

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

101710

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.12.70 (P. 174178)

Pierwszeństwo: 18.12.69 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.73

Opis patentowy opublikowano: 31.05.1979

Int. Cl.²
C07C 59/25

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba — Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych, podstawionych pochodnych kwasów α -fenoksykarboksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, podstawionych pochodnych kwasów α -fenoksykarboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza resztę węglowodorową zawierającą jedno wiązanie nienasycone w pozycji 1, Ph oznacza resztę fenylenową, R₁ oznacza resztę alkilową, R₂ oznacza atom wodoru lub resztę alkilową a R₃ oznacza wolną, zestryfikowaną lub zaminowaną grupę karboksylową, jak i ich soli.

Niższymi resztami alkilowymi są np.: reszta metylowa, etylowa, propylowa albo izopropylowa zawierająca łańcuch węglowy prosty lub rozgałęziony i związane w dowolnej pozycji reszty butylowe, pentyłowe albo heksylowe.

Niższymi resztami alkenylowymi są np. reszty alilowa lub metyloalilowa.

Cykloalifatyczna nienasycona jednokrotnie w pozycji 1, reszta węglowodorowa może zawierać kilka pierścieni, zwłaszcza dwa, w pierwszym rzędzie jest jednak resztą monocykliczną. Reszty dwupierścieniowe zawierają korzystnie pierścienie 5—7-członowe, posiadające od jednego do czterech, a korzystnie dwa wspólne atomy węgla. Tytułem przykładu można ewentualnie wymienić niskoalkilowane reszty: 1,2-dehydrodekslinylo-1-ową i 1,2-dehydrodeksnylinową-2, resztę 2-bicyklo/2,2/-oktenową-/2/, reszty 2-bornenyłowe i 2-norbornenyłowe.

Resztami jednopierścieniowymi, tj. resztami 1-cykloalkenylowymi są w pierwszym rzędzie

2

reszty o 4—12-członowym pierścieniu, a korzystnie o 5—7-członowym pierścieniu, jak np. ewentualnie niskoalkilowana reszta 1-cyklobutenylo-
wa, 1-cykloetenylo-
wa, 1-cykloodecenylo-
wa, 1-cyklo-
dodecenylo-
wa albo zwłaszcza ewentualnie również niskoalkilowane reszty 1-cyklopentenylowa,
1-cykloheksenylo-
wa albo 1-cykloheptenylo-
wa.

Reszta fenylenowa jest resztą orto-
korzystnie
meta, a zwłaszcza para fenylenową i może zawierać jeden, dwa lub kilka dalszych podstawników jednakowych lub różnych. Jako podstawniki można np. wymienić: niższe grupy alkilowe, np. wymienione wyżej atomy chlorowców, jak fluoru, bromu, a zwłaszcza chloru, grupy trójfluorometylowe, grupy nitrowe, aminowe, jak np. dwuniskoalkiloaminowe i acylaminowe, w których resztami acylowymi są na przykład niższe grupy alkanoilowe, jak acetylowe, propionylowe albo butyrylowe lub benzoilowe.

Estrami nowych fenoksykwasów są zwłaszcza estry utworzone ze związkami hydroksylowymi o wzorze R₀OH, gdzie symbol R₀ oznacza resztę aromatyczną albo przede wszystkim resztę o charakterze alifatycznym, np. resztę węglowodorową o charakterze alifatycznym, która może być jeszcze dalej podstawiona na przykład w części alifatycznej grupami aminowymi, hydroksylowymi i ewentualnie obecnym pierścieniu aromatycznym — niższymi resztami alkilowymi, np. wymienionymi wyżej, niższymi grupami alkoksylowymi,

żające poziom trójglicerydów w surowicy, co stwierdzono doświadczalnie na zwierzętach np. na szczurach, samcach, głodzonych w ciągu 24 godzin przy powtarzanej dawce od 1,0—100 mg/kg per os. Związki te wykazują również działanie obniżające poziom cholesterolu w surowicy, jak to stwierdzono na normalnie żywionych samcach szczurów przy powtarzanych dawkach, 1,0—100 mg/kg per os i psach przy powtarzanych dawkach 10 mg/kg podawanych per os. Nowe związki obniżają również poziom lipidów w wątrobie, jak to stwierdzono np. u samców szczurów głodzonych w ciągu 24 godzin, przy powtarzalnej dawce 100 mg/kg per os. A zatem nowe związki można stosować jako środki obniżające poziom lipidów. Związki te są również odpowiednie jako materiały wyjściowe do wytwarzania innych wartościowych, zwłaszcza farmakologicznie czynnych substancji.

Wiadomo jest, że zaleca się stosowanie szeregu kwasów fenoksyalkanokarboksylowych o podobnej strukturze jako substancji odpowiednich do obniżania poziomu lipidów, takich jak mianowicie kwas α -[p-chlorofenoxy]-izomaskowy, kwas clofibrynowy i jego ester etylowy, clofibrynian (znany z brytyjskiego opisu patentowego nr 860303), jak i kwasy γ -[p-cykloalkilofenoksy]- γ -metyloalkanowe, a zwłaszcza kwas γ -[p-cykloheksylofenoksy]- γ -metylowalerianowy ze szwajcarskiego opisu patentowego nr 471063. Jednak wymienione związki jako środki obniżające poziom lipidów w ustroju nie spełniają w pełni wymagań lekarzy. Działanie tych związków jest zwłaszcza zbyt słabe i zawodne, a przede wszystkim zbyt znikoma jest ich aktywność w regulacji poziomu cholesterolu w surowicy krwi, poziomu, którego wysokość ma bezpośredni związek z tak rozpowszechnionymi schorzeniami jak stwardnienie tętniczek (arterioskleroza).

Celem wynalazku jest dostarczenie związków o większej aktywności, tj. związków silniej obniżających poziom trójglicerydów, a przede wszystkim poziom cholesterolu w surowicy krwi.

Cel ten osiągnięto przez wytworzenie nowych związków o wzorze 1.

W celu oznaczenia zdolności obniżania poziomu trójglicerydów (TG), jak i wpływu na poziom cholesterolu (CHOL) wyżej wymienionych związków o wzorze 1, przeprowadzono badania porównawcze na zwierzętach, stosując niżej wymienione nowe związki oznaczone numerami I—V i oznaczony nr VI związek porównawczy, tj. kwas γ -p-cykloheksylofenoksy/- γ -metylowalerianowy znany z przykładu 16 szwajcarskiego opisu patentowego nr 471063.

I kwas α -[p-1-cykloheksenylo/-fenoksy]-heptanowy;

II kwas α -[p-1-cykloheptenylo/-fenoksy]-heptanowy;

III ester etylowy kwasu α -[p-1-cykloheptenylo/-fenoksy]-heptanowego;

IV kwas α -[p-1-cykloheptenylo/-fenoksy]-undekanowego i

V kwas α -[p-1-cykloooktenylo/-fenoksy]-heptanowy,

przy czym jako związek porównawczy użyto związek nr VI, tj. kwas γ -p-cykloheksylofenoksy/- γ -metylowalerianowy wytworzony według przykładu 16 szwajcarskiego opisu patentowego nr 471063.

Badania przeprowadzono w sposób następujący:

Szczurom laboratoryjnym, samcom, w grupach po 8 osobników podawano, sondę żołądkową per os, w ciągu 3 kolejnych dni dawki poszczególnych związków w ilości 50 mg/kg, rozpuszczone w 2 ml/kg glikolu polietylenowego. W czwartym dniu badań zwierzęta doświadczalne otrzymały wyżej wymienione dawki substancji czynnej dwukrotnie tj. rano i wieczorem. Grupa kontrolna z ośmiu zwierząt każdorazowo otrzymywała tylko takie same ilości rozpuszczalnika. Po podaniu tych ostatnich dawek zwierzętom nie podawano już pożywienia i po 16 godzinach zwierzęta zabito pobierając krew do enzymatycznego określenia poziomu trójglicerydów (TG) i cholesterolu (CHOL) w surowicy, otrzymując następujące, niżej podane wyniki (w odniesieniu do zwierząt kontrolnych).

Związek	TG (%)	CHOL (%)
I	—33	—22
II	—40	—27
III	—48	—33
IV	—28	—16
V	—50	—42
VI	—26	+20

Szczególnie cenne są związki o wzorze 1, w którym R oznacza resztę meta- lub zwłaszcza p-fenylenową ewentualnie podstawioną niższymi grupami alkilowymi lub alkoksylowymi, atomami chlorowców i/lub grupami trójfluorometylowymi, R₁ oznacza resztę alkilową, R₂ oznacza wodór lub resztę alkilową, jak i ich estry z alkanolami ewentualnie podstawionymi grupą niskoalkilaminową, niskoalkilenoaminową, albo ewentualnie niskoalkilowaną przy atomie C grupą piroolidynową, piperidynową, morfolinową, tiomorfolinową, piperazynową, N'-niskoalkilopiperazynową albo N'-/hydroksyniskoalkilo/-piperazynową, albo z fenyloniskoalkanolami, oraz ich amidy, w których grupa aminowa jest nie podstawiona grupą aminową lub jedno- albo dwu-niskoalkilaminową grupą, hydroksyniskoalkilaminową, grupą mono- albo niskoalkilamino-niskoalkilaminową, albo ewentualnie niskozalkilowaną przy atomie C grupą piroolidynową, piperidynową, morfolinową, tiomorfolinową, piperazynową, N'-niskoalkilo-piperazynową albo N-/hydroksyniskoalkilo/-piperazynową, albo fenyloniskoalkilaminową.

Cenne są przede wszystkim związki o wzorze 1, w którym symbol R oznacza ewentualnie zalkilowaną niższym alkilem resztę 1-cykloalkenyloową o 4—10, korzystnie o 7- lub 8-członowym pierścieniu, symbol Ph oznacza resztę p-fenylenową ewentualnie podstawioną niższymi resztami alkilowymi, zwłaszcza metylowymi, niższymi resztami alkoksylowymi, zwłaszcza metoksyłowymi, ato-

mami chlorowców, przede wszystkim chloru i/lub grupami trójfluorometylowymi, symbole R_1 i R_2 oznaczają niższe reszty alkilowe, a R_3 oznacza wolne lub zestryfikowane jako niższe alkiloestry, zwłaszcza ester metylowy i etylowy, ester niepodstawiony fenylniskoalkilowy, jak ester fenyloowy i ester fenyletylowy lub ewentualnie zamidowane N-mono lub N,N-dwuniskoalkilowane lub N-fenylniskoalkilowane grupy karboksylowe i ich sole.

Również korzystne są związki o wzorze 1, w którym symbol R oznacza resztę 1-cykloheptenylową, 1-cyklononylową, zwłaszcza resztę 1-cyklOOKtenylową, symbol pH oznacza podstawioną rodnikiem metylowym grupę metoksylową albo chlorek przede wszystkim nie podstawioną resztę p-fenylową, symbole R_1 i R_2 oznaczają grupę etylową albo korzystnie metylową, a R_3 oznacza grupę karboksylową wolną lub występującą jako ester metylowy lub etylowy oraz ich sole jak kwas izomasłowy i kwas α -[p-/1-cykloheptenilo/-fenoksy]-izomasłowy, przede wszystkim jednak kwas α -[p-/1-cyklOOKtenylo/-fenoksy]-izomasłowy o wzorze 2, który np. u samców szczura przy powtarzanych dawkach po 1,0 mg/kg per os powoduje wyraźne obniżenie poziomu lipidów w surowicy.

Nowe związki można wytwarzać metodami znanymi. Korzystny sposób według wynalazku polega na tym, że odszczepia się cząsteczkę dwutlenku węgla ze związku o wzorze 3, w którym R, Ph, R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie lub z jego soli i w wyniku tego rozkładu uzyskuje się związek o wzorze 1.

Rozkład można prowadzić w znany sposób, zwłaszcza przez ogrzewanie.

Otrzymane związki można przekształcać w ramach definicji podanych dla poszczególnych podstawników związku końcowego i tak można wprowadzić podstawniki, przekształcić podstawniki lub je odszczepiać.

Tak więc np. można w wytworzonych związkach wolne, zestryfikowane i zamidowane grupy karboksylowe R_3 przekształcać jedne w drugie.

Zestryfikowane grupy karboksylowe i ewentualnie zamidowane grupy karboksylowe czyli grupy karbamyłowe R_3 można w zwykły sposób, np. za pomocą hydrolizy, korzystnie w obecności mocnych zasad albo mocnych kwasów, np. wymienionych powyżej, przeprowadzać w wolne grupy karboksylowe o wzorze -COOH. Jeżeli to jest pożądane, to można podczas hydrolizy grup karbamyłowych dodawać środków utleniających, np. kwasu azotowego.

Wolne albo zestryfikowane grupy karboksylowe R_3 można również w zwykły sposób przeprowadzić w grupy karbamyłowe, np. za pomocą reakcji z amoniakiem lub z aminami zawierającymi przy azocie co najmniej jeden atom wodoru i ewentualnie dehydrację przejściowo powstającej soli amoniowej.

Wolne grupy karboksylowe można estryfikować w zwykły sposób, np. za pomocą reakcji z odpowiednim alkoholem, korzystnie w obecności kwasu takiego jak kwas mineralny, np. siarkowy al-

bo chlorowodorowy, albo w obecności środka wiążącego wodę, jak dwucykloheksylokarboduimidu, albo za pomocą reakcji z odpowiednim związkiem dwuazotowym, np. dwuazoalkanem.

5 Estryfikację można również przeprowadzić przez podanie reakcji soli, korzystnie soli potasowej kwasu z reaktywnie zestryfikowanym alkoholem, np. halogenkiem takim, jak chlorek odpowiedniego alkoholu.

10 Wolne grupy karboksylowe można również, np. w zwykły sposób przeprowadzić w ugrupowania o charakterze halogenku albo bezwodnika kwasowego, np. za pomocą reakcji z halogenkami fosforu lub siarki, takimi jak chlorek tionylu, pięciochlorek fosforu albo trójbromek fosforu, albo z chlorkami kwasowymi takimi, jak estry kwasu chloromrówkowego albo chlorek oksalilu. Ugrupowania o charakterze bezwodników lub halogenków kwasowych można przekształcić następnie w grupy estrowe lub karbamyłowe w zwykły sposób za pomocą reakcji w odpowiedniki alkoholami, ewentualnie w obecności środków wiążących kwas takich jak zasady organiczne lub nieorganiczne, albo za pomocą reakcji z amoniakiem lub odpowiednimi aminami.

W otrzymanych estrach, których składnik alkoholowy zawiera grupy hydroksylowe, związane z ketonami lub aldehydami na ugrupowanie ketalowe lub acetalowe, grupy ketalowe i acetalowe można poddać hydrolizie.

30 Hydrolizę można prowadzić w zwykły sposób, zwłaszcza w obecności kwasów, np. jednego z wyżej wymienionych, albo kwasu octowego.

Wyżej wymienione reakcje można prowadzić w zwykły sposób w obecności lub w nieobecności rozcieńczalników, środków kondensujących i/lub katalizatorów, w temperaturze obniżonej zwykłej lub podwyższonej, ewentualnie w naczyniu zamkniętym i/lub w atmosferze gazu obojętnego.

40 W zależności od warunków reakcji otrzymuje się ewentualnie solotwórcze produkty końcowe w postaci wolnej albo w postaci ich soli, który w zwykły sposób można przeprowadzić jedno w drugie albo w inne sole. Tak więc otrzymuje się kwaśne produkty końcowe tj. zawierające wolną grupę karboksylową, albo grupę karboksylową w postaci jej soli z zasadami. Otrzymane wolne związki kwaśne można w zwykły sposób, np. za pomocą reakcji z odpowiednimi środkami zasadowymi, przeprowadzać w sole z zasadami, przede wszystkim odpowiednie do stosowania w lecznictwie sole zasad, np. sole amin organicznych, albo sole metali. Jako sole metali odpowiednie są przede wszystkim sole metali alkalicznych lub sole metali ziem alkalicznych, jak sole sodowe, potasowe lub wapniowe. Z tych soli można wydzielać wolne kwasy w zwykły sposób, np. za pomocą reakcji ze środkami kwaśnymi. Produkty końcowe o charakterze zasad można również otrzymywać w postaci wolnej lub w postaci ich soli. Sole zasadowych produktów końcowych można przeprowadzać w wolne zasady w znany sposób, np. za pomocą alkaliów albo wymieniać jony, a otrzymane wolne zasady można przeprowadzić w ich sole za pomocą reakcji z orga-

micznymi lub nieorganicznymi kwasami, zwłaszcza z kwasami odpowiednimi do wytwarzania soli farmakologicznie dozwolonych takimi jak np.: kwasy chlorowcowodorowe, kwasy siarkowe, kwasy fosforowe, kwas azotowy, kwas nadchlorowy, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne kwasy karboksylowe albo sulfonowe, jak kwasy: mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askrobinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy, albo pirogronowy, kwas fenylloctowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, salicyłowy albo p-aminosalicyłowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetasanosulfonowy, etylenosulfonowy, kwasy chlorowcobenzenosulfonowe, toluenosulfonowe, naftalenosulfonowe albo kwas sulfanilowy, metionino lub tryptefan, lizyna albo arginina.

Wymienione jak i inne sole można również stosować do oczyszczania nowych związków, np. przez przeprowadzenie wolnych związków w ich sole, wyodrębnienie otrzymanych soli i ponowne przeprowadzenie soli w wolne związki. Ze względu na ścisłą zależność między nowymi związkami w postaci wolnej i w postaci ich soli stosowane w niniejszym opisie określenie „wolne związki” obejmuje zarówno wolne związki jak i ich sole.

Nowe związki w zależności od doboru produktów wyjściowych, sposobu postępowania oraz w zależności od liczby asymetrycznych atomów węgla, można otrzymać w postaci antypodów racematów albo w postaci mieszanin izomerów.

Otrzymane mieszaniny izomerów można rozdzielać na podstawie różnic we właściwościach fizycznych i chemicznych ich składników w znany sposób na oba stereoizomery (diastereoizomery), czyste izomery (np. racematy) np. za pomocą chromatografii i/lub krystalizacji frakcyjnej.

Otrzymane izomery można rozłożyć na antypody optyczne za pomocą znanych metod, np. przez krystalizację z optycznie czynnego rozpuszczalnika, np. za pomocą drobnoustrojów lub reakcji wolnego kwasu karboksylowego z optycznie czynną zasadą, tworząc sole ze związkiem racemicznym i rozdzielanie tak wytworzonych soli, np. na podstawie ich różnej rozpuszczalności na diastereoizomery; z tych ostatnich można następnie uwolnić antypody działaniem odpowiednich środków. Szczególnie odpowiednią do stosowania, optycznie czynną zasadą jest np. forma D i L cynchoniny. Korzystnie wyodrębnia się najbardziej czynny z obu antypodów.

Otrzymane racematy o charakterze zasadowym można również rozkładać na antypody optyczne, przez poddanie reakcji racemicznego związku z optycznie czynnym kwasem, tworzącym sole z tym związkiem zasadowym i otrzymane w ten sposób sole, np. na podstawie ich różnej rozpuszczalności, rozdzielić na diastereoizomery, z których można następnie uwolnić antypody działaniem właściwych środków. Najczęściej stosowanymi optycznie czynnymi kwasami są D i L for-

my kwasów winowego, dwu-o-toluilo-winowego, jabłkowego, migdałowego, kamforosulfonowego albo chinowego.

Wynalazek obejmuje również te postacie wykonania procesu, w których jako związek wyjściowy stosuje się związek otrzymany jako produkt pośredni w którymkolwiek stadium procesu i następnie przeprowadza się pozostałe etapy procesu albo, w których produkt wyjściowy wytwarza się w warunkach reakcji, albo w których jeden ze składników reakcji występuje w postaci jego izomerów racematów lub optycznych antypodów i/lub w postaci jego soli.

Tak więc, np. fenol o wzorze R-Ph-OH, w którym R i Ph mają wyżej podane znaczenie można poddać reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie lub z jego solą, estrem lub amidem w obecności estru kwasu węglowego jak dwuarylowęglan, np. dwufenylowęglan lub zwłaszcza węglan dwuniskoalkilowego, np. dwumetylowego albo dwuetylowego. W reakcji tej jako związek przejściowy otrzymuje się wyżej wymieniony mieszany eter kwasu węglowego o wzorze 3, z którego zgodnie z wynalazkiem odszczepia się następnie dwutlenek węgla. Reakcję prowadzi się korzystnie w podwyższonej temperaturze, np. 100—200°C, korzystnie 180—200°C, ewentualnie w obecności katalizatora przeestryfikowania, jak węglanu metalu alkalicznego, niższego alkenolanu sodowego i korzystnie bez dalszego rozcieńczalnika.

Można jednakże stosować, jako związek wyjściowy, związek o wzorze R-Ph-O-COZ, w którym Z oznacza zeteryfikowaną grupę hydroksylową, zwłaszcza lotnym alkoholem lub atom chlorowca, albo solą tego związku. Lotnym alkoholem jest zwłaszcza niższy alkanol, np. metanol lub etanol. Atomem chlorowca jest przede wszystkim atom chloru lub bromu.

Reakcję tę prowadzi się celowo w odpowiednich warunkach jak przy wyżej opisanych reakcjach, przy czym również powstaje taki sam związek pośredni.

W sposobie według wynalazku stosuje się celowo takie produkty wyjściowe, które prowadzą do specjalnie na wstępie wspomnianych grup materiałów końcowych, a zwłaszcza do specjalnie opisanych lub podkreślonych materiałów końcowych.

Materiały wyjściowe są znane, a jeśli są nowe wówczas można je wytworzyć znanymi metodami.

Jako szczególnie korzystne związki wyjściowe odpowiednie są fenole podstawione cykloalifatyczną resztą węglowodorową nienasyconą i to tylko jednokrotnie w pozycji 1. Związki te można wytworzyć przez poddanie reakcji odpowiedniego cyklicznego ketonu z niskoalkoksyfenylowym związkiem Grignarda i następnie odszczepienie wody i hydrolityczne odszczepienie grupy niskoalkiloksylowej za pomocą chlorowodoru pirydyny.

Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie np. w postaci preparatów farmaceutycznych, w których związek ten występuje w postaci wolnej lub

ewentualnie w postaci soli z metalami alkalicznymi, w mieszaninie ze stałym lub ciekłym nośnikiem organicznym lub nieorganicznym odpowiednio farmakologicznie do podawania wewnętrznego lub pozajelitowego.

Jako nośniki odpowiednie są takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, takie jak woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearylowy, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, grupy, glikole propylenowe, wazelina albo inne znane nośniki leków. Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać tabletek, drażetek, kapsulek, czopków albo mogą występować w postaci ciekłej, jako roztwory (np. jako eliksir albo syrop) zawiesiny lub emulsje, ewentualnie sterylizowane i/lub zawierające materiały pomocnicze, jako środki konserwujące, stabilizatory, środki zwilżające lub emulgatory, związki ułatwiające rozpuszczanie albo sole zmieniające ciśnienie osmotyczne, albo bufony. Mogą one zawierać również inne wartościowe substancje lecznicze. Preparaty farmaceutyczne wytwarza się znanymi metodami.

Sposób według wynalazku wyjaśniają niżej podane przykłady, w których temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 35 g estru etylowego kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksykarbonyloksy]-izomasłowego ogrzewa się w ciągu 12 godzin w atmosferze azotu utrzymując temperaturę 250°C i pozostawia do ostygnięcia. Pozostałość zawiera surowy ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izomasłowego, identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie III. W celu identyfikacji ester ten można poddać hydrolizie do kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izomasłowego o temperaturze topnienia 113—115°C.

Ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksykarbonyloksy]-izomasłowego, użyty jako związek wyjściowy można otrzymywać według niżej podanego sposobu:

Do roztworu 15 g fosgenu w 150 ml absolutnego benzenu w temperaturze 0°C wkrapla się jednocześnie 15 g dwumetyloaminy i roztwór 20 g p-/1-cykloheksenylo/-fenolu w 100 ml absolutnego benzenu. Miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie w temperaturze 0°C, wyciąga się 0,1 n roztworem kwasu solnego. Po wysuszeniu fazy organicznej siarczanem sodowym, odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Zawarty w pozostałości surowy karbo-[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-chlorek rozpuszcza się w 100 ml absolutnego toluenu i mieszając wkrapla się ten roztwór do 13 g estru etylowego kwasu α -hydroksy-izomasłowego (Beilstein 3, 315) i 8 g absolutnej pirydyny w 50 ml toluenu i następnie w ciągu 2 godzin gotuje się pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany roztwór wyciąga się w temperaturze 0°C 1 n roztworem kwasu solnego, wodorotlenkiem sodowym i wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Zawarty w pozostałości surowy oleisty ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksykarbonyloksy]-izomasłowego można bezpośrednio stosować dalej.

Przykład II. 40 g estru etylowego kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksykarbonyloksy]-heptanowego, w atmosferze azotu, ogrzewa się w ciągu 12 godzin w temperaturze 250°C, po czym po ostygnięciu poddaje się dalszej obróbce w znany sposób. Otrzymany osad zawiera surowy ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-heptanowego o wzorze 5, w postaci oleju.

Ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksykarbonyloksy]-heptanowego, użyty jako związek wyjściowy, można wytworzyć w następujący sposób:

Do roztworu 15 g fosgenu w 150 ml absolutnego benzenu, w temperaturze 0°C, wkrapla się równocześnie 15 g dwumetyloaminy i roztwór 20 g p-/1-cykloheksenylo/-fenolu w 100 ml absolutnego benzenu, po czym miesza się dalej w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej i ekstrahuje, w temperaturze 0°C, 0,1 n kwasem solnym. Warstwę organiczną suszy się siarczanem sodu i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymuje się surowy α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-karbochlorek, który rozpuszcza się w 100 ml obojętnego toluenu i do otrzymanego roztworu, mieszając wkrapla się 17,1 g estru etylowego kwasu α -hydroksy-enantowego (Beilstein 3, 342) i 8 g absolutnej pirydyny w 50 ml toluenu, a następnie utrzymuje się mieszaninę w ciągu 2 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany roztwór ekstrahuje się w temperaturze 0°C 1 N kwasem solnym, rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu a następnie wodą, po czym suszy siarczanem sodu i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymuje się oleisty, surowy ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksykarbonyloksy]-heptanowego, który można użyć bezpośrednio do wyżej opisanej reakcji.

Przykład III. Roztwór 7,7 g estru etylowego kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-n-heptanowego w 100 ml etanolu i 70 ml 2 N roztworu wodorotlenku sodu pozostawia się na okres kilku godzin w temperaturze pokojowej, po czym usuwa się przeważającą część rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zakwasza stężonym kwasem solnym do pH 3 i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową myje się do obojętnego odczynu, suszy siarczanem sodu i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Z pozostałości, po zadaniu eterem naftowym krystalizuje kwas α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-n-heptanowego o wzorze 6. Związek topnieje w temperaturze 78—80°C.

Przykład IV. Mieszaninę 5,3 g p-/1-cykloheksenylo/-fenolu, 4,0 g estru etylowego kwasu 2-hydroksyenantowego (Beilstein 3, 342), 3,6 g węgla dwuetylowego i 1,4 g bezwodnego węglanu potasu, ogrzewa się łagodnie przy oddestylowywaniu wywiązującego się etanolu przez chłodnicę powietrzem chłodnicą, aż do odebrania teoretycznie wyliczonej ilości alkoholu. Ciepłą mieszaninę rozcieńcza się następnie 300 ml wodnego etanolu, zadaje się 2,8 g węglanu potasu, miesza i w ciągu

16 godzin utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie odparowuje do suchości. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w wodzie i ekstrahuje eterem. Warstwę wodną oddziela się i suszy. Przesącz zakwasza się stężonym kwasem solnym i ekstrahuje eterem. Warstwę organiczną myje się wodą, suszy i odparowuje. Z pozostałości po krystalizacji z eteru naftowego otrzymuje się kwas α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-heptanowy o temperaturze 76–80°C. Związek ten jest iden-

tyczny ze związkiem wytworzonym według przykładu III.

Przykład V. Według sposobów opisanych w przykładach I–IV można wytworzyć związki wymienione w tablicy, w której w kolumnie I podano nazwę związku, a w kolumnie II charakterystykę właściwości fizykochemicznych, gdzie t.t. oznacza temperaturę topnienia, t.wrz. oznacza temperaturę wrzenia. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Tablica

	I	II
1.	Ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-oktanowego wolny kwas	olej t. t. 70–71°
2.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cyklooktano/-fenoksy]-heptanowego wolny kwas	olej t. wrz. 60,4
3.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cyklooktenylo/-fenoksy]-oktanowego wolny kwas	olej t. t. 55–57
4.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cyklooktenylo/-fenoksy]-dekanowego wolny kwas	olej t. wrz. 0,05
5.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cyklooktenylo/-fenoksy]-dodekanowego wolny kwas	olej t. t. 45–48
6.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-nonanowego wolny kwas	olej t. t. 61–63
7.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-dodekanowego wolny kwas	olej t. t. 70–72
8.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-undekanoowego wolny kwas	olej t. t. 70–73
9.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-dekanowego wolny kwas	olej t. t. 75–78
10.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheptynylo/-fenoksy]-izomasłowego	
11.	kwas α -[p-/1-cykloheptynylo/-fenoksy]-izomasłowy sól sodowa	t. t. 101–103 t. t. 278–282
12.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheptynylo/-fenoksy]-izomasłowego	
13.	kwas α - γ -[p-/1-cyklopentenylo/-fenoksy]-izomasłowy sól sodowa	t. t. 100–102 t. t. 266–268
14.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-propionowego	
15.	kwas α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-propionowy	t. t. 127–130
16.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cyklo-dodecenylo/-fenoksy]-izomasłowego	
17.	kwas α -[p-/1-cyklo-dodecenylo/-fenoksy]-izomasłowy sól sodowa	t. t. 220–230
18.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cyklooktenylo/-fenoksy]-izomasłowego	
19.	kwas α -[p-/1-cyklooktenylo/-fenoksy]-izomasłowy sól sodowa	t. t. 80–82 t. t. 273–276
20.	ester etylowy kwasu α -[p-/4-metylo-1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izomasłowego	
21.	kwas α -[p-/4-metylo-1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izomasłowy sól sodowa	t. t. 103–105 t. t. 274–276
22.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izomasłowego	
23.	kwas α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izomasłowy sól sodowa	t. t. 95–97 t. t. 220–225
24.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izowalerianowego	
25.	sól sodowa kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izowalerianowego	t. t. 300
26.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-walerianowego	
27.	kwas α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-walerianowy sól sodowa	t. t. 65–67 t. t. 290–295
28.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-masłowego	

	I	II
29.	kwasy α -[p-/cykloheksenylo/-fenoksy]-masłowy sól sodowa	t. t. 103—105
30.	amid kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izomasłowego	t. t. 280—285
31.	ester 2,3,0-izopropylidenoglicerolu-1 z kwasem α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izomasłowym	t. t. 67—69
32.	ester glicerolowy-1 kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izomasłowego	
33.	kwasy α -[4-/1-cykloheksenylo/-3-metylofenoksy]-izomasłowego	
34.	ester etylowy kwasu α -[4-/1-cykloheksenylo/-3-metylofenoksy]-izomasłowego	
35.	kwasy α -[4/1-cykloheksenylo-2-metylofenoksy]-izomasłowy	
36.	ester etylowy kwasu α -[4-/1-cykloheksenylo/1-metylofenoksy]-izomasłowego	
37.	kwasy α -[p-/2-norbornenylo/-fenoksy]-izomasłowy	
38.	ester etylowy kwasu α -[p-/2-norbornenylo/-fenoksy]-izomasłowego	
39.	kwasy α -[p-/1-cyklodecenylo/-fenoksy]-izomasłowy	
40.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cyklodecenylo/-fenoksy]-izomasłowego	
41.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheptenylo/-fenoksy]-n-nonanowego	t. wrz. 150°C/0,06 mm Hg
42.	kwasy α -[p-/1-cykloheptenylo/-fenoksy]-n-nonanowy	t. wrz. 190°C/0,05 mm Hg
43.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheptenylo/-fenoksy]-n-dekanowego	t. wrz. 180°C/0,05 mm Hg
44.	kwasy α -[p-/1-cykloheptenylo/-fenoksy]-n-dekanowy	t. wrz. 190°C/0,05 mm Hg
45.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheptenylo/-fenoksy]-n-undekanowego	t. wrz. 160°C/0,06 mm Hg
46.	kwasy α -[p-/1-cykloheptenylo/-fenoksy]-n-undekanowy	t. t. 79—81°C
47.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheptenylo/-fenoksy]-n-oktanowego	t. wrz. 155—160°C/0,04 mm Hg
48.	kwasy α -[p-/1-cykloheptenylo/-fenoksy]-n-oktanowy	t. t. 59—60°C
49.	ester etylowy kwasu α -[p-/1-cykloheptenylo/-fenoksy]-n-heptanowego	t. wrz. 160—164°C/ /0,04 mm Hg
50.	kwasy α -[p-/1-cykloheptenylo/-fenoksy]-n-heptanowy	t. t. 69—71°C

Przykład VI. Do mieszaniny 8,2 ml n-propyloaminy i 7 ml trójetyloaminy w 100 ml absolutnego tetrahydrofuranu, mieszając w temperaturze —5°C wkrapla się powoli 11,7 g chlorku kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenyloksy]-izomasłowego w 20 ml absolutnego tetrahydrofuranu, po czym miesza się dalej w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość w temperaturze 10°C poddaje się ekstrakcji rozdzielowej trzema 200 ml porcjami chlorku metylenu i 2 N kwasem solnym. Fazy organiczne przemywa się wodorowęglanem sodu, a następnie wodą, suszy i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość przekształca się z pentanueteru naftowego i otrzymuje n-propyloamid kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenyloksy]-izomasłowego o wzorze 7, w postaci igieł o temperaturze topnienia 67—69°C. Otrzymany związek określa wzór użyty jako związek wyjściowy chlorek kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenyloksy]-izomasłowego można wytworzyć w następujący sposób:

Do zawiesiny 11,9 g soli sodowej kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izomasłowego w 200 ml absolutnego benzenu, w temperaturze 5°C dodaje się 20 g chlorku oksalilu i mieszaninę pozostawia na okres kilkunastu godzin w temperatu-

rze pokojowej przy zabezpieczeniu przed wilgocią. Następnie odsąca się wydzielony chlorek sodu i przesącz odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. W celu całkowitego usunięcia nadmiaru chlorku oksalilu pozostałość zadaje się 50 ml benzenu i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym proces ten powtarza się jeszcze dwukrotnie. Otrzymany surowy oleisty chlorek kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenyloksy]-izomasłowego stosuje się bezpośrednio do wyżej opisanej reakcji.

Przykład VII. Do mieszaniny 3,0 g 2,3-0-izopropylidenoglicerolu w 20 ml absolutnej pirydyny i 50 ml absolutnego benzenu, mieszając, w temperaturze 5°C, dodaje się powoli 5,5 g chlorku kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izomasłowego w 30 ml absolutnego benzenu, po czym miesza dalej w temperaturze pokojowej w ciągu 8 godzin. W celu przeprowadzenia dalszej obróbki dodaje się 300 ml chloroformu i poddaje trzykrotnej ekstrakcji w temperaturze 0°C kolejno 500 ml wody, 500 ml 0,01 N kwasu solnego i 500 ml wody. Fazy organiczne suszy się siarczanem sodu i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymuje się olej stanowiący ester 2,3-0-izopropylidenoglicerolu-1- kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izomasłowego o wzorze 8.

Przykład VIII. 3,5 g estnu 2,3-0-izopropylidenglicerolowego kwasu α -[p/-1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izomasłowego w 40 ml lodowatego kwasu octowego i 20 ml wody ogrzewa się krótko do wrzenia. Otrzymany roztwór rozcieńcza się 300 ml wody i ostrożnie zobojętnia w temperaturze 10°C za pomocą nasyconego roztworu chlorku sodu. Fazy organiczne przemywa się do obojętnego odczynu, suszy siarczanem sodu i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w eterze kwasu octowego i poddaje odbarwieniu za pomocą filtracji przez kolumnę wypełnioną 50 siłikazelu. Z pozostałości otrzymanej po odparowaniu przesącza uzyskuje się chromatograficznie czysty ester 1-glicerolowy kwasu α -[p/-1-cykloheksenylo/-fenoksy]-izomasłowego, o wzorze 9, w postaci bezbarwnego oleju. Otrzymany związek charakteryzuje widmo w podczerwieni λ max 3600 /s/, 3450/s/, 1740/s/cm⁻¹.

Przykład IX. Do roztworu 5 g izopropylaminy i 5 ml trójetyloaminy w 100 ml absolutnego tetrahydrofuranu, w temperaturze -5°C, mieszając, wkrapla się powoli roztwór 13 g chlorku kwasu α -[p/-1-cykloheksenylo/-fenoksy]-heptanowego w 25 ml absolutnego tetrahydrofuranu, po czym miesza dalej w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę poreakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do suchości, a otrzymaną pozostałość ekstrahuje chlorkiem metylenu i 2 N kwasem solnym. Fazy organiczne przemywa się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu i wodą, suszy siarczanem sodu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do suchości. Jako pozostałość otrzymuje się olej stanowiący surowy izopropylamid kwasu α -[p/-1-cykloheksenylo/-fenoksy]-heptanowego o wzorze 10.

Związek ten po krystalizacji z eteru naftowego topnieje w temperaturze 86—88°C.

Użyty jako związek wyjściowy chlorek kwasu α -[p/-1-cykloheksenylo/-fenoksy]-heptanowego można wytworzyć następującym sposobem:

Do zawiesiny 12 g soli sodowej kwasu α -[p/-1-cykloheksenylo/-fenoksy]-heptanowego w 200 ml absolutnego benzenu, mieszając w temperaturze 5°C dodaje się 25 g chlorku oksalilu i miesza dalej w ciągu kilkunastu godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę poreakcyjną odparowuje się do suchości, pozostałość wprowadza się do 200 ml absolutnego benzenu i przesącza przy zabezpieczeniu przed wilgocią. Przesącza odparowuje się do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymaną pozostałość stanowiącą surowy chlorek kwasu α -[p/-1-cykloheksenylo/-fenoksy]-heptanowego używa bezpośrednio do wyżej opisanej reakcji.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych kwasów α -fenoksykarboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza cykloalfatyczną resztę węglowodorową zawierającą jedno wiązanie nienasycone w pozycji 1, Ph oznacza resztę fenylenową, R₁ oznacza resztę alkilową, R₂

oznacza atom wodoru lub resztę alkilową, a R₃ oznacza wolną, zestryfikowaną lub zamidowaną grupę karboksylową i ich soli, **znamienny tym**, że odszczepia się cząsteczkę dwutlenku węgla ze związku o wzorze 3, w którym R, Ph, R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie lub z jego soli i ewentualnie otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na czyste izomery i/lub otrzymane racematy rozdziela na optyczne antypody i/lub otrzymane związki przeprowadza w ich sole lub otrzymane sole przeprowadza w wolne związki.

2. Sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych kwasów α -fenoksykarboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza cykloalfatyczną resztę węglowodorową zawierającą jedno wiązanie nienasycone w pozycji 1, Ph oznacza resztę fenylenową, R₁ oznacza resztę alkilową, R₂ oznacza atom wodoru lub resztę alkilową, a R₃ oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową i ich soli, **znamienny tym**, że odszczepia się cząsteczkę dwutlenku węgla ze związku o wzorze 3, w którym R, Ph, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie a R₃ oznacza grupę karboksylową lub z jego soli i otrzymany kwas o wzorze 1 przekształca się w ester, a otrzymaną mieszaninę izomerów ewentualnie rozdziela na czyste izomery i/lub otrzymany racemat rozdziela na antypody optycznie czynne i/lub otrzymane wolne związki przeprowadza w sól lub otrzymaną sól przeprowadza w wolny związek.

3. Sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych kwasów α -fenoksykarboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza cykloalfatyczną resztę węglowodorową zawierającą jedno wiązanie nienasycone w pozycji 1, Ph oznacza resztę fenylenową, R₁ oznacza resztę alkilową, R₂ oznacza atom wodoru lub resztę alkilową, a R₃ oznacza wolną grupę karboksylową i ich soli, **znamienny tym**, że odszczepia się cząsteczkę dwutlenku węgla ze związku o wzorze 3, w którym R, Ph, R₁ i R₂ mają wyżej opisane znaczenie, a R₃ oznacza zestryfikowaną lub zamidowaną grupę karboksylową lub z jego soli i otrzymany ester lub amid przeprowadza w odpowiednie kwasy, a ewentualnie otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela na czyste izomery i/lub otrzymany racemat rozdziela na antypody optycznie i/lub otrzymany wolny związek przeprowadza w sól, lub otrzymaną sól przeprowadza w wolny związek.

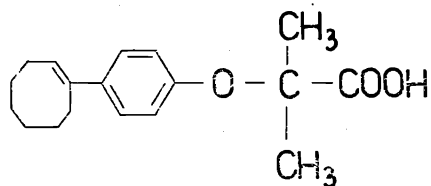
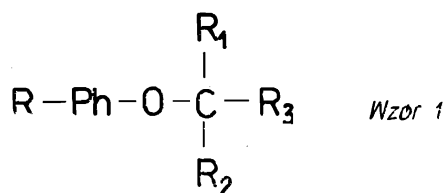
4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że ogrzewa się ester etylowy kwasu α -[p/-1-cyklooktenylo/-fenoksykarbonyloksy]-izomasłowego, a otrzymany ester alkalicznie zmydla i otrzymuje kwas α -[p/-1-cyklooktenylo/-fenoksy]-izomasłowy, który ewentualnie przeprowadza się w sól.

5. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że ogrzewa się ester etylowy kwasu α -[p/-1-cykloheptynylo/-fenoksykarbonyloksy]-izomasłowego, a otrzymany ester alkalicznie zmydla i otrzymuje kwas α -[p/-1-cykloheptynylo/-fenoksy]-izomasłowy, który ewentualnie przeprowadza się w sól.

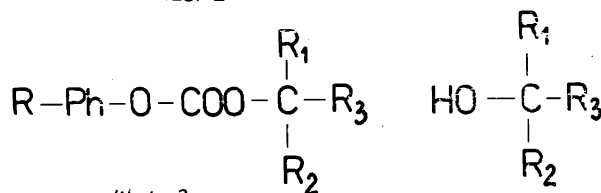
6. Sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych kwasów α -fenoksykarboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza cykloalfatyczną resztę węglowodorową zawierającą jedno

wiązanie nienasycone w pozycji 1, Ph oznacza resztę fenylową, R_1 oznacza resztę alkilową, R_2 oznacza atom wodoru lub resztę alkilową, a R_3 oznacza zamidowaną grupę karboksylową lub ich soli, **znamienny tym**, że odszczepia się cząsteczkę dwutlenku węgla ze związku o wzorze 3, w którym R, Ph, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie

a R_3 oznacza grupę karboksylową lub jego soli i otrzymany kwas przeprowadza się w amid i otrzymaną mieszaninę izomerów ewentualnie rozdziela się na czyste izomery i/lub otrzymany racemat rozdziela na antypody optyczne i/lub otrzymany wolny związek przeprowadza się w sól lub otrzymaną sól przeprowadza w wolny związek.

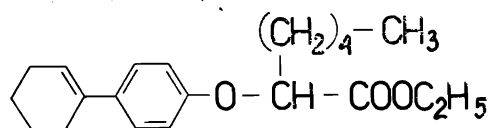


Wzór 2

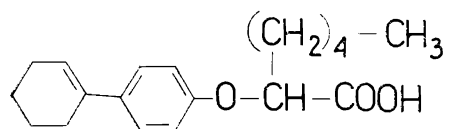


Wzór 3

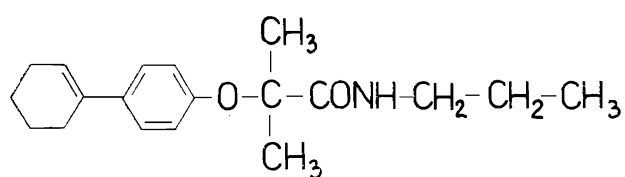
Wzór 4



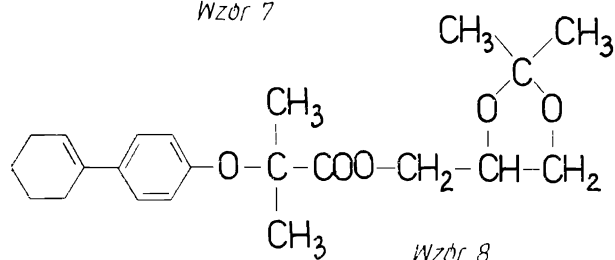
Wzór 5



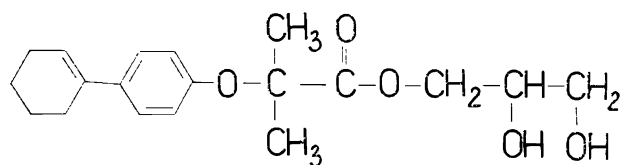
Wzór 6



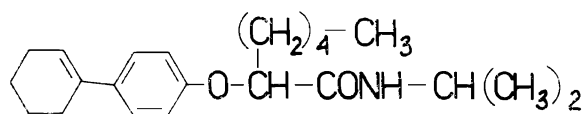
Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9



Wzór 10