



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 58631

(13) C2

(51) 7 C07C63/331,51/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ БІФЕНІЛ-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

1

2

(21) 2001096607

(22) 12 02 2000

(24) 15 08 2003

(86) PCT/EP00/01162, 12 02 2000

(31) 199 08 504 8

(32) 26 02 1999

(33) DE

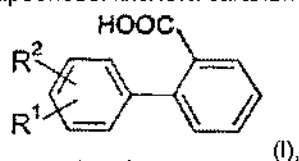
(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р

(72) Шнайдер Хайнріх, DE

(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА КГ, DE

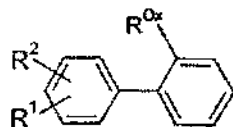
(56) EP0059983 B1, 15 09 1998

(57) 1 Спосіб одержання похідних біфеніл-2-карбонОВОї кислоти загальної формули I



(I).

в якій R^1 і R^2 мають ідентичні або різні значення і означають водень, C_1 - C_6 алкіл, який необов'язково може бути заміщений галогеном, C_1 - C_6 алкоксигрупу, C_1 - C_6 ацил, C_1 - C_6 алкоксикарбоніл, $COOH$, феніл, бензил, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу або аміногрупу, або R^1 і R^2 обидва разом із суміжним атомом вуглецю фенільного кільця утворюють насичений або ненасичений 5-6-членний карбоцикл, який необов'язково може бути заміщений C_1 - C_4 алкілом, галогеном, $COOH$, фенілом або гідроксигрупою, який відрізняється тим, що похідне (2-оксазолініл)-2-біфенілу загальної формули IV



(IV).

в якій R^1 і R^2 мають вказані вище значення, а R^{ox} являє собою оксазолін-2-ільний залишок, який необов'язково може бути одно-, дво-, три- або чотиризаміщеними одним або декількома такими залишками як C_1 - C_6 алкіл, який у свою чергу необов'язково може бути заміщений галогеном, гідроксигрупою або C_1 - C_4 алкоксигрупою, C_1 - C_6 алкоксигрупа, феніл, який у свою чергу необов'язково може бути заміщений C_1 - C_4 алкілом,

C_1 - C_4 алкоксигрупою, гідроксигрупою, нітрогрупою або аміногрупою, бензил, піридил або C_1 - C_6 алкоксикарбоніл, омиляють за допомогою соляної кислоти при температурі в інтервалі від 120 до 160°C і при надлишковому тиску 3-6 бар у присутності незмішуваного з водою інертного органічного розчинника

2 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що R^1 і R^2 мають ідентичні або різні значення і означають водень, C_1 - C_4 алкіл, що необов'язково може бути заміщений фтором, хлором або бромом, C_1 - C_4 алкоксигрупу, C_1 - C_4 ацил, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, $COOH$, феніл, бензил, фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, нітрогрупу або аміногрупу, або R^1 і R^2 обидва разом із суміжним атомом вуглецю фенільного кільця утворюють ненасичений 6-членний карбоцикл, який необов'язково може бути заміщений C_1 - C_4 алкілом, фтором, хлором, бромом, $COOH$, фенілом або гідроксигрупою, і R^{ox} являє собою оксазолін-2-ільний залишок, який необов'язково може бути одно- або двозаміщеним одним або декількома такими залишками як C_1 - C_4 алкіл, який у свою чергу необов'язково може бути заміщений фтором, хлором, бромом, гідроксигрупою або C_1 - C_4 алкоксигрупою, C_1 - C_4 алкоксигрупа, феніл, який у свою чергу необов'язково може бути заміщений C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкоксигрупою, гідроксигрупою, нітрогрупою або аміногрупою, бензил або C_1 - C_4 алкоксикарбоніл

3 Спосіб за п 1 або 2, який відрізняється тим, що R^1 і R^2 мають ідентичні або різні значення і означають водень, метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, трет-бутил, CF_3 , метоксигрупу, етоксигрупу, $COOH$, феніл, бензил, фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, нітрогрупу або аміногрупу, або R^1 і R^2 обидва разом із суміжним атомом вуглецю фенільного кільця утворюють анельоване фенільне кільце, яке необов'язково може бути заміщене метилом, етилом, n-пропілом, ізопропілом, трет-бутилом, фтором, хлором, бромом, $COOH$, фенілом або гідроксигрупою, і

R^{ox} являє собою оксазолін-2-ільний залишок, який необов'язково може бути одно- або двозаміщеним одним або декількома залишками, такими як метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, трет-бутил, метоксиметил, гідроксиметил, метокси, етокси,

(13) C2

(11) 58631

(19) UA

феніл, який необов'язково може бути заміщений метилом, етилом, н-пропілом, ізопропілом, н-бутилом, трет-бутилом, метоксигрупою, етоксигрупою або гідроксигрупою, бензил, метоксикарбоніл або етоксикарбоніл

4 Спосіб за будь-яким з пп 1-3, який відрізняється тим, що R^1 і R^2 мають ідентичні або різні значення і означають водень, метил, CF_3 , $COOH$, феніл, фтор або гідроксигрупу, або R^1 і R^2 обидва разом із суміжним атомом вуглецю фенільного кільця утворюють анельоване фенільне кільце і

R^{Ox} являє собою оксазолін-2-ільний залишок, який необов'язково може бути одно- або двозаміщеним одним або декількома залишками, такими як метил, етил, метокси, етокси, феніл або бензил

5 Спосіб за будь-яким з пп 1-4, який відрізняється тим, що R^1 і R^2 мають ідентичні або різні значення і означають водень, метил або CF_3 і

R^{Ox} являє собою оксазолін-2-ільний залишок, який необов'язково може бути одно- або двозаміщеним метилом

6 Спосіб за будь-яким з пп 1-5, який відрізняється тим, що омилення здійснюють при надлишковому тиску 4-5 бар

7 Спосіб за будь-яким з пп 1-6, який відрізняється тим, що при омиленні на моль застосовуваної ви-

хідної сполуки загальної формули IV використовують 3,0-6,0 молів соляної кислоти

8 Спосіб за будь-яким з пп 1-7, який відрізняється тим, що при омиленні на моль застосовуваної вихідної сполуки загальної формули IV використовують 3,5-5,0 молів соляної кислоти

9 Спосіб за будь-яким з пп 1-8, який відрізняється тим, що як органічний розчинник використовують аліфатичні або ароматичні вуглеводні або ароматичні хлорвмісні вуглеводні з 6-10 С-атомами

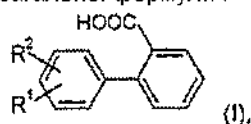
10 Спосіб за будь-яким з пп 1-9, який відрізняється тим, що як органічний розчинник використовують аліфатичні або ароматичні вуглеводні з 7-8 С-атомами або хлорбензол

11 Спосіб за будь-яким з пп 1-10, який відрізняється тим, що як органічний розчинник використовують толуол, ксилол, хлорбензол і метилциклогексан

12 Спосіб за будь-яким з пп 1-11, який відрізняється тим, що як органічний розчинник використовують метилциклогексан

13 Спосіб за будь-яким з пп 1-12, який відрізняється тим, що одержують 4'-метилбіфеніл-2-карбонову кислоту

Даний винахід стосується призначеного для здійснення в промисловому масштабі способу одержання похідних біфеніл-2-карбонової кислоти загальної формули I



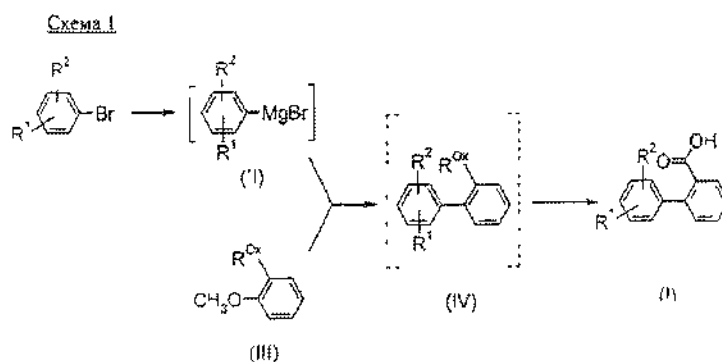
в якій R^1 і R^2 мають значення, вказані в описі та у відповідних пунктах формули винаходу

Передумови створення винаходу

Біфеніл-2-карбонові кислоти формули I відіграють дуже важливу роль як проміжні продукти при одержанні біологічно активних речовин, які представляють значний інтерес з фармацевтичної

точки зору, насамперед при одержанні фармацевтичних активних речовин, які можуть знайти застосування як антагоністи ангіотензину II

Способи одержання біфеніл-2-карбонової кислоти та її похідних формули I відомі з рівня техніки. Один з таких підходів, що став істотною передумовою при створенні даного винаходу, описаний Майерсом та іншими авторами (див. Meyers і ін., Tetrahedron (1985), том 41, стор. 837-860) і полягає в тому, що пропонується взаємодія ароматичних сполук Грин'яра формули II із заміщеними при певних умовах (2-метоксифеніл)-2-оксазолінами формули III відповідно до наведеної схеми 1, при цьому спочатку одержують відповідні похідні (2-оксазолініл)-2-біфенілу формули IV

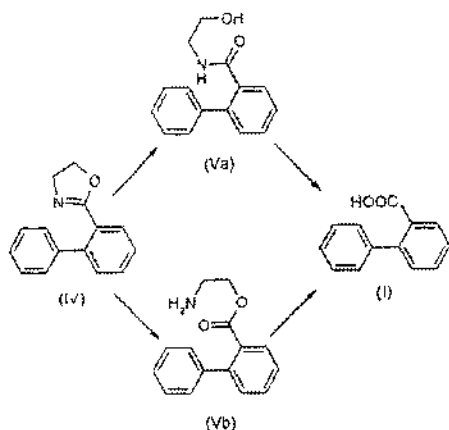


В наведених формулах залишок R^{Ox} представляє собою заміщений при певних умовах оксазолін-2-іл. Значення залишків R^1 і R^2 розкриваються далі в подальшому описі, а також вказані у відпо-

відних пунктах формули винаходу. Завдяки омиленню оксазолінів IV їх вдається перетворити у відповідні карбонові кислоти формули I. Таке омилення сполук IV можна здійснювати з формальною

точки зору двома шляхами. На схемі 2 представлені як приклади ці два можливі варіанти одержання біфеніл-2-карбонової кислоти, виходячи з незаміщеного біля оксазолінового залишку біфенілоксазоліну (тобто R^1 і R^2 позначають водень, а R^{Ox} позначає оксазолін-2-іл)

Схема 2



Омилення оксазоліну, що здійснюється відповідно до відомих з рівня техніки умов реакції, призводить до утворення на першій стадії складного аміноєфіру формули Vb (див. Meyers і ін., Journ. Org. Chem. (1974), том 39 стр. 2787-2793). Потім на другій стадії цей аміноєфір Vb, наприклад, шляхом тривалого, протягом декількох годин, кип'ятіння в 10-25%-ному ідкому натрію можна омилювати з одержанням в результаті карбонової кислоти формули I.

Однак при реалізації подібного способу в промисловому масштабі доцільно здійснювати процес омилення за так званим способом одержання в одному апараті. Кислотне ж омилення в способах одержання в одному апараті, що проводять за відомою з рівня техніки технологією в промисловому масштабі (див., наприклад, заявку EP 59983), не дозволяло дотепер досягти задовільних результатів.

Як було встановлено, внаслідок малої розчинності у використовуваних відповідно до рівня техніки розчинниках (наприклад у водній соляній кислоті, як це передбачається в заявці EP 59983) аміноєфір формули Vb після його утворення частково випадає в осад, причому цей осад спостерігається і на змішувачі, і на стінках апарата. Це призводить до поступового зниження кількості вказаного аміноєфіру Vb, що міститься в реакційному розчині, а його недостатня розчинена кількість протягом наступної реакції практично не дозволяє одержувати цільову сполуку формули I з необхідним виходом. Подальше зниження виходу продукту формули I зумовлено ще й тим, що частина його міститься у вигляді включень у кристалізованому аміноєфірі Vb і, як правило, у вигляді грудок.

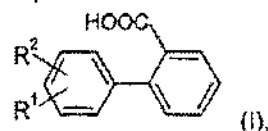
Вказані вище недоліки обумовлюють підвищення виробничих витрат при одержанні сполуки формули I у промисловому масштабі, оскільки для переробки та очищення кінцевого продукту, поперше, необхідно відокремлювати аміноєфір Vb і, по-друге, з метою перетворення цього аміноєфіру Vb, що випав в осад, у кінцевий продукт потрібна окрема стадія синтезу.

Виходячи з вищевикладеного, в основу даного винаходу була поставлена задача розробити більш ефективний, призначений для здійснення в промисловому масштабі спосіб одержання похідних/гомологів біфеніл-2-карбонової кислоти, який би дозволив усунути недоліки, властиві відомим з рівня техніки способам.

Докладний опис винаходу

Несподівано було встановлено, що недоліки відомих з рівня техніки способів одержання похідних біфеніл-2-карбонової кислоти вдається усунути в тому випадку, якщо омилення оксазоліну формули IV проводити за допомогою соляної кислоти при підвищеній температурі і при тиску в присутності незмішуваного з водою інертного органічного розчинника.

Об'єктом даного винаходу, відповідно до цього, є призначений для здійснення в промисловому масштабі спосіб одержання похідних біфеніл-2-карбонової кислоти загальної формули I.



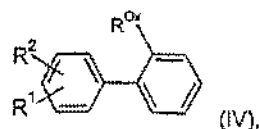
в якій

R^1 і R^2 мають ідентичні або різні значення і позначають водень,

C_1 - C_6 алкіл, який необов'язково може бути заміщений галогеном, C_1 - C_6 алкоксигрупою, C_1 - C_6 ацил, C_1 - C_6 алкоксикарбоніл, $COOH$, феніл, бензил, галоген, гідрокси-, нітро- або аміногрупою, або

R^1 і R^2 обидва разом із суміжним атомом вуглецю фенільного кільця утворюють насичений або ненасичений 5- або 6-членний карбоцикл, який необов'язково може бути заміщений C_1 - C_4 алкілом, галогеном, $COOH$, фенілом або гідроксигрупою.

Запропонований спосіб відрізняється тим, що похідне (2-оксазолініл)-2-біфенілу загальної формули IV



в якій

R^1 і R^2 мають вказані вище значення, а

R^{Ox} представляє собою оксазолін-2-ільний залишок, який необов'язково може бути одно-, дво-, три- або чотирьохзаміщеним одним або декількома такими залишками, як C_1 - C_6 алкіл, який у свою чергу необов'язково може бути заміщений галогеном, гідроксигрупою або C_1 - C_4 алкоксигрупою, C_1 - C_6 алкоксигрупою, феніл, який у свою чергу необов'язково може бути заміщений C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкокси-, гідрокси-, нітро- або аміногрупою, бензил, піридил або C_1 - C_6 алкоксикарбоніл, омиляють за допомогою соляної кислоти при підвищеній температурі і при тиску в присутності незмішуваного з водою інертного органічного розчинника.

Відповідно до винаходу переважним є спосіб одержання похідних біфеніл-2-карбонової кислоти загальної формули I, де

R^1 і R^2 мають ідентичні або різні значення і позначають водень,

C₁-C₄-алкіл, який необов'язково може бути заміщений фтором, хлором або бромом, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄ацил, C₁-C₄алкоксикарбоніл, COOH, феніл, бензил, фтор, хлор, бром, гідрокси-, нітро- або аміногрупу, або

R¹ і R² обидва разом із суміжним атомом вуглецю фенільного кільця утворюють ненасичений 6-членний карбоцикл, який необов'язково може бути заміщений C₁-C₄алкілом, фтором, хлором, бромом, COOH, фенілом або гідроксигрупою, який відрізняється тим, що похідне (2-оксазолініл)-2-біфенілу загальної формули IV, де

R¹ і R² мають вказані вище значення, а

R^{Ox} представляє собою оксазолін-2-ільний залишок, який необов'язково може бути одно- або двозаміщеним одним або декількома такими залишками, як C₁-C₄алкіл, який у свою чергу необов'язково може бути заміщений фтором, хлором, бромом, гідроксигрупою або C₁-C₄алкоксигрупою, C₁-C₄алкоксигрупа, феніл, який у свою чергу необов'язково може бути заміщений C₁-C₄алкілом, C₁-C₄алкокси-, гідрокси-, нітро- або аміногрупою, бензил або C₁-C₄алкоксикарбоніл,

омиляють за допомогою соляної кислоти при підвищеній температурі і при тиску в присутності незмішуваного з водою інертного органічного розчинника

Особливо переважним є спосіб одержання похідних біфеніл-2-карбонової кислоти загальної формули I, де

R¹ і R² мають ідентичні або різні значення і позначають водень, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, CF₃, метоксигрупу, етоксигрупу, COOH, феніл, бензил, фтор, хлор, бром, гідрокси-, нітро- або аміногрупу, або

R¹ і R² обидва разом із суміжним атомом вуглецю фенільного кільця утворюють анельоване фенільне кільце, яке необов'язково може бути заміщене метилом, етилом, н-пропілом, ізопропілом, трет-бутилом, фтором, хлором, бромом, COOH, фенілом або гідроксигрупою, який відрізняється тим, що похідне (2-оксазолініл)-2-біфенілу загальної формули IV,

де

R¹ і R² мають вказані вище значення, а

R^{Ox} представляє собою оксазолін-2-ільний залишок, який необов'язково може бути одно- або двозаміщеним одним або декількома залишками, такими як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, метоксиметил, гідроксиметил, метокси, етокси, феніл, який у свою чергу необов'язково може бути заміщений метилом, етилом, н-пропілом, ізопропілом, н-бутилом, трет-бутилом, метокси-, етокси- або гідроксигрупою, бензил, метоксикарбоніл або етоксикарбоніл,

омиляють за допомогою соляної кислоти при підвищеній температурі і під тиском у присутності незмішуваного з водою інертного органічного розчинника

Переважний далі відповідно до винаходу такий спосіб одержання похідних біфеніл-2-карбонової кислоти загальної формули I, де

R¹ і R² мають ідентичні або різні значення і позначають водень, метил, CF₃, COOH, феніл, фтор або гідроксигрупу, або

R¹ і R² обидва разом із суміжним атомом вуг-

лецю фенільного кільця утворюють анельоване кільце, який відрізняється тим, що похідне (2-оксазолініл)-2-біфенілу загальної формули IV, де

R¹ і R² мають вказані вище значення, а

R^{Ox} представляє собою оксазолін-2-ільний залишок, який необов'язково може бути одно- або двозаміщеним одним або декількома залишками, такими як метил, етил, метокси, етокси, феніл або бензил, омиляють за допомогою соляної кислоти при підвищеній температурі і під тиском у присутності незмішуваного з водою інертного органічного розчинника

Особливо переважним є спосіб одержання похідних біфеніл-2-карбонової кислоти загальної формули I, де

R¹ і R² мають ідентичні або різні значення і позначають водень, метил або CF₃, який відрізняється тим, що похідне (2-оксазолініл)-2-біфенілу загальної формули IV, де

R¹ і R² мають вказані вище значення, а

R^{Ox} представляє собою оксазолін-2-ільний залишок, який необов'язково може бути одно- або двозаміщеним метилом,

омиляють за допомогою соляної кислоти при підвищеній температурі і при тиску в присутності незмішуваного з водою інертного органічного розчинника

Відповідно до винаходу, найбільш переважно працювати в такий спосіб

У підбрану з відповідними розмірами реакційну посудину з розрахунку на один моль оксазолін-2-ілбіфенілу IV завантажують 0,08-0,8, переважно 0,15-0,5 і особливо переважно приблизно 0,2л води і 3,0-6,0, переважно 3,5-5,0 і особливо переважно приблизно 4,0 моля соляної кислоти. Додати вказану соляну кислоту доцільно у вигляді водних розчинів, особливо переважно у вигляді 36,5%-ного водного розчину, досягнувши в результаті концентрації соляної кислоти від 20 до 30%, найбільш переважно 24%

Після інертизації з використанням захисного газу, переважно азоту, реакційну посудину вакууюють, знижуючи тиск до приблизно 50мбар, і з розрахунку на один моль використовуваної вихідної сполуки формули IV домішують 0,05-0,2, переважно 0,08-0,15 і особливо переважно приблизно 0,1л інертного органічного розчинника. Як інертні органічні розчинники придатні для цього відповідно до винаходу аліфатичні або ароматичні вуглеводні й ароматичні хлорвмісні вуглеводні з 6-10 C-атомами. Переважними є аліфатичні або ароматичні вуглеводні з 7-8C-атомами. Як переважно використовувати відповідно до винаходу розчинники можна назвати, зокрема, толуол, ксилол, хлорбензол і метилциклогексан. Особливо переважним серед них є метилциклогексан

Після додавання інертного органічного розчинника реакційний розчин нагрівають до температури в інтервалі від 120 до 160°C, переважно від 130 до 150°C і особливо переважно до 140-145°C. Підтримуючи температуру на постійному рівні, перемішують протягом наступних 3-10год, переважно 4-8год. Реакційний апарат при цьому герметично закритий (для чого у виробничих умовах використовують, наприклад, запірний клапан, який перешкоджає виходу вторинної пари), завдяки

чому в результаті вказаного вище нагрівання реакційного розчину в апараті встановлюється надлишковий внутрішній тиск 3-6 бар, переважно 4-5 бар. З метою встановлення цього внутрішнього тиску на необхідному рівні, температуру залежно від температури кипіння застосовуваного розчинника можна змінювати. Завдяки цьому досягається відповідно до винаходу ще одна перевага, а саме, можливість використання звичайного обладнання, такого, наприклад, як емальовані апарати, конструкція яких регламентована стандартом DIN (висота надлишкового тиску 6 бар).

Потім реакційну посудину охолоджують до температури 20-50°C, при якій внутрішній тиск не повинен щонайменше перевищувати атмосферний тиск. Знижений тиск при необхідності компенсується за рахунок інертного газу. Для наступної переробки до реакційної суміші домішують відповідний розчинник або суміш розчинників, який(а) дозволяє відокремлювати кислотну-сольову водну фазу без зниження виходу продукту. Переважно при цьому використовувати толуол, ксилол або метилциклогексан у суміші з тетрагідрофураном. Особливо переважна суміш толуолу і тетрагідрофурану в співвідношенні 1:3 з розрахунку на один моль використовуваної вихідної сполуки формули IV вказаний органічний розчинник, відповідно суміш розчинників, вводять у кількості від 0,1 до 1 л. Переважно з розрахунку на один моль використовуваного оксазоліну IV вказаний органічний розчинник, відповідно суміш розчинників, вводять в кількості 0,2-0,5 л і найбільше переважно приблизно 0,3-0,35 л.

Після цього нижню водну фазу відокремлюють, а верхню органічну фазу, що залишилася, повторно кілька разів, переважно 2-3 рази, особливо переважно двічі, екстрагують водою. Кількість використовуваної в кожній операції з екстракції промивної води становить відповідно до винаходу 0,05-0,5 л на моль застосовуваного оксазоліну IV. Переважно в кожній операції по екстракції використовувати 0,1-0,2 л води на моль застосовуваної вихідної сполуки формули IV.

Потім рН промити таким чином верхньої органічної фази встановлюють на лужне значення. З цієї метою можна використовувати відповідно до винаходу водні розчини гідроксидів лужних або лужноземельних металів. Переважними є водні розчини гідроксидів літію, натрію або калію. Як основу особливо переважним відповідно до винаходу є водний розчин гідроксиду натрію. На моль вихідної сполуки формули IV використовують 0,7-1 моль основи, переважно 0,8-0,9 моля основи.

Після розділення фаз нижню фазу зливають в іншу реакційну посудину, а верхню фазу, що залишається, повторно підключають. При цьому, однак, відповідно до винаходу, додають лише приблизно 10% (об/об) від тієї кількості основи, що використовували під час першої операції з підключення. Після повторного відокремлення нижньої фази з об'єднаних водних екстрактів переважно видаляють залишкову кількість розчинника. На моль використовуваної вихідної сполуки IV відганяють приблизно 0,05-0,5 л води, переважно 0,07-0,2 л і особливо переважно приблизно 0,1 л води. Після охолодження до температури нижче

40° C, переважно до температури в інтервалі від 20 до 30° C і особливо переважно до 25° C з розрахунку на один моль використовуваної вихідної сполуки додають 0,1-0,5 л, переважно приблизно 0,2 л води, після чого підкисляють 1-5 молями, переважно 2-4 молями й особливо переважно 3,5 молями соляної кислоти. Наприкінці продукт, що випав в осад, центрифугують, промивають водою і сушать.

Нижче запропонований у винаході спосіб синтезу похідних біфеніл-2-карбонової кислоти загальної формули I більш докладно пояснюється на деяких прикладах його можливого здійснення, що не обмежують його обсяг.

Приклад 1

У емальований апарат, що має мішалку, об'ємом 1200 л завантажують 265 кг 4'-метил-2-(4,4-диметил-оксазолін-2-іл)біфенілу, 205 л води і 400 кг 36,5%-ної соляної кислоти. Після інертизації азотом апарат вакуумують із зниженням тиску до приблизно 50 мбар і потім додають 102,5 л метилциклогексану. Після перекриття запірної клапана, який перешкоджає виходу вторинної пари, протягом приблизно 1 год нагрівають до температури 140°C і потім перемішують ще протягом 4-8 год при 140-145°C. При цьому в апараті встановлюється надлишковий внутрішній тиск 4-5 бар. Після цього охолоджують до 20-30°C, за допомогою азоту встановлюють тиск, що відповідає атмосферному тиску, і додають 175 л толуолу і 150 л ТГФ. Нижню водну фазу відокремлюють, а верхню органічну фазу, що залишилася, повторно екстрагують спочатку 205 л води, а потім 103 л води. До верхньої фази додатково додають 512 л води і 80 кг 45%-ного ідкого натрію, тоді як нижню фазу після відстоювання зливають в інший емальований апарат, що також має мішалку, об'ємом 1200 л. Цю операцію повторюють, використовуючи 103 л води і 8,9 кг 45%-ного ідкого натрію. З об'єднаних водних екстрактів спочатку відганяють приблизно 103 л води, а після охолодження до 25°C ще 205 л води і потім додають 97 кг 36,5%-ної соляної кислоти. Наприкінці продукт центрифугують, промивають водою і сушать.

Вихід 190 кг (90%) 4'-метилбіфеніл-2-карбонової кислоти.

Приклад 2

У емальований апарат, що має мішалку, об'ємом 1200 л завантажують 251 кг 2-(4,4-диметил-оксазолін-2-іл)біфенілу, 205 л води і 400 кг 36,5%-ної соляної кислоти. Після інертизації азотом апарат вакуумують із зниженням тиску до приблизно 50 мбар і потім додають 102,5 л метилциклогексану. Після перекриття запірної клапана, що перешкоджає виходу вторинної пари, протягом приблизно 1 год нагрівають до температури 140°C і потім перемішують ще протягом 4-8 год при 140-145°C. При цьому в апараті встановлюється надлишковий внутрішній тиск 4-5 бар. Після цього проохолоджують до 20-30°C, за допомогою азоту встановлюють тиск, який відповідає атмосферному тиску, і додають 175 л толуолу і 150 л ТГФ. Нижню водну фазу відокремлюють, а верхню органічну фазу, що залишилася, повторно екстрагують спочатку 205 л води, а потім 103 л води. До верхньої фази додатково додають 512 л води і 80 кг

45%-ного ідкого натрію, тоді як нижню фазу після відстоювання зливають в інший емальований апарат, який також має мішалку, об'ємом 1200л. Цю операцію повторюють, використовуючи 103л води і 8,9кг 45%-ного ідкого натрію. З об'єднаних водних екстрактів спочатку відганяють приблизно 103л води, а після охолодження до 25°C ще 205л води і потім додають 97кг 36,5%-ної соляної кислоти. Наприкінці продукт центрифугують, промивають водою і сушать.

Вихід 180кг (91%) біфеніл-2-карбонової кислоти

Порівняльний приклад

У емальований апарат, що має мішалку, об'ємом 1200л завантажують 265кг 4'-метил-2-(4,4-диметилпексазолін-2-іл)біфенілу, 205л води і 400кг 36,5%-ної соляної кислоти. Після інертизації азотом, вакуумування реакційного апарата із зниженням тиску до приблизно 50мбар і перекриття запірної клапана, що перешкоджає виходу вторинної пари, проводять протягом приблизно 1год нагрівання до температури 140°C і потім перемішують

ще протягом 4-8год при 140-145°C, при цьому в апараті встановлюється надлишковий внутрішній тиск 4-5бар. Після цього охолоджують до 20-30°C, за допомогою азоту встановлюють тиск, що відповідає атмосферному тиску, і додають 175л толуолу і 150л ТГФ. Водну нижню фазу додають до відпрацьованої води, а верхню органічну фазу, що залишилася, повторно екстрагують спочатку 205л води, а потім 103л води. До верхньої фази додатково додають 512л води і 80кг 45%-ного ідкого натрію, тоді як нижню фазу після відстоювання зливають в інший емальований апарат, який також має мішалку, об'ємом 1200л. Цю операцію повторюють, використовуючи 103л води і 8,9кг 45%-ного ідкого натрію. З об'єднаних водних екстрактів спочатку відганяють приблизно 103л води, а після охолодження до 25°C додають ще 205л води і потім 97кг 36,5%-ної соляної кислоти. Наприкінці продукт центрифугують, промивають водою і сушать.

Вихід 100кг (47%) 4'-метилбіфеніл-2-карбонової кислоти