

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68 984

Patent dodatkowy
do patentu

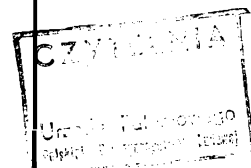
Kl. 12o,11

Zgłoszono: 30.08.1968 (P. 128 839)

Pierwszeństwo: 27.09.1967 dla zastrz.
1, 2, 5—10
01.08.1968 dla zastrz.
3 i 4
Belgia.

MKP C07c 63/54

Opublikowano: 20.05.1974



Współtwórcy wynalazku: Nguyen Phuc Buu-Hoi, Georges Lambelin,
Claude Gillet

Właściciel patentu: MADAN AG, Chur (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu fenylooctowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu fenylooctowego, zwłaszcza kwasów p-alkiloksy-, p-alkenyloksy- i p-alkinyloksyfenylooctowych ewentualnie w ich postaci soli.

Kwasy wytwarzane sposobem według wynalazku mają budowę określoną wzorem ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy liniowy lub rozgałęziony, zawierający 2—5 atomów węgla, rodnik alkinyłowy, zawierający 3 lub 4 atomy węgla, R_2 i R_3 oznaczają, niezależnie, rodnik alkilowy liniowy lub rozgałęziony, zawierający 1—3 atomów węgla, niższy rodnik alkenyłowy zawierający 2—4 atomów węgla, niższy rodnik alkoksylowy zawierający 1—4 atomów węgla albo atom chlorowca, przy czym R_2 i R_3 mogą być identyczne lub różne, a jeden z pośród tych podstawników może być wodorem, R_4 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy liniowy lub rozgałęziony, zawierający do 4 atomów węgla, przy czym w przypadku gdy R_2 oznacza atom fluoru, a R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru, R_1 nie oznacza niższego rodnika alkilowego.

Przedmiotem wynalazku jest także sposób wytwarzania soli scharakteryzowanych wyżej kwasów z metalami alkalicznymi i metalami ziem alkalicznych oraz ich soli aminowych.

Stwierdzono, że omawiane związki mogą mieć liczne zastosowania w farmakologii, bowiem odznaczają się one działaniem przeciwwgorączkowym,

2

przeciwzapalnym, znieczulającym i przeciwmurczowym. Toksyczność tych związków jest niska.

Poniżej podano przykłady związków aktywnych biologicznie, odpowiadających ogólnemu wzorowi 1:

- 5 kwas 3-chloro-4-alliloksyfenylooctowy, kwas 3-chloro-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowy, kwas 3-chloro-4-(2-butenyloksy)-fenylooctowy, kwas 3-chloro-4-izopropyloksyfenylooctowy, kwas 3-chloro-4-(2-metyloalliloksy)-fenylooctowy, kwas 3-chloro-4-n-amyloksyfenylooctowy, kwas 3-metoksy-
- 10 -4-alliloksyfenylooctowy, kwas 3-metoksy-4-n-propyloksyfenylooctowy, kwas 3-metoksy-4-(2-metyloalliloksy)-fenylooctowy, kwas 3-metoksy-4-(2-butenyloksy)-fenylooctowy, kwas 3-metoksy-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowy, kwas 3-metylo-4-alli-
- 15 ksyfenylooctowy, kwas 3-metylo-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowy, kwas 3-metylo-4-(2-metyloalliloksy)-fenylooctowy, kwas 3-metylo-4-(2-butenyloksy)-fenylooctowy, kwas 3-metylo-4-n-butyloksyfenylooctowy, kwas 3-bromo-4-alliloksyfenyloocto-
- 20 wy, kwas 3-fluoro-4-alliloksyfenylooctowy, kwas 3-bromo-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowy, kwas 3-fluoro-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowy, kwas 3-bromo-4-n-butyloksyfenylooctowy, kwas 3-fluoro-
- 25 4-(2-butenyloksy)-fenylooctowy, kwas 3-fluoro-4-n-butyloksyfenylooctowy, kwas 3-etylo-4-alli-
- 30 ksyfenylooctowy, kwas 3-etylo-4-n-propyloksyfenylooctowy, kwas 3-izopropilo-4-n-butyloksyfenylooctowy, kwas 3-izopropilo-4-alliloksyfenylooctowy, kwas 3-etoksy-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowy,

kwasy 3-etoksy-4-alliloksyfenylooctowy, kwas 3-etoksy-4-n-propyloksyfenylooctowy, kwas 3,5-dwuchloro-4-alliloksyfenylooctowy, kwas 3,5-dwubromo-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowy, kwas 3,5-dwubromo-4-alliloksyfenylooctowy, kwas 3,5-dwumetylo-4-alliloksyfenylooctowy, kwas 3,5-dwumetylo-4-n-propyloksyfenylooctowy, kwas 3,5-dwumetylo-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowy, kwas 3,5-dwuchloro-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowy, kwas 3,5-dwuchloro-n-propyloksyfenylooctowy, kwas 3-chloro-5-metylo-4-alliloksyfenylooctowy, kwas 3-chloro-5-metylo-4-n-propyloksyfenylooctowy, kwas 3-chloro-4-alliloksy-5-metoksyfenylooctowy, kwas α -(3-chloro-4-alliloksyfenylo)-propionowy, kwas α -(3-bromo-4-alliloksyfenylo)-propionowy, kwas α -[3-bromo-4-(2-propynyloksyfenylo)] - propionowy, kwas α -(3-fluoro-4-alliloksyfenylo)-propionowy, kwas α -(3-chloro-4-n-propyloksyfenylo)-propionowy, kwas α -[3-chloro-4-(2-propynyloksyfenylo)]-propionowy, kwas 3-bromo-5-chloro-4-alliloksyfenylooctowy, kwas 3-metoksy-5-bromo-4-alliloksyfenylooctowy, kwas 3,5-dwuchloro-4-alliloksyfenylooctowy, kwas 3-bromo-5-metylo-4-alliloksyfenylooctowy, kwas 3-bromo-5-metylo-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowy, kwas 3-bromo-5-metylo-4-(2-butenyloksy)-fenylooctowy.

Przykładem soli, które mogą być otrzymywane sposobem według wynalazku są następujące: sól sodowa kwasu 3-chloro-4-alliloksyfenylooctowego, sól magnezowa kwasu 3-chloro-4-alliloksyfenylooctowego, sól etanoloaminowa kwasu 3-chloro-4-alliloksyfenylooctowego, sól etanoloaminowa kwasu 3-fluoro-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowego, sól etanoloaminowa kwasu 3-fluoro-4-alliloksyfenylooctowego.

Najbardziej korzystnymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są następujące kwasy: kwas 4-alliloksy-3-chlorofenylooctowy, kwas 4-alliloksy-3-fluorofenylooctowy, kwas 4-alliloksy-3,5-dwuchlorofenylooctowy, kwas 3-chloro-

-4-izopropyloksyfenylooctowy, kwas 3,5-dwuchloro-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowy, kwas α -(4-alliloksy-3-fluorofenylo)-propionowy.

Wytwarzanie związków o wzorze 1 sposobem według wynalazku polega na hydrolizie związków o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podanej wyżej, a X oznacza grupę cyjanową -CN lub estrową -COOR₅, w której R₅ oznacza niższy rodnik alkilowy.

W przypadku, kiedy X oznacza grupę -CN hydrolizę związku o wzorze ogólnym 2 do pożądanego kwasu prowadzi się w środowisku kwaśnym lub zasadowym. W przypadku, gdy X oznacza grupę -COOR₅, wyjściowy związek o wzorze ogólnym 2 zatrzymuje się z podstawionego estru kwasu p-hydroksyfenylooctowego o wzorze ogólnym 3, w którym R₂, R₃, R₄ i R₅ mają znaczenie podane poprzednio, alkilując go w położeniu para halogenkiem alkilu, alkenyłu lub alkinyłu, a otrzymany w ten sposób ester hydrolizuje się otrzymując pożądaną kwas.

Otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól metalu alkalicznego, metalu ziem alkalicznych lub sól aminową.

W celu wytworzenia soli metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych alkoholowy roztwór związku o wzorze 1 traktuje się alkoholowym roztworem soli metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, a następnie odparowuje się rozpuszczalnik.

Sole aminowe wytwarza się przez traktowanie aminą roztworu związku o wzorze 1 w niepolarnym rozpuszczalniku.

Kwasy wytwarzane sposobem według wynalazku i ich sole odznaczają się niską toksycznością i cennymi właściwościami farmakologicznymi, szczególnie z uwagi na ich działania przeciwzapalne, przeciwgorączkowe, przeciwbólowe i przeciwkurczowe. Właściwości tych związków są scharakteryzowane w tablicy.

Tablica

R ₁	R ₂	R ₃	LD ₅₀	Działanie przeciwbólowe	
				metodą Siegmunda	metodą Randalla i Selitto
1	2	3	4	5	6
allil	Cl-	H	100 (815—1485)	25 (17—38)	110—400
allil	CH ₃	H	850 (556—1301)	140 (95—206)	108—400
allil	CH ₃ O-	H	2250 (1730—2925)	102 (66—158)	33—400
allil	Cl-	CH ₃ -		30 (20—45)	—
allil	F-	H		22,5 (15—33,5)	—
allil	Br-	CH ₃ -		75 (47—120)	64—400
allil	Cl-	Cl-	975 (757—1257)	—	—
allil	CH ₃ -	CH ₃ -	1425 (1207—1681)		
2-butenyl	CH ₃ -	H		>400	13—400
2-butenyl	Cl-	H		73 (51—104)	—
2-butenyl	F-	H		±98	
2-butenyl	C ₂ H ₅ O-	H	1825 (1351—2463)		
2-propynyl	Cl-	H	—	66 (45—97)	117—400

1	2	3	4	5	6
2-propynyl	CH ₃ -	H	920 (752—1168)	310 (207—455)	191—400
2-propynyl	CH ₃ O-	H		102 (51—204)	153—400
2-propynyl	Br-	CH ₃ -	96 (653—1411)	47 (26—85)	
2-propynyl	F-	H		22,5 (14,2—35,6)	
2-propynyl	C ₂ H ₅ O	H	±2350		
2-propynyl	CH ₃ -	CH ₃ -	1425 (1168—1738)		
n-propyl	Cl-	H	1160 (947—1421)	37 (26—52,5)	
izopropyl	Cl-	H	1400 (1120—1750)		
2-metyloallil	Cl-	H	>4000	72 (53—97)	
2-metyloallil	F-	H	920 (613—1380)	42 (19—92)	
Kontrola					
	Aspiryna			76 (46,8—120)	125
	Fenacetyna			94 (63—141)	53
	Propoksyfen			30,5 (21,5—43,3)	311
	Kodeina			17 (11,3—25,5)	—
	Aminopiryna			110 (71—171)	83

Wartości LD₅₀ podano w mg/kg ciężaru ciała myszy przy podawaniu per os. Wartości w nawiasach podają przedziały ufności dla 95%.

Ocenę działania przeciwbólowego przeprowadzono metodą Siegmunda [E. Siegmund, R. Cadmier i G. Lu, Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 95; 729 (1957)] i metodą Randalla i Salitto [Arch. int. Pharmacodyn, III, 409 (1957)].

Wyniki uzyskane metodą Siegmunda wyrażone są jako ED₅₀ w mg/kg; wartości w nawiasach podają przedziały ufności dla 95%.

Metodą Randalla i Salitto określa się w gramach największy wzrost progu bólu.

Działanie przeciwwzpalne można ocenić metodą Benitza i Halla [Arch. int. Pharmacodyn, 144, 1—2, 185 (1964)] na podstawie zmniejszenia ciężaru ropnia wywołanego działaniem karrageniny.

Jeżeli przyjmie się, że skuteczność znanego środka przeciwwzpalnego — fenylobutazonu odpowiada według tej metody oceny wartości 1, to — przykładowo — kwas 3-metylo-4-alliloksyfenylooctowy odznacza się skutecznością odpowiadającą wartości 0,5.

Jeżeli w ocenie działania przeciwgorączkowego przyjmie się, że skuteczność aspiryny odpowiada wartości 1, to skuteczność kwasu 3-chloro-4-alliloksyfenylooctowego wynosi 4—5, a kwasu 3-metylo-4-alliloksyfenylooctowego — 2.

Kwasy i sole kwasów, wytwarzania których dotyczy niniejszy wynalazek można podawać same lub wraz z innymi środkami farmakologicznymi o działaniu podobnym lub różnym. Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku najkorzystniej jest stosować w postaci tabletek lub roztworów do iniekcji. I tak np. kwas 3-chloro-4-alliloksyfenylooctowy może wchodzić w skład następującego preparatu w postaci tabletek:

Kwas	500 mg
Aerosil	40 mg
Avicell	210 mg
	750 mg

Kwas i Aerosil zgniata się razem, a następnie rozdrabnia i przesiewa, po czym miesza się z Avicellem oraz, ewentualnie, z etylovaniliną, w celu stłumienia nieprzyjemnej woni.

Sól etanoloaminową kwasu 3-chloro-4-alliloksyfenylooctowego można stosować w postaci roztworu do iniekcji w składzie następującym:

Sól kwasu	0,166 g/ml
Ksyllokaina	0,010 g/ml
Alkohol benzylowy	0,015 g/ml

Sposób wytwarzania podstawionych kwasów o wzorze ogólnym 1 według wynalazku ilustrują podane niżej przykłady, nie wyczerpujące jednakże możliwości jego zastosowania.

Przykład I. Wytwarzanie kwasu 3-chloro-4-(2-butenyloksy)-fenylooctowego.

Ogrzewa się do wrzenia 100 g 3-chloro-4-hydroksyfenylooctanu metylu (0,5 mola), 67,5 g bromku 2-butenyłu (0,5 mola), 69 g bezwodnego węglanu potasowego i 150 ml acetonu i utrzymuje w tym stanie, przy intensywnym mieszaniu, w ciągu 6 godzin. Po schłodzeniu mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje eterem. Fazę eterową przemywa się wodą, a następnie roztworem węglanu sodowego i powtórnie wodą, po czym suszy siarczanem magnezowym i poddaje się odparowywaniu. Pozostałość poddaje się destylacji, otrzymując 91,4 g estru metylowego kwasu 3-chloro-4-(2-butenyloksy)-fenylooctowego o temperaturze wrzenia 160—164°C pod ciśnieniem 2 mm Hg; n_D²⁵ = 1,5300. Wydajność procesu wynosi 72%.

50,8 g otrzymanego estru (0,2 mola), 22 g wodorotlenku potasowego, 50 ml wody i 150 ml metanolu ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie w ciągu 2 godzin. Następnie odparowuje się metanol, a pozostałość rozcieńcza się mieszaniną wody z lodem i zakwasza 20% kwasem solnym. Osad odfiltrowuje się, przemywa eterem naftowym i suszy. Surowy produkt w ilości 39,8 g (wydajność 83%) rekrystalizuje się z mieszaniny ben-

zenu z eterem naftowym. Temperatura topnienia produktu wynosi 82—83°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 59,88%, H — 5,44%
znaleziono: C — 59,75%, H — 5,26%

Przykład II. Wytwarzanie kwasu 3-metoksy-4-alliloksyfenylooctowego.

Ogrzewa się do wrzenia 10 g 3-metoksy-4-hydroksyfenylooctanu metylu (0,051 mola), 7 g bezwodnego węglanu potasowego, 6,2 g bromku allilu oraz 20 ml acetonu i utrzymuje w tym stanie, przy intensywnym mieszanii, w ciągu 6 godzin. Mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje eterem. Fazę eterową przemywa się wodą, roztworem węglanu sodowego i powtórnie wodą, suszy siarczanem sodowym i poddaje odparowywaniu. Pozostałość poddaje się rektyfikacji pod obniżonym ciśnieniem, uzyskując 9,4 g 3-metoksy-4-alliloksyfenylooctanu metylu o temperaturze wrzenia 160—161°C pod ciśnieniem 2,5 mm Hg; $n_D^{25}=1,5264$. Wydajność procesu wynosi 78%.

4,7 g otrzymanego estru, 1,2 g wodorotlenku potasowego, 20 ml metanolu i 5 ml wody ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie w ciągu 2 godzin. Następnie odparowuje się alkohol (możliwie jak najwięcej) i rozcieńcza pozostałość mieszaniny wody z lodem, zakwasza się 20% kwasem solnym i odfiltruje osad. Otrzymuje się 3,3 g kwasu 3-metoksy-4-alliloksyfenylooctowego, topniejącego, po rekrytalizacji z mieszaniny eteru naftowego z benzenem, w temperaturze 81—82°C. Wydajność procesu wynosi 77%.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 64,85%, H — 6,35%
znaleziono: C — 64,62%, H — 6,24%

Przykład III. Wytwarzanie kwasu 3-metylo-4-hydroksyfenylooctowego.

45 g 3-metylo-4-hydroksyfenylooctanu metylu (0,35 mola), 34,5 g węglanu potasowego, 30,5 g bromku allilu i 100 ml acetonu ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie, przy intensywnym mieszanii, w ciągu 6 godzin.

Mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się wodą, roztworem wodorowęglanu sodowego i powtórnie wodą, suszy siarczanem magnezowym, odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje się rektyfikacji pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 43 g 3-metylo-4-alliloksyfenylooctanu metylu o temperaturze wrzenia 138—140°C pod ciśnieniem 1,5 mm Hg; $n_D^{25}=1,5157$. Wydajność procesu wynosi 78,2%.

11 g otrzymanego estru (0,05 mola), 2,8 g wodorotlenku potasowego, 2,5 ml wody i 25 ml metanolu ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie w ciągu 2 godzin.

Po odparowaniu możliwie największej ilości alkoholu pozostałość rozcieńcza się mieszaniną wody z lodem, zakwasza 20% kwasem solnym i odfiltruje osad. Otrzymuje się 10,5 g surowego produktu, z którego po dwukrotnej krystalizacji z mieszaniny benzenu z eterem naftowym uzyskuje się 6,5 g kwasu 3-metylo-4-alliloksyfenylooctowego o

temperaturze topnienia 65—67°C, po rekrytalizacji z mieszaniny eteru naftowego i benzenu. Wydajność procesu wynosi 63,1%.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 69,88%, H — 6,84%
znaleziono: C — 69,68%, H — 6,85%

Przykład IV. Wytwarzanie kwasu 3-chloro-4-alliloksyfenylooctowego.

23 g 3-chloro-4-hydroksyfenylooctanu etylu, 16,2 g węglanu potasowego, 14,5 g bromku allilu i 50 ml bezwodnego acetonu ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie, przy mieszanii, w ciągu 6 godzin. Mieszaninę schładza się, rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się 10% roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, suszy siarczanem magnezowym i poddaje odparowywaniu. Pozostałość poddaje się rektyfikacji pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując 22,6 g estru, wrzącego o temperaturze 120—122°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg; $n_D^{25}=1,5331$. Wydajność procesu wynosi 81,6%.

22 g 4-alliloksy-3-chlorofenylooctanu metylu i 50 ml 20% roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie w ciągu 1 godziny. Mieszaninę poreakcyjną schładza się, przemywa eterem i zakwasza 20% kwasem solnym. Osad odfiltruje się i przemywa wodą. Po rekrytalizacji z cykloheksanu otrzymuje się 16,1 g produktu o temperaturze topnienia 91—92°C. Wydajność procesu wynosi 78%.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 58,29%, H — 4,89%, Cl — 15,64%
znaleziono: C — 58,32%, H — 4,71%, Cl — 15,51%

Przykład V. Wytwarzanie kwasu 3-fluoro-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowego.

Miesza się 40 g 3-fluoro-4-hydroksyfenylooctanu metylu, 31 g bezwodnego węglanu potasowego, 26,5 g bromku 2-propynyłu oraz 100 ml bezwodnego acetonu, ogrzewa całość do temperatury wrzenia, utrzymując następnie w tym stanie, przy mieszanii, w ciągu 6 godzin. Mieszaninę poreakcyjną schładza się, rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się 10% roztworem węglanu sodowego, a następnie wodą, suszy siarczanem magnezowym i poddaje odparowywaniu. Pozostałość poddaje się rektyfikacji pod ciśnieniem obniżonym otrzymując 43,9 g estru o temperaturze wrzenia 140—142°C pod ciśnieniem 1 mm Hg; $n_D^{25}=1,5130$.

22 g 3-fluoro-4-(2-propynyloksy)-fenylooctanu metylu (0,1 mola), 10 g wodorotlenku potasowego, 20 ml wody i 100 ml metanolu ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie, w ciągu 2 godzin. Następnie oddestylowuje się alkohol, a pozostałość rozcieńcza wodą. Warstwę wodną przemywa się eterem i zakwasza 20% kwasem solnym. Osad odfiltruje się, przemywa wodą i rekrytalizuje z mieszaniny cykloheksanu z benzenem, uzyskując produkt o temperaturze topnienia 93—95°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 63,46%, H — 4,36%
znaleziono: C — 63,52%, H — 4,18%

Przykład VI. Wytwarzanie kwasu 4-(2-butenyloksy)-3-etoksyfenylooctowego.

47 g 3-etoksy-4-hydroksyfenylooctanu metylu, 31 g bezwodnego węglanu potasowego, 33 g bromku 2-butenylu i 100 ml bezwodnego acetonu ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie, przy mieszaniu, w ciągu 6 godzin. Mieszaninę poreakcyjną schładza się rozcieńczoną wodą i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się 10% roztworem węglanu sodowego i wodą, suszy siarczanem magnezowym i poddaje odparowywaniu. Pozostałość rektyfikuje się pod ciśnieniem obniżonym otrzymując 44 g estru wrzącego w temperaturze 140–144°C pod ciśnieniem 1 mm Hg; $n_D^{25}=1,5210$. Wydajność procesu wynosi 74%.

15 g 4-(2-butenyloksy)-3-etoksyfenylooctanu metylu, 10 g wodorotlenku sodowego, 20 ml wody i 100 ml metanolu ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie w ciągu 2 godzin. Alkohol oddestylowuje się, a pozostałość rozcieńcza się wodą. Warstwę wodną przemywa się eterem i zakwasza 20% kwasem solnym. Osad odfiltrowuje się, przemywa wodą i rekrytalizuje z cykloheksanu. Temperatura topnienia produktu wynosi 75–77°C, wydajność wynosi 73%.

Analiza elementarna:

obliczono:	C — 67,18%,	H — 7,25%
znaleziono:	C — 67,21%,	H — 7,17%

Przykład VII. Wytwarzanie kwasu 4-(2-butenyloksy)-3-metylofenylooctowego.

17 g 4-hydroksy-3-metylofenylooctanu metylu, 13,2 g bezwodnego węglanu potasowego, 12,9 bromku 2-butenylu i 50 ml acetonu ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie, przy mieszaniu, w ciągu 6 godzin. Mieszaninę poreakcyjną schładza się, rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się 10% roztworem węglanu sodowego i wodą, suszy siarczanem magnezowym i poddaje odparowywaniu. Pozostałość poddaje się rektyfikacji pod ciśnieniem obniżonym, otrzymując 19,4 g estru o temperaturze wrzenia 137–139°C pod ciśnieniem 1 mm Hg, $n_D^{25}=1,5186$. Wydajność procesu wynosi 87,4%.

9,5 g otrzymanego estru i 50 ml 20% roztworu wodorotlenku sodowego miesza się w temperaturze otoczenia w ciągu 2 godzin, a następnie całość przemywa się eterem i zakwasza 20% kwasem solnym. Osad odfiltrowuje się, przemywa wodą i rekrytalizuje z eteru naftowego, otrzymując produkt topniejący w temperaturze 86–87,5°C.

Analiza elementarna:

obliczono:	C — 70,88%,	H — 7,32%
znaleziono:	C — 70,52%,	H — 7,28%

Przykład VIII. Wytwarzanie kwasu 3-bromo-5-metylo-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowego.

52 g 3-bromo-4-hydroksy-5-metylofenylooctanu metylu, 27,2 g węglanu potasowego, 24 g bromku 2-propynyli i 60 ml acetonu ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie, przy mieszaniu w ciągu 6 godzin. Po schłodzeniu mieszaninę rozcieńcza się wodą i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się 10% roztworem węglanu sodowego i wodą, suszy siarczanem magnezowym i

poddaje odparowywaniu. Pozostałość poddaje się rektyfikacji pod ciśnieniem obniżonym, otrzymując 48,5 g estru o temperaturze wrzenia 150°C pod ciśnieniem 0,8 mm Hg, $n_D^{25}=1,5452$. Wydajność procesu wynosi 81%.

25 g 3-bromo-5-metylo-4-(2-propynyloksy)-fenylooctanu metylu, 6 g wodorotlenku potasowego, 10 ml wody i 100 ml metanolu ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie w ciągu 4 godzin, po czym całość schładza się i przemywa eterem. Warstwę wodną zakwasza się 20% kwasem solnym i odfiltrowuje wytrącony osad, który przemywa się wodą, a następnie rekrytalizuje się z mieszaniny eteru dwuetylowego z eterem naftowym (50–60). Otrzymuje się 13,5 g produktu o temperaturze topnienia 151–153°C. Wydajność procesu wynosi 60%.

Analiza elementarna:

obliczono:	C — 50,90%,	H — 3,91%
znaleziono:	C — 50,89%,	H — 3,92%

Przykład IX. Wytwarzanie kwasu 4-alliloksy-3,5-dwuchlorofenylooctowego.

56 g 3,5-dwuchloro-4-hydroksyfenylooctanu metylu, 32 g bezwodnego węglanu potasowego, 20 ml bromku allilu i 100 ml bezwodnego acetonu ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie, przy mieszaniu w ciągu 6 godzin. Po schłodzeniu mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się 10% roztworem węglanu sodowego i wodą, po czym suszy ją i poddaje odparowywaniu. Pozostałość poddaje się rektyfikacji pod ciśnieniem obniżonym; otrzymuje się 43,5 g estru o temperaturze wrzenia 146–148°C pod ciśnieniem 1 mm Hg; $n_D^{25}=1,5365$. Wydajność procesu wynosi 70%.

20 g 4-alliloksy-3,5-dwuchloro-4-hydroksyfenylooctanu metylu i 50 ml 20% roztworu wodorotlenku sodowego miesza się w temperaturze otoczenia w ciągu 2 godzin. Roztwór przemywa się eterem i zakwasza 20% kwasem solnym. Osad odfiltrowuje się, przemywa wodą i rekrytalizuje z cykloheksanu. Otrzymuje się 15,1 g produktu topniejącego w temperaturze 118–119°C. Wydajność procesu wynosi 82%.

Analiza elementarna:

obliczono:	C — 50,60%,	H — 3,86%
znaleziono:	C — 50,76%,	H — 3,80%

Przykład X. Wytwarzanie kwasu 3-etylo-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowego.

43 g 3-etylo-4-hydroksyfenylooctanu metylu, 30,5 g bezwodnego węglanu potasowego, 29 g bromku 2-propynyli i 60 ml acetonu ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie, przy mieszaniu, w ciągu 6 godzin. Po schłodzeniu, mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się 10% roztworem węglanu sodowego i wodą, po czym suszy siarczanem magnezowym i poddaje odparowywaniu. Pozostałość poddaje się rektyfikacji pod ciśnieniem obniżonym, otrzymując 38,6 g estru o temperaturze wrzenia 124–127°C pod ciśnieniem 0,5 mm Hg; $n_D^{25}=1,5238$. Wydajność procesu wynosi 75,9%.

38 g 3-etylo-4-(2-propynyloksy)-fenylooctanu metylu i 100 ml 20% wodorotlenku sodowego miesza

się w temperaturze otoczenia w ciągu 2 godzin, po czym przemywa się tę mieszaninę eterem i zakwasza 20% kwasem solnym. Osad odfiltrowuje się, przemywa wodą, suszy i rekrytalizuje z cykloheksanu. Otrzymuje się 22,3 g produktu o temperaturze topnienia 81,5–83°C. Wydajność procesu wynosi 60%.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 71,54%, H — 6,47%
znaleziono: C — 71,48%, H — 6,38%

Przykład XI. Wytwarzanie kwasu 4-alliloksy-3-chloro-5-metoksyfenylooctowego.

74 g 3-chloro-4-hydroksy-5-metoksyfenylooctanu metylu, 44 g węglanu potasowego, 46 g bromku allilu i 120 ml acetonu ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie, przy mieszaniu w ciągu 6 godzin. Po schłodzeniu mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się 10% roztworem węglanu sodowego i wodą, po czym suszy się ją siarczanem magnezowym i poddaje odparowywaniu. Pozostałość poddaje się rektyfikacji pod ciśnieniem obniżonym, otrzymując 43 g estru o temperaturze wrzenia 157–162°C pod ciśnieniem 3 mm Hg; $n_D^{25}=1,5291$. Wydajność procesu wynosi 50%.

21 g otrzymanego estru i 100 ml 20% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego miesza się w temperaturze otoczenia w ciągu 2 godzin. Mieszaninę przemywa się eterem i zakwasza 20% kwasem solnym. Osad odfiltrowuje się, przemywa wodą i rekrytalizuje z mieszaniny benzenu z eterem naftowym, otrzymując 15 g produktu topniejącego w temperaturze 123,5–125,5°C. Wydajność procesu wynosi 72%.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 56,15%, H — 5,10%
znaleziono: C — 56,05%, H — 5,21%

Przykład XII. Wytwarzanie kwasu 4-alliloksy-3,5-dwumetylofenylooctowego.

46,8 g 3,5-dwumetylo-4-hydroksyfenylooctanu metylu, 27 g bezwodnego węglanu potasowego, 25 g bromku allilu i 100 ml bezwodnego acetonu miesza się i ogrzewa do wrzenia. Po schłodzeniu mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się 10% roztworem węglanu sodowego i wodą, po czym suszy siarczanem magnezowym i poddaje odparowywaniu. Pozostałość poddaje się rektyfikacji pod ciśnieniem obniżonym. Otrzymuje się 32 g estru o temperaturze wrzenia 146°C pod ciśnieniem 2 mm Hg; $n_D^{25}=1,5095$. Wydajność procesu wynosi 70%.

16 g otrzymanego estru i 50 ml wodnego 20% roztworu wodorotlenku sodowego miesza się w temperaturze otoczenia w ciągu 2 godzin. Mieszaninę przemywa się następnie eterem, zakwasza 20% kwasem solnym i odfiltrowuje wytrącony osad, który rekrytalizuje się z mieszaniny metanolowo-wodnej, otrzymując 9,9 g produktu o temperaturze topnienia 88–89°C. Wydajność procesu wynosi 70%.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 70,89%, H — 7,32%
znaleziono: C — 71,07%, H — 7,30%

Przykład XIII. Wytwarzanie kwasu α -(4-alliloksy-3-chlorofenilo)-propionowego.

21,4 g α -(3-chloro-4-hydroksyfenilo)-propionianu metylu, 13,8 g bezwodnego węglanu potasowego, 12,5 g bromku allilu i 50 ml acetonu ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie, przy mieszaniu, w ciągu 6 godzin. Po schłodzeniu mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się 10% roztworem węglanu sodowego i wodą, suszy się ją siarczanem magnezowym i poddaje odparowywaniu. Z pozostałości wydzielą się przez rektyfikację pod ciśnieniem obniżonym 19,4 g produktu o temperaturze wrzenia 170–173°C pod ciśnieniem 3 mm Hg; $n_D^{25}=1,5297$. Wydajność procesu wynosi 76%.

10 g otrzymanego estru i 50 ml 20% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego miesza się w temperaturze otoczenia w ciągu 2 godzin. Mieszaninę przemywa się eterem, zakwasza 20% kwasem solnym, a wytrącony osad po odfiltrowaniu przemywa się wodą i rekrytalizuje z mieszaniny eteru etylowego z eterem naftowym. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 38–41°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 59,88%, H — 5,44%
znaleziono: C — 59,76%, H — 5,32%

W opisany wyżej sposób otrzymuje się następujące związki:

Kwas 3-metoksy-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny benzenu z eterem naftowym wynosi 108,5–109°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 65,44%, H — 5,49%
znaleziono: C — 65,16%, H — 5,42%

Kwas 3-metoksy-4-n-propynyloksyfenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z cykloheksanu wynosi 72–74°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 64,27%, H — 7,19%
znaleziono: C — 64,18%, H — 7,30%

Kwas 4-alliloksy-3-etoksyfenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z cykloheksanu wynosi 59–60,5°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 66,09%, H — 6,82%
znaleziono: C — 66,28%, H — 6,69%

Kwas 3-etoksy-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny benzenu z eterem naftowym, wynosi 96–98°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 66,05%, H — 6,02%
znaleziono: C — 66,25%, H — 5,99%

Kwas 3-etoksy-4-n-propynyloksyfenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z cykloheksanu wynosi 72–73°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 65,53%, H — 7,61%
znaleziono: C — 65,23%, H — 7,45%

Kwas 4-alliloksy-3-bromo-5-metylofenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny metanolowo-wodnej wynosi 118–119°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 50,54%, H — 4,60%
znaleziono: C — 50,53%, H — 4,61%

Kwas 3-bromo-4-(2-metyloalliloksy)-5-metylofenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z cykloheksanonu wynosi 109—110°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 52,19%, H — 5,05%
znaleziono: C — 51,96%, H — 5,01%

Kwas 4-alliloksy-3-chloro-5-metylofenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny metanolowo-wodnej wynosi 111,5—112,5°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 59,88%, H — 5,44%
znaleziono: C — 59,60%, H — 5,38%

Kwas 3,5-dwuchloro-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny etanolowo-wodnej wynosi 156—159°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 50,89%, H — 3,11%
znaleziono: C — 51,02%, H — 3,07%

Kwas 3,5-dwuchloro-4-n-propyloksyfenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z eteru naftowego wynosi 89—91°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 50,21%, H — 4,60%
znaleziono: C — 50,27%, H — 4,57%

Kwas 4-alliloksy-3,5-dwumetylofenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny metanolowo-wodnej wynosi 88—89°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 70,89%, H — 7,32%
znaleziono: C — 71,07%, H — 7,30%

Kwas 3,5-dwumetylo-4-(2-propynyloksy)-fenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny metanolowo-wodnej wynosi 122—123°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 71,54%, H — 6,47%
znaleziono: C — 71,48%, H — 6,36%

Kwas 3,5-dwumetylo-4-n-propyloksyfenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny etanolowo-wodnej wynosi 66,5—68°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 70,24%, H — 8,16%
znaleziono: C — 70,32%, H — 8,08%

Kwas 4-(2-butenyloksy)-3,5-dwumetylofenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny etanolowo-wodnej wynosi 83—84,5°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 71,77%, H — 7,74%
znaleziono: C — 71,85%; H — 7,73%

Kwas 3-bromo-4-n-butyloksyfenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny metanolowo-wodnej wynosi 84—86°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 50,19%, H — 5,26%
znaleziono: C — 50,02%, H — 5,15%

Kwas 4-n-butyloksy-3-izopropylfenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego

z mieszaniny metanolowo-wodnej wynosi 129—131°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 71,97%, H — 8,86%
znaleziono: C — 71,96%, H — 8,68%

Kwas 4-alliloksy-3-izopropylfenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny kwasu octowego z wodą wynosi 51—53°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 71,77%, H — 7,74%
znaleziono: C — 71,80%, H — 7,68%

Kwas 4-alliloksy-3-etylofenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny metanolowo-wodnej wynosi 43—44,5°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 70,88%, H — 7,32%
znaleziono: C — 70,62%, H — 7,34%

Kwas 3-chloro-5-metylo-4-propyloksyfenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z eteru naftowego wynosi 81—83°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 59,39%, H — 6,23%
znaleziono: C — 59,48%, H — 6,27%

Przykład XIV. Wytwarzanie kwasu 3-chloro-4-izopropylksyfenylooctowego.

Do 523 g 3-chloro-4-izopropylksyfenylooctanu metylu dodaje się 1500 ml 20% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i miesza w temperaturze otoczenia w ciągu 4 godzin. Mieszaninę reakcyjną zakwasza się 20% kwasem solnym i odsącza od wydzielonego osadu. Osad przemycwa się wodą i przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu i wody. Otrzymuje się 413,5 g produktu o temperaturze topnienia 90—92°C z wydajnością 84%.

Przykład XV. Wytwarzanie kwasu α-(4-alliloksy-3-fluorofenyl)propionowego.

Do 6,5 g KOH, 20 ml wody i 100 ml metanolu dodaje się 19 g α-(4-alliloksy-3-fluorofenyl)propionianu metylu i ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy. Następnie oddestylowuje się pod próżnią alkohol, dodaje 100 ml wody i zakwasza 20% kwasem solnym. Wydzielony olej ekstrahuje się eterem, warstwę organiczną suszy nad MgSO₄ i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się na zimno z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 50—70°C. Otrzymuje się 12 g produktu o temperaturze topnienia 28—30°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 64,28%, H — 5,84%
znaleziono: C — 64,42%, H — 5,69%

Podane poniżej przykłady ilustrują sposób wytwarzania kwasów według wynalazku z odpowiednich nitryli.

Przykład XVI. Wytwarzanie kwasu 4-alliloksy-3-chlorofenylooctowego.

103,7 g 4-alliloksy-3-chlorofenyloacetonitrylu (0,5 mola) w 500 ml etanolu, 100 g wodorotlenku potasowego i 100 ml wody ogrzewa się utrzymując stan wrzenia w ciągu 4 godzin. Następnie, po odpędzeniu możliwie największej ilości alkoholu, pozostałość rozcieńcza się mieszaniną wody z lodem.

i przemywa warstwę wodną eterem. Po zakwaszeniu 20% kwasem solnym odfiltrowuje się osad, który przemywa się wodą i eterem naftowym. Otrzymuje się 91,5 g (wydajność 81%) produktu, który po rekrytalizacji z mieszaniny metanolowo-wodnej topnieje w temperaturze 92–93°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 58,29%, H — 4,89%, Cl — 15,64%
znaleziono: C — 58,42%, H — 4,93%, Cl — 15,55%

Przykład XVII. Wytwarzanie kwasu 4-alliloksy-3-fluorofenylooctowego.

95 g 4-alliloksy-3-fluorofenyloacetonitrylu (0,5 mola) w 500 ml etanolu, 100 g wodorotlenku potasowego i 100 ml wody ogrzewa się utrzymując stan wrzenia w ciągu 4 godzin. Następnie, po odpędzeniu możliwie największej ilości alkoholu, pozostałość rozcieńcza się mieszaniną wody z lodem i przemywa warstwę wodną eterem. Po zakwaszeniu 20% kwasem solnym odfiltrowuje się osad, który przemywa się wodą i eterem naftowym. Otrzymuje się 87,2 g (wydajność 83%) kwasu, który po rekrytalizacji z cykloheksanu topnieje w temperaturze 77–78,5°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 62,85%, H — 5,27%
znaleziono: C — 62,86%, H — 5,25%

Przykład XVIII. Wytwarzanie kwasu 4-(2-butenyloksy)-3-metylofenylooctowego.

100,5 g 4-(2-butenyloksy)-3-metylofenyloacetonitrylu (0,5 mola) w 500 ml etanolu, 100 g wodorotlenku potasowego i 100 ml wody ogrzewa się utrzymując stan wrzenia w ciągu 4 godzin. Następnie, po odpędzeniu możliwie największej ilości alkoholu, pozostałość rozcieńcza się mieszaniną wody z lodem i przemywa warstwę wodną eterem. Po zakwaszeniu 20% kwasem solnym odfiltrowuje się osad, który przemywa się wodą i eterem naftowym. Otrzymuje się 79,5 g (wydajność 76%) kwasu, który po rekrytalizacji z eteru naftowego topnieje w temperaturze 86–87,5°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 70,88%, H — 7,32%
znaleziono: C — 70,52%, H — 7,28%

Przykład XIX. Wytwarzanie kwasu 4-n-amyloksy-3-metylofenylooctowego.

103,5 g 4-n-amyloksy-3-metylofenyloacetonitrylu (0,5 mola) w 500 ml etanolu, 100 g wodorotlenku potasowego i 100 ml wody ogrzewa się utrzymując stan wrzenia w ciągu 4 godzin. Następnie, po odpędzeniu możliwie największej ilości alkoholu, pozostałość rozcieńcza się mieszaniną wody z lodem i przemywa warstwę wodną eterem. Po zakwaszeniu 20% kwasem solnym odfiltrowuje się osad, który przemywa się wodą i eterem naftowym. Otrzymuje się 85,1 g (wydajność 81%) kwasu, który po rekrytalizacji z mieszaniny metanolowo-wodnej topnieje w temperaturze 134–135°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 71,16%, H — 8,53%
znaleziono: C — 71,02%, H — 8,48%

Opisanym sposobem wytwarza się następujące związki:

Kwas 3-chloro-4-(2-metyloalliloksy) fenyllooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny eteru naftowego z benzenem wynosi 77,5–78,5°C.

5 Analiza elementarna:

obliczono: C — 59,88%, H — 5,44%
znaleziono: C — 60,08%, H — 5,49%

Kwas 3-chloro-4-(2-propynyloksy)-fenyllooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny eteru naftowego z benzenem wynosi 101–102°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 58,81%, H — 4,04%
znaleziono: C — 58,73%, H — 3,95%

15 Kwas 4-n-amyloksy-3-chlorofenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny kwasu octowego z wodą wynosi 51–52°C.

Analiza elementarna:

20 obliczono: C — 60,82%, H — 6,67%
znaleziono: C — 60,88%, H — 6,68%

Kwas 4-n-butyloksy-3-chlorofenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z heksanu wynosi 101–102,5°C.

25 Analiza elementarna:

obliczono: C — 59,39%, H — 6,23%
znaleziono: C — 59,25%, H — 6,15%

Kwas 3-chloro-4-izopropyloksyfenyllooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z heksanu wynosi 90–92°C.

30 Analiza elementarna:

obliczono: C — 57,78%, H — 5,73%
znaleziono: C — 57,96%, H — 5,70%

35 Kwas 3-chloro-4-n-propyloksyfenyllooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z cykloheksanu wynosi 62–63°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 57,77%, H — 5,73%
znaleziono: C — 57,68%, H — 5,65%

40 Kwas 3-fluoro-4-(2-propynyloksy)-fenyllooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny cykloheksanu z benzenem wynosi 93–95°C.

Analiza elementarna:

45 obliczono: C — 63,45%, H — 4,36%
znaleziono: C — 63,20%, H — 4,29%

Kwas 4-(2-butenyloksy)-3-fluorofenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z cykloheksanu wynosi 84–86°C.

50 Analiza elementarna:

obliczono: C — 64,27%, H — 5,84%
znaleziono: C — 64,55%, H — 5,80%

Kwas 3-fluoro-4-(2-metyloalliloksy)-fenyllooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z cykloheksanu wynosi 82–84°C.

55 Analiza elementarna:

obliczono: C — 64,27%, H — 5,84%
znaleziono: C — 64,31%, H — 5,79%

60 Kwas 4-n-butyloksy-3-fluorofenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z eteru naftowego wynosi 85–86°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 63,71%, H — 6,63%
znaleziono: C — 63,82%, H — 6,58%

65 Kwas 3-fluoro-4-n-propyloksyfenyllooctowy; tem-

peratura topnienia produktu krystalizowanego z cykloheksanu wynosi 99,5—101°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 62,26%, H — 6,17%
znaleziono: C — 62,09%, H — 6,15%

Kwas 3-metylo-4-(2-propyloksy)-fenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny eteru naftowego z benzenem wynosi 94,5—95,5°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 70,57%, H — 5,92%
znaleziono: C — 70,58%, H — 5,84%

Kwas 4-(2-metyloalliloksy)-3-metylofenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z mieszaniny metanolowo-wodnej wynosi 57—60°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 70,89%, H — 7,32%
znaleziono: C — 70,96%, H — 7,28%

Kwas 3-metylo-4-propyloksyfenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z heksanu wynosi 75—76°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 69,21%, H — 7,74%
znaleziono: C — 68,98%, H — 7,72%

Kwas 4-alliloksy-3-bromofenylooctowy; temperatura topnienia produktu krystalizowanego z cykloheksanu wynosi 82—83°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 48,73%, H — 4,09%
znaleziono: C — 48,51%, H — 3,92%

Sole metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych kwasów, wytwarzane według wynalazku otrzymuje się w sposób klasyczny, to jest przez traktowanie alkoholowego roztworu kwasu alkoholowym roztworem soli metalu alkalicznego lub ziemi alkalicznej, a następnie przez odparowanie rozpuszczalnika.

Przykład XX. Wytwarzanie soli sodowej kwasu 3-chloro-4-alliloksyfenylooctowego.

Do roztworu 22,6 g kwasu 3-chloro-4-alliloksyfenylooctowego w 100 ml bezwodnego metanolu wprowadza się 4 g wodorotlenku sodowego w 200 ml bezwodnego metanolu. Następnie odparowywuje się metanol pod ciśnieniem obniżonym, a pozostałość miesza się ze 100 ml bezwodnego eteru, odfiltruje osad i suszy go pod ciśnieniem obniżonym.

W podobny sposób wytwarza się sole metali alkalicznych lub ziem alkalicznych różnych kwasów, według wynalazku.

Sole aminowe omawianych kwasów wytwarza się traktując ich roztwory w niepolarnych rozpuszczalnikach odpowiednią aminą.

Przykład XXI. Wytwarzanie 4-alliloksy-3-chlorofenylooctanu butyloaminy.

Do roztworu 150 g kwasu 4-alliloksy-3-chlorofenylooctowego w 500 ml bezwodnego eteru wprowadza się, po kropli, przy intensywnym mieszanii, w temperaturze otoczenia, 50 g n-butyloaminy. Wytrącony osad odfiltruje się, otrzymując 190 g produktu topniejącego po krystalizacji z mieszaniną metanolowo-eterowej w temperaturze 98—100°C.

Przykład XXII. Wytwarzanie 4-alliloksy-3-chlorofenylooctanu etanoloaminy.

Do roztworu 160 g kwasu 4-alliloksy-3-chlorofenylooctowego w 500 ml bezwodnego eteru wprowadza się, po kropli, przy intensywnym mieszanii, równoważnikową ilość etanoloaminy. Wytrącony osad odfiltruje się i przemywa eterem, otrzymując 173 g produktu topniejącego po krystalizacji z mieszaniną metanolowo-eterowej w temperaturze 73—74,5°C.

W sposób analogiczny do wyżej opisanego otrzymuje się następujące związki:

4-alliloksy-3-chlorofenylooctan trójetyloaminy topniejący po krystalizacji z mieszaniny eterowo-metanolowej w temperaturze 82—83°C;

4-alliloksy-3-chlorofenylooctan cykloheksyloaminy topniejący po krystalizacji z mieszaniny eterowo-metanolowej w temperaturze 133—134,5°C;

4-alliloksy-3-chlorofenylooctan β -fenyloetyloaminy topniejący po krystalizacji z mieszaniny eterowo-metanolowej w temperaturze 101—102°C;

4-alliloksy-3-chlorofenylooctan N,N-dwuetylaminoetanolu topniejący po krystalizacji z mieszaniną eterowo-metanolowej w temperaturze 54—56°C;

4-alliloksy-3-chlorofenylooctan papaweryny;

4-alliloksy-3-chlorofenylooctan kodeiny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu fenylooctowego, zwłaszcza podstawionych kwasów p-alkiloksy-, p-alkenylkso- i p-alkinylksofenylooctowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy liniowy lub rozgałęziony o 2—5 atomach węgla, rodnik alkenylowy liniowy lub rozgałęziony o 2—4 atomach węgla, rodnik alkinylowy o 3—4 atomach węgla, R_2 i R_3 oznaczają niezależnie rodnik alkilowy liniowy lub rozgałęziony o 1—3 atomów węgla, niższy rodnik alkenylowy o 2—4 atomach węgla, niższy rodnik alkoxyloowy o 1—4 atomach węgla albo atom chlorowca, przy czym R_2 i R_3 mogą być identyczne lub różne, a jeden z nich może oznaczać atom wodoru, zaś R_4 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy liniowy lub rozgałęziony o 1—4 atomach węgla, przy czym w przypadku, gdy R_2 oznacza atom fluoru a R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru, R_1 nie oznacza niższego rodnika alkilowego, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę cyjanową -CN lub estrową -COOR₅ gdzie R_5 oznacza niższy rodnik alkilowy, poddaje się procesowi hydrolizy, po czym otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól metalu alkalicznego, metalu ziem alkalicznych lub sól aminową.

2. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza grupę estrową, wytworzony z odpowiedniego estru kwasu p-hydroksyfenylooctowego o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają znaczenie podane w zastr. 1, przez alkilowanie go w położeniu para halogenkiem alkilu, alkenyłu, alkinylu oraz hydrolizę otrzymanego estru do pożądanego kwasu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że alkoholowy roztwór związku o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1, traktuje się alkoholowym roztworem soli metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, a następnie odparowuje rozpuszczalnik.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że roztwór związku o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1, w niepolarnym rozpuszczalniku traktuje się aminą.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizie poddaje się 4-alliloksy-3-chlorofenyloacetonitryl lub 4-alliloksy-3-chlorofenylooctan metali i otrzymuje kwas 4-alliloksy-3-chlorofenylooctowy.

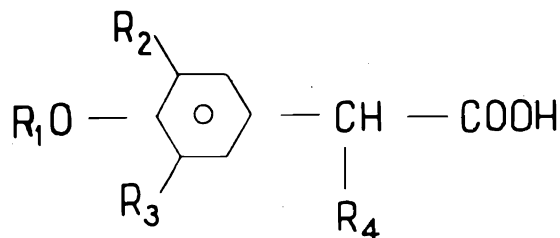
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizie poddaje się 4-alliloksy-3-fluorofenylooctan metali lub 4-alliloksy-3-fluorofenyloacetonitryl i otrzymuje kwas 4-alliloksy-3-fluorofenylooctowy.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizie poddaje się 4-alliloksy-3,5-dwuchlorofenylooctan metali lub 4-alliloksy-3,5-dwuchlorofenyloacetonitryl i otrzymuje kwas 4-alliloksy-3,5-dwuchlorofenylooctowy.

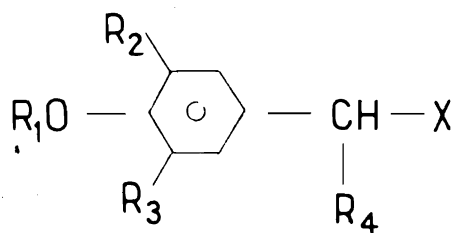
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizie poddaje się 3-chloro-4-izopropylksyfenylooctan metali lub 3-chloro-4-izopropylksyfenyloacetonitryl i otrzymuje kwas 3-chloro-4-izopropylksyfenylooctowy.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizie poddaje się 3,5-dwuchloro-4-(2-propynylksy)fenylooctan metali lub 3,5-dwuchloro-4-(2-propynylksy)fenyloacetonitryl i otrzymuje kwas 3,5-dwuchloro-4-(2-propynylksy)fenylooctowy.

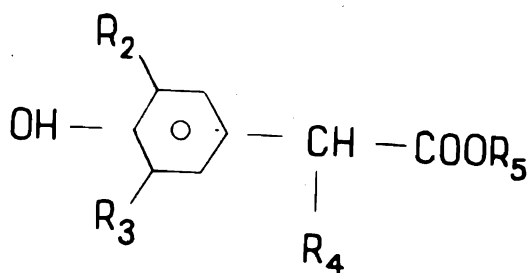
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizie poddaje się α -(4-alliloksy-3-fluorofenilo)-propionian metali i otrzymuje kwas α -(4-alliloksy-3-fluorofenilo)propionowy.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3