaczają atomy wodoru tylko wtedy, gdy A oznacza grupę $-C(=CH_2)-$, zaś A nie oznacza grupy $-CH_2-$, gdy R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 oznacza grupę 3-metylową, oraz gdy R_1 oznacza podstawnik w pozycji 4' nie będący atomem wodoru, jak również odpowiednich soli, estrów i alkoholi, wyprowadzonych ze związków o wzorze 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza grupę cyjanową, karbomoiłową, N,N-dwupodstawioną grupę tiokarbamoiłową lub alkoksykarbonyłową, poddaje się hydrolizie i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 oraz R_2 mają wyżej podane znaczenie, zaś A oznacza grupę $-CH_2-$, ewentualnie estryfikuje się alkoholem o wzorze ROH, w którym R oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, powstały ester poddaje się reakcji z węglanem



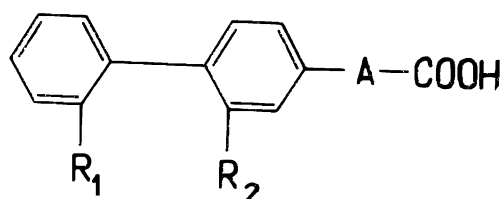
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4