



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.04.70 (P. 140028)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.06.1977

MKP C07c 59/24

Int.Cl.² C07C 59/25

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company Ltd, Osaka (Ja-
ponia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenoksyalfatycznych kwasów karboksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenoksyalfatycznych kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ i R² oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe o 1—8 atomach węgla, niepodstawione lub podstawione rodniki fenyłowe, naftyłowe, benzyłowe lub fenyloetyłowe albo R¹ i R² razem z atomem węgla, z którym są połączone, oznaczają rodniki cykloalkilidenowy, ewentualnie podstawiony. R³ i R⁴ oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, Y oznacza grupę wodorotlenową, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupę fenoksylową lub grupę aminową o ogólnym wzorze 2, w którym R⁵ i R⁶ oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, rodniki fenyłowe, aralkilowe lub cykloalkilowe, ewentualnie podstawione atomami chlorowca, rodnikami alkilowymi lub alkoksylowymi, symbol A we wzorze 1 oznacza atom wodoru lub grupę o ogólnym wzorze 3, w którym R³, R⁴ i Y mają wyżej podane znaczenie, a D i E w ogólnym wzorze 1 oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, przy czym gdy oba symbole R¹ i R² oznaczają rodniki metylowe, wówczas R⁴ oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla. Związki te przeciwdziałają twardnieniu tętnic i obniżają stężenie cholesterolu lub ciał tłuszczowatych we krwi.

Twardnienie tętnic u ludzi dorosłych jest schorzeniem, którego skuteczne metody leczenia nie zostały dotychczas opracowane, jak również nie

2

ustalono przyczyny jego powstawania. Wiadomo jednak, że jednym z ważniejszych objawów tego schorzenia jest odkładanie się lipidów we krwi. Z tych też względów przeprowadzono wiele badań nad zaburzeniami w przemianie lipidów w organizmie i nadmiernym wzrostem stężenia cholesterolu we krwi. Wyniki wielu badań i obserwacji klinicznych wskazują na powiązanie twardnienia tętnic ze wzrostem stężenia cholesterolu lub lipidów we krwi, toteż czyniono wiele wysiłków w celu wynalezienia środków umożliwiających obniżanie tego stężenia. Zbadano klinicznie wiele związków chemicznych, ale żaden z nich nie okazał się całkowicie zadowalającym.

Niektóre z nich umożliwiają wprowadzić obniżanie stężenia cholesterolu lub lipidów, ale powodują szkodliwe skutki uboczne, a inne są mało skuteczne i trzeba je stosować w dużych dawkach. W praktyce jako środki obniżające stężenie cholesterolu lub lipidów we krwi stosuje się często ester etylowy kwasu α -/p-chlorofenoksy-/izomasłowego, ale jego skuteczność nie jest duża, a przy tym powoduje on szkodliwe skutki uboczne, na przykład przerost wątroby.

Stwierdzono, że związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, działają skutecznie jako środki obniżające stężenie cholesterolu lub lipidów we krwi, a przy tym są zasadniczo nietoksyczne.

W podanym wyżej omówieniu znaczenia symboli

we wzorze 1 określenie „rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony atomami chlorowca, rodnikami alkilowymi lub grupami alkoksylowymi” oznacza grupę o ogólnym wzorze 4 w którym G oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, a p oznacza liczbę całkowitą 1—5, określenie „rodnik aralkilowy, ewentualnie podstawiony atomami chlorowca, rodnikami alkilowymi lub grupami alkoksylowymi” oznacza grupę o ogólnym wzorze 5, w którym J oznacza niższy rodnik alkilowy, benzylidenowy lub fenyloetylidenowy, a G i p mają wyżej podane znaczenie, określenie „rodnik cykloalkilowy, ewentualnie podstawiony atomami chlorowca, rodnikami alkilowymi lub grupami alkoksylowymi” oznacza grupę o wzorze ogólnym 6, 7 lub 8, w których to wzorach G i p mają wyżej podane znaczenie, zaś określenie „rodnik cykloalkilidenowy, ewentualnie podstawiony”, utworzony przez podstawniki R^1 i R^2 razem z atomem węgla, z którym są połączone, oznacza grupę o ogólnym wzorze 9, w którym M oznacza atom chlorowca, niższy rodnik alkilowy, rodnik fenyłowy, naftyłowy lub grupę alkoksylową, m oznacza liczbę całkowitą 0—5, a n oznacza liczbę całkowitą 3—8.

Symbole R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , G i M jako rodniki alkilowe oznaczają na przykład rodniki takie jak rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy i III-rzęd.-butylowy, symbole Y, G i M jako grupy alkoksylowe oznaczają na przykład grupy takie jak grupa metoksyłowa, etoksyłowa, n-propoksyłowa, izopropoksyłowa, n-butoksyłowa, izobutoksyłowa i III-rzęd. butoksyłowa, a symbol J jako niższy rodnik alkilowy oznacza na przykład rodnik metylenowy, etylenowy, n-propylenowy i izopropylenowy, zaś symbole D, E, G i M jako atomy chlorowca oznaczają na przykład atomy fluoru, chloru, bromu lub jodu.

Według wynalazku związku o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się w ten sposób, że pochodną dwufenolu o ogólnym wzorze 10, w którym R^1 , R^2 , D i E mają wyżej podane znaczenie, w obecności alkaliu poddaje się reakcji z chloroformem i ketonem o ogólnym wzorze R^3-CO-R^4 , w którym R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , D i E mają wyżej podane znaczenie, Y oznacza grupę wodorotlenową, a A oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze 3, w którym R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę wodorotlenową, ewentualnie poddaje się w znany sposób reakcji z środkiem estryfikującym lub z aminą, otrzymując związek o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , D i E mają wyżej podane znaczenie, a A oznacza grupę o wzorze 3, w którym R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, a Y ma wyżej podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się w ten sposób, że co najmniej 1 mol chloroformu wkrapla się do mieszaniny składającej się z 1 mola pochodnej dwufenolu o wzorze 10 i co najmniej 1 mola związku ketonowego o wzorze R^3-CO-R^4 , z dodatkiem przynajmniej 3 moli alkaliu, np. wodorotlenku so-

dowego lub potasowego. Reakcję prowadzi się w temperaturze 20—150°C w ciągu 3—40 godzin, przy czym środowisko reakcji może stanowić nadmiar chloroformu i/lub związku o wzorze R^3-CO-R^4 , albo też można stosować obojętny rozpuszczalnik np. dioksan, benzen lub toluen.

Jeżeli na 1 mol związku o wzorze 10 stosuje się około 1 mola związku o wzorze R^3-CO-R^4 , około 1 mola chloroformu i/lub około 3 moli alkaliu, to głównym produktem jest pochodna kwasu jednokarboksylowego o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , D i E mają wyżej podane znaczenie Y oznacza grupę wodorotlenową, a A oznacza atom wodoru.

Jeżeli zaś związek o wzorze R^3-CO-R^4 , chloroform i alkalia stosuje się w dużym nadmiarze, wówczas jako główny produkt otrzymuje się pochodną kwasu dwukarboksylowego o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , D i E mają wyżej podane znaczenie, Y oznacza grupę wodorotlenową, a A oznacza grupę o wzorze 3, w którym R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę wodorotlenową.

Jeżeli w wyniku reakcji otrzyma się mieszaninę obu tych kwasów, wówczas rozdziela się je znanymi sposobami, np. przez frakcjonowaną krystalizację lub metodą chromatograficzną.

Otrzymane kwasy jednokarboksylowe lub dwukarboksylowe ewentualnie przeprowadza się w estry lub amidy o wzorze 1, wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie. W tym celu prowadzi się znaną reakcję estryfikacji lub aminowania. Jako środki estryfikujące stosuje się np. alkohol, fenol, dwuazometan, siarczan dwualkilowy, halogenek alkilowy lub chlorowcosiarczyn alkilowy.

W zależności od tego, czy związek o wzorze 1 poddawany estryfikacji lub amidowaniu zawiera jedną lub dwie grupy karboksylowe, jak również w zależności od stosunku molowego składników reakcji i jej warunków, to jest temperatury i czasu trwania, otrzymuje się monoestry lub monoamidy albo dwuestry lub dwuamidy o wzorze 1. Estry te można również wytwarzać działając np. alkoholem lub fenolem na wewnętrzny bezwodnik dwukarboksylowego kwasu o wzorze 1.

Pochodne dwufenolu o wzorze 10, stosowane w procesie według wynalazku jako produkty wyjściowe, wytwarza się w znany sposób, np. opisany w J.A.C.S. 61, 345 (1939). Związki o wzorze 1, w którym Y oznacza grupę wodorotlenową i/lub A oznacza atom wodoru, można przez traktowanie alkaliem przeprowadzać w sole, przy czym powstają sole, w których kation znajduje się w grupie karboksylowej i/lub w grupie wodorotlenowej fenolowej. Sole metali alkalicznych wytwarza się przez reakcję związku o wzorze 1, w którym Y oznacza grupę wodorotlenową i/lub A oznacza atom wodoru, z wodorotlenkiem sodowym lub potasowym, węglanem sodowym lub potasowym, wodorowęglanem sodowym, amoniakiem albo alkoholanem metalu alkalicznego, takim jak metanolan sodowy. Jeżeli do reakcji stosuje się alkoholan, wówczas korzystnie prowadzi się ją w środowisku niższego alkanolu, takiego jak metanol lub etanol, a w przypadku wodorotlenku węglanu lub wodorowęglanu korzystnie stosuje się rozpuszczalnik taki jak aceton, lub metanol, ewentualnie z dodat-

Tablica 1

Numer przykładu	Produkty wyjściowe					Czas trwania i temperatura reakcji	Wzór i ilość produktu	Właściwości fizyczne	ANALIZA ELEMENTARNA	
	Wzór pochodnej dwuhydroksy-fenylowej i jej ilość	Wzór pochodnej aldehydu i jej ilość	Rodzaj i ilość alkali	Chloroform i ilość i temperatura przy wkrapianiu	Obliczono %				Znaleziono %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
I	wzór 11 10 g	CH ₃ COCH ₃ 61 g	KOH 17 g	24 g 40—50°C	10 t.w.	wzór 12 10 g	t.t. 159—160°C z benzenu	C: 70,89 H: 7,32	71,02 7,13	
II	wzór 13 10 g	CH ₃ COCH ₃ 65 g	KOH 28,4 g	23 g 35—40°C	10 t.w.	wzór 14 8 g	t.t. 155—157°C z eteru nadtowego i eteru dwutylowego	C: 70,40 H: 7,09	70,63 6,97	
III	wzór 15 18 g	CH ₃ COCH ₃ 97,2 g	KOH 47,8 g	28 g 40—50°C	10 t.w.	wzór 16 16 g	t.t. 164—166°C	C: 71,34 H: 7,54	71,13 7,50	
IV	wzór 11 6 g	CH ₃ COCH ₃ 44 g	KOH 16,2 g	12 g 35—45°C	20 t.w.	wzór 17 1 g	t.t. 141—143°C	C: 71,77 H: 7,74	71,56 7,71	
V	wzór 18 50 g	CH ₃ COCH ₃ 336 g	KOH 115 g	96,8 g 30—35°C	10 t.w.	wzór 19 53,2 g	t.t. 142—142,5°C bezbawne kryształy	C: 69,98 H: 7,05	70,05 7,05	
VI	wzór 20 3,84 g	CH ₃ COCH ₃ 30 g	KOH 12,5 g	7 g 30—40°C	7,5 t.w.	wzór 21 5 g	t.t. 134—135°C	C: 71,34 H: 7,54	71,49 7,83	
VII	wzór 11 15 g	CH ₃ —CO—n— —C ₃ H ₇ , 120 g	KOH 36 g	24 g 45—50°C	35 90°C	wzór 22 2 g	²¹ n _D 1,5328	C: 72,55 H: 8,13	72,37 8,31	
VIII	wzór 23 15 g	CH ₃ COCH ₃ 78,8 g	KOH 38,8 g	22,7 g 30—40°C	10 t.w.	wzór 24	³⁰ n _D 1,5610 barwa żółtawo-brąz.	C: 72,71 H: 6,54	72,72 6,37	
IX	wzór 25 10 g	CH ₃ COCH ₃ 56 g	NaOH 25 g	17 g 30—40°C	10 t.w.	wzór 26 12,5 g	²¹ n _D 1,5431 olej o barwie jasnobrazowej	C: 71,02 H: 7,95	71,25 7,96	
X	wzór 27 25 g	CH ₃ COCH ₃ 141,5 g	KOH 69,8 g	40,8 g 30—40°C	8 t.w.	wzór 28 21,6 g	t.t. 173°C bezbawne kryształy	C: 57,15 H: 5,02 Cl: 16,07	56,98 4,94 15,95	
XI	wzór 29 20 g	CH ₃ COCH ₃ 151,2 g	KOH 101,4 g	47,6 g 35—40°C	7 t.w.	wzór 30 5 g	t.t. 108—110°C	C: 67,73 H: 6,50	67,78 6,74	
XII	wzór 31 10 g	CH ₃ COCH ₃ 50,1 g	KOH 24,4 g	14,46 g 30—40°C	8 t.w.	wzór 32 2,1 g	t.t. 165—166°C	C: 73,09 H: 6,77	72,83 7,13	

cd. tablicy 1

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10
XIII	wzór 25 10 g	CH_3COCH_3 56 g	KOH 35 g	17 g 30—35°C	7 t.w.	wzór 26 12,5 g	n_D^{27} 1,5431	C: 71,02 H: 7,95	71,28 7,96
XIV	wzór 11 26,8 g	CH_3COCH_3 100 g	KOH 32 g	14,4 g 30—40°C	5 t.w.	wzór 33 8 g	t.t. 181—182,5°C	C: 74,55 H: 7,39	74,59 7,60
XV	wzór 11 26,8 g	$\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$ 93,6 g	KOH 32 g	14,4 g 35—45°C	15 t.w.	wzór 34 5 g	t.t. 138—141°C	C: 74,97 H: 7,66	74,84 7,62
XVI	wzór 11 26,8 g	$\text{CH}_3\text{—CO—n—C}_6\text{H}_7$ 112 g	KOH 32 g	14,4 g 35—45°C	20 90°C	wzór 35 2 g	żywica o barwie jasnobrązowej	C: 75,36 H: 7,91	75,53 8,09
XVII	wzór 36 50 g	CH_3COCH_3 168 g	KOH 57,7 g	21 g 35—40°C	5 t.w.	wzór 37 11,2 g	t.t. 132—135°C	C: 72,59 H: 7,05	72,41 7,01
XVIII	wzór 25 15 g	$\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$ 170 g	KOH 20 g	7,5 g 40—50°C	10 t.w.	wzór 38 1 g	n_D^{23} 1,5440	C: 74,97 H: 8,39	75,29 8,50

Tablica 2

Numer przykładu	Produkty wyjściowe			Czas trwania reakcji (godzin)	Produkt		Analiza elementarna	
	Kwas fenoksy- alifatyczny i jego ilość	Alkohol i jego ilość	Ilość benzenu		Wzór i ilość produktu	Właściwości fizyczne	Obliczono %	znaleziono %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
XXI	wzór 12 10 g	99% etanol 7,0 g	30 g	10	wzór 40 5 g	t.t. 103—104°C	C: 72,55 H: 8,12	72,12 8,10
XXII	wzór 14 5 g	99% etanol 10 g	25 ml	8	wzór 42 2 g	t.t. 73—75°C	C: 72,17 H: 7,94	72,49 7,92
XXIII	wzór 16 5 g	99% etanol 30 g	20 g	8	wzór 43 3 g	olej o barwie jasnożółtej n _D ³⁰ 1,5280	C: 72,91 H: 8,29	72,85 8,19
XXIV	wzór 17 5 g	99% etanol 20 g	20 g	15	wzór 44 3,5 g	olej o barwie jasnożółtej n _D ³² 1,5295	C: 73,25 H: 8,45	73,17 8,51
XXV	wzór 12 5 g	propanol-2 20 g	30 g	30	wzór 45 5,4 g	olej o barwie jasnożółtej n _D ^{24,5} 1,5193	C: 73,25 H: 8,45	73,08 8,41
XXVI	wzór 21 4,3 g	99% etanol 15,0 g	20 g	7	wzór 46 3 g	olej o barwie jasnożółtej n _D ^{23,5} 1,5274	C: 72,91 H: 8,29	73,25 8,19
XXVII	wzór 22 5 g	99% etanol 20 g	20 g	30	wzór 47 0,5 g	olej o barwie jasnożółtej n _D ^{27,5} 1,5170	C: 73,88 H: 8,75	73,63 8,74
XXVIII	wzór 19 5,5 g	99% etanol 20 g	20 g	8	wzór 48 4 g	olej o barwie jasnożółtej n _D ^{20,2} 1,5232	C: 71,02 H: 7,95	71,33 7,96
XXIX	wzór 26 5,3 g	99% etanol 10 g	20 g	10	wzór 49 4,2 g	olej o barwie jasnożółtej n _D ²² 1,5138	C: 72,62 H: 8,65	72,38 8,52
XXX	wzór 33 5 g	99% etanol 100 ml	—	8	wzór 50 4,5 g	t.t. 117—118°C	C: 75,36 H: 7,91	75,55 8,06
XXXI	wzór 34 10 g	99% etanol 100 g	—	8	wzór 51 8 g	n _D ^{20,5} 1,5600	C: 75,72 H: 8,13	75,52 8,21
XXXII	wzór 35 3 g	99% etanol 50 g	30 g	18	wzór 52 0,8 g	n _D ^{23,5} 1,5580	C: 76,06 H: 8,34	76,12 8,21

1	2	3	4	5	6	7	8	9
XXXXIII	wzór 33 3 g	propanol-2 60 ml	—	30	wzór 53 1,1 g	t.t. 108—110°C	C: 75,72 H: 8,13	75,90 8,32
XXXXIV	wzór 37 35,3 g	99,5% etanol 50 g	100	10	wzór 54	n _D ²² 1,5472	C: 73,66 H: 7,66	73,45 7,80
XXXXV	wzór 55 27 g	99,5% etanol 200 ml	100	21,5	wzór 56 24,5 g	n _D ²² 1,5436	C: 75,69 H: 8,80	75,90 8,69
XXXXVI	wzór 57 10 g	99,5% etanol 50 ml	50 ml	21,5	wzór 58 8,2 g	n _D ^{28,5} 1,5480	C: 74,13 H: 7,92	74,40 7,98

Tablica 3

Numer przykładu	Produkty wyjściowe					Temperatura i czas trwania wkrapiania i czas ogrzewania w stanie wrzenia w godzinach	Produkt		
	Wzór i ilość pochodnej chlorku kwasowego	Wzór i ilość aminy	Wzór i ilość aminy	Rodzaj i ilość rozpuszczal- nika	Wzór i ilość aminy		Wzór i ilość produktu	Właściwości fizyczne	Analiza elementarna Obliczono % Znaleziono %
XXXXVII	wzór 59 9 g	wzór 60 6,7 g	N/C ₂ H ₅ / ₃ 1,7 g	eter 50 ml + 50 ml	N/C ₂ H ₅ / ₃ 1,7 g	20—30°C t.w.	wzór 61 3 g	t.t. 148,5—150°C	C: 81,17 H: 7,31 N: 3,50
XXXXVIII	wzór 59 5 g	anilina 2,1 g	N/C ₂ H ₅ / ₃ 2,1 g	eter 30 ml	N/C ₂ H ₅ / ₃ 2,1 g	10°C 20—30°C t.w.	wzór 62	t.t. 109—110°C	C: 75,71 H: 9,03 N: 4,65
XXXXIX	wzór 59 5 g	p-chloroanilina 2,7 g	N/C ₂ H ₅ / ₃ 2,2 g	eter 15 ml + 20 ml	N/C ₂ H ₅ / ₃ 2,2 g	10°C 20—30°C t.w.	wzór 63	t.t. 135—137°C	C: 69,20 H: 6,07 N: 4,25 Cl: 10,77
XL	wzór 59 5 g	izopropylamina 1,24 g	N/C ₂ H ₅ / ₃ 2,12 g	eter 30 ml	N/C ₂ H ₅ / ₃ 2,12 g	10°C 20—30°C t.w.	wzór 64	t.t. 133—134°C	C: 73,53 H: 8,87 N: 5,36

kiem wody. Otrzymaną sól metalu alkalicznego można przekształcić w sól metalu ziem alkalicznych na przykład działając solą metalu ziem alkalicznych, taką jak chlorek wapniowy. Kwasy o wzorze 1 można również przeprowadzać w estry.

Związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, stanowią substancję czynną środków leczniczych, stosowanych do obniżenia stężenia cholesterolu i podawanych na przykład doustnie, zwykle w dawkach dziennych 0,01–10 g, a korzystnie 0,05–3 g dla osoby dorosłej. Środki te mogą mieć dowolną postać, w jakiej stosuje się środki lecznicze podawane doustnie, na przykład postać kapsułek, tabletek, proszku lub w postaci ciekłej, w celu otrzymania tych środków związków o wzorze 1 miesza się z odpowiednim znanym nośnikiem stałym.

Przykłady I–XVIII. We wszystkich tych przykładach postępuje się w sposób analogiczny, prowadząc reakcję według schematu 1. Do mieszaniny związku dwuhydroksyfenylowego i ketonu dodaje się rozdrobniony wodorotlenek potasowy lub sodowy i miesza się w temperaturze 20–80°C wkrapla chloroform. Następnie mieszaninę ogrzewa się do temperatury 50–150°C w celu doprowadzenia reakcji do końca, po czym stęża się i do pozostałości dodaje wody. Otrzymaną mieszaninę chłodzi się, dodaje węgla aktywowanego i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym lub siarkowym, otrzymując oleistą substancję. Substancję tę ekstrahuje się eterem i eterowy wyciąg traktuje rozcieńczonym roztworem węgla sodowego, oddziela warstwę wodną i przemywa ją eterem, zakwasza i ponownie ekstrahuje eterem. Oddzielony wyciąg eterowy suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i stęża, otrzymując surowy produkt, który oczyszcza się przez krystalizację lub metodą chromatograficzną. W tablicy 1 podano wzory reagentów stosowanych w poszczególnych przykładach oraz ich ilości, temperaturę i czas trwania reakcji oraz wzory otrzymanych związków i ich właściwości fizyczne i wyniki analizy elementarnej. W rubryce „właściwości fizyczne” „t.t.” oznacza temperaturę topnienia.

W rubryce zatytułowanej „chloroform” pod ilością dodanego chloroformu podano temperaturę, w której wkrapla się chloroform. W następnej rubryce czas trwania reakcji podano w godzinach, a poniżej podano temperaturę, w jakiej prowadzi się reakcję, przy czym „t.w.” oznacza temperaturę wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Przykład XIX. Do mieszaniny 26,8 g pochodnej dwu/4-hydroksyfenylu/ o wzorze 11 i 26,4 g estru etylowego kwasu α -hydroksyzomasłowego o wzorze 39 wkrapla się 10 g 20% kwasu siarkowego i ogrzewa w ciągu 1 godziny w temperaturze 50°C, po czym mieszaninę chłodzi się, przemywa wodą i dodaje rozcieńczonego roztworu wodnego węgla sodowego i benzenu. Wydzielony surowy produkt odsącza się i przekrystalizowuje, otrzymując 15 g estru o wzorze 40, o temperaturze topnienia 103–104,5°C.

Analiza produktu wykazuje zawartość 72,31% C i 8,07% H, podczas gdy wzorowi związkowi odpowiada skład: 72,55% C i 8,12% H.

Przykład XX. Postępując w sposób analo-

giczny do opisanego w przykładzie XIX, to jest prowadzi się reakcję według schematu 2, stosując 35,4 g związku o wzorze 25 i 27 g estru o wzorze 39 oraz 20 g 20% kwasu siarkowego. Reakcję prowadzi się w ciągu 1,5 godziny w temperaturze 70°C, otrzymując 13 g estru o wzorze 41 w postaci oleju o barwie jasnożółtej i n_D²¹ 1,5138.

Produkt zawiera 72,47% C i 8,61% H, zaś wzorowi odpowiada 72,62% C i 8,65% H.

Przykłady XXI–XXXVI. Reakcję prowadzi się w ten sposób, że mieszaninę pochodnej kwasu fenoksyalfatycznego, alkoholu, kilku kropel stężonego kwasu siarkowego i ewentualnie benzenu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie płucze wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację lub metodą chromatograficzną. Reagenty, warunki reakcji i otrzymane produkty podano w tablicy 2.

Przykłady XXXVII–XL. Chlorek kwasu 1,1-dwu/4'-hydroksyfenyl-/alifatycznego o wzorze podanym w tablicy 3 otrzymuje się przez reakcję odpowiedniej pochodnej tego kwasu z chlorkiem tionylu. Proces prowadzi się w ten sposób, że do mieszaniny aminy, bezwodnego eteru i trójetylu-aminy wkrapla się miesza się w temperaturze podanej w tablicy 3 mieszaninę chlorku kwasowego, miesza następnie w tej samej temperaturze, po czym utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu okresu czasu podanego w rubryce 6 tablicy 3. Po ochłodzeniu odsącza się wytworzone kryształy i przekrystalizowuje je z odpowiedniego rozpuszczalnika.

Wyniki podano w tablicy 3.

Przykład XLI. Do mieszaniny 10 ml 28% amoniaku i 50 ml 1,2-dwuchloroetanu wkrapla się w temperaturze 0–5°C mieszaninę 30 ml 1,2-dwuchloroetanu i 9 g chlorku kwasowego, otrzymanego przez reakcję 10 g kwasu 1,1-dwu/4'-hydroksyfenyl-/cykloheksano-0,0-dwuizomasłowego z 5 g chlorku tionylu. Po zakończeniu wkraplania miesza się w temperaturze 10°C w ciągu 5 godzin, przemywa wodą, suszy i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się 4 g produktu o wzorze cyklo-C₆H₁₀-[p-C₆H₄OC/CH₂/CONH₂]₂ w postaci kryształów o barwie jasnożółtej. Produkt oczyszcza się przez krystalizację. Analiza produktu wykazuje skład: 70,92% C, 7,76% H i 6,37% N, podczas gdy wzorowi odpowiada: 71,20% C, 7,82% H i 6,39% N.

Przykład XLII. Do mieszaniny 20 g dwu-/4-hydroksyfenyl-/metanu, 151,2 g acetonu i 101,4 g wodorotlenku potasu wkrapla się w temperaturze 35–40°C 47,6 g chloroformu i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik, do pozostałości dodaje wody i ekstrahuje eterem.

Z wyciągu eterowego oddestylowuje się rozpuszczalnik, otrzymując oleistą pozostałość, którą traktuje się kwasem, a następnie alkalią, otrzymując surowy produkt o wzorze H₂C-[p-C₆H₄OC/CH₂/COOC₂H₅]₂. Surowy produkt traktuje się etanolem i oczyszcza metodą chromatograficzną na kolumnie z obojętnego tlenku glinowego, otrzymując 10 g czystego estru o n_D²⁰ 1,5185. Produkt za-

wiera 70,27% C i 7,37% H, podczas gdy wzorowi odpowiada: 70,07% C i 7,26% H.

Przykład XLIII. Kwas dwukarboksylowy otrzymany w sposób opisany w przykładzie V traktuje się w nieco podwyższonej temperaturze 10% roztworem wodnym wodorotlenku potasowego. Otrzymuje się krystaliczną sól o wzorze $[\text{CH}_2/\text{C}-[\text{p-C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}/\text{CH}_2/\text{COOK}]_2$ w postaci bezbarwnych płytek o temperaturze topnienia powyżej 220°C, nieco rozpuszczalnych w wodzie.

W celu określenia zdolności związków wytwarzanych sposobem według wynalazku do obniżania stężenia cholesterolu, badane związki podawano doustnie myszom, którym uprzednio zostryknięto produkt polimeryzacji etoksyłowanego III-rzęd.-oktylofenolu z aldehydem mrówkowym (produkt pod nazwą Triton WR 1330 wytwarzany przez przedsiębiorstwo Rohm and Haas Co, Stany Zjedn. Ameryki) w ilości 500 mg/kg. Badane związki w ilości 50 mg/kg podawane bezpośrednio po iniekcji Tritonu i po upływie 24 godzin od iniekcji okre-

Tablica 4

Związek (numer przykładu)	% obniżenia stężenia cholesterolu
II	-19
IV	-64
VI	-29
VII	-55
VIII	-24
X	-19
XI	-20
XII	-19
XIV	-57
XV	-83
XVI	-89
XVII	-58
XVIII	-18
XX	-20
XXII	-20
XXIII	-21
XXV	-22
XXXI	-64
XXXII	-27
XXXIII	-47
XXXV	-18
XXXVI	-56
XXXVII	-20
XXXVIII	-21
XXXIX	-25
XL	-19
XLI LII	-20
XLII LIII	-32
XLIII LIV	-42
ester 0-etylowy kwasu p-chlorofenoksyizo- masłowego	-16

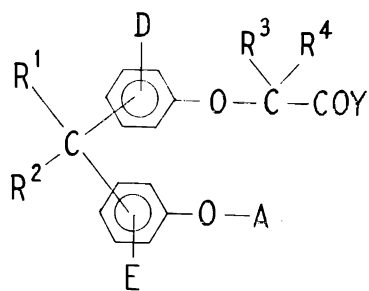
ślano zawartość cholesterolu w surowicy krwi myszy, porównując otrzymane wyniki z wynikami uzyskanymi z grupy myszy użytych do próby kontrolnej. Wyniki w procentach obniżenia stężenia cholesterolu we krwi podano w tablicy 4.

5 Numery związków podane w tej tablicy są numerami przykładów, według których związki te wytworzono.

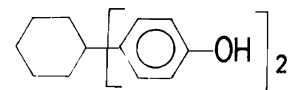
Zastrzeżenia patentowe

10

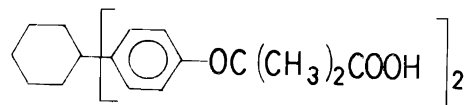
Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenoksyalfatycznych kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ i R² oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe o 1—8 atomach węgla, niepodstawione lub podstawione rodniki fenyłowe, naftyłowe, benzyłowe lub fenyloetyłowe albo R¹ i R² razem z atomem węgla, z którym są połączone, oznaczają rodnik cykloalkilidenowy, ewentualnie podstawiony, R³ i R⁴ oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, Y oznacza grupę wodorotlenową, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupę fenoksylową lub grupę aminową o ogólnym wzorze 2, w którym R⁵ i R⁶ oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, rodniki fenyłowe, aralkilowe lub cykloalkilowe, ewentualnie podstawione atomami chlorowca, rodnikami alkilowymi lub grupami alkoksylowymi, A oznacza atom wodoru lub grupę o ogólnym wzorze 3, w którym R³, R⁴ i Y mają wyżej podane znaczenie, a D i E oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, przy czym gdy oba symbole R¹ i R² oznaczają rodniki metylowe, wówczas R⁴ oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, znamieny tym, że związek o ogólnym wzorze 10, w którym R¹, R², D i E mają wyżej podane znaczenie, poddaje się w obecności alkali reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze R³COR⁴, w którym R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie i z chloroformem, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym R¹, R², R³, R⁴, D i E mają wyżej podane znaczenie, Y oznacza grupę wodorotlenową, a A oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze 3, w którym R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę wodorotlenową, ewentualnie poddaje się w znany sposób reakcji z środkiem estryfikującym lub z aminą, otrzymując związek o ogólnym wzorze 1, w którym R¹, R², R³, R⁴, D i E mają wyżej podane znaczenie, a A oznacza grupę o wzorze 3, w którym R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie, a Y ma wyżej podane znaczenie.



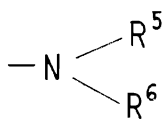
Wzór 1



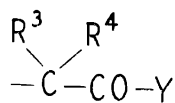
Wzór 11



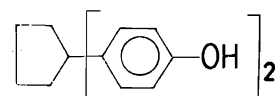
Wzór 12



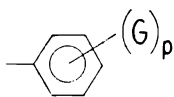
Wzór 2



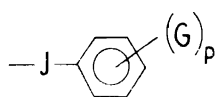
Wzór 3



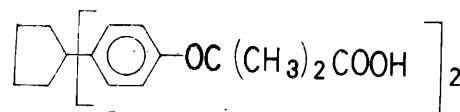
Wzór 13



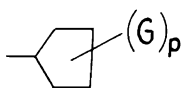
Wzór 4



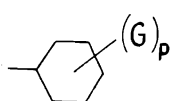
Wzór 5



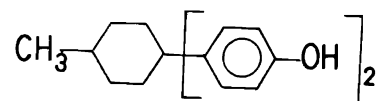
Wzór 14



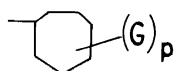
Wzór 6



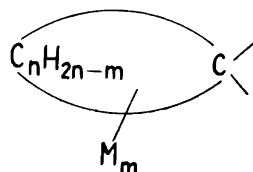
Wzór 7



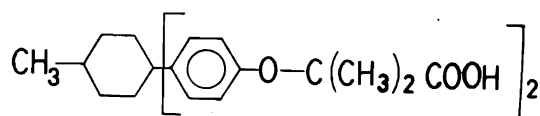
Wzór 15



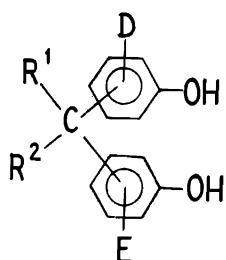
Wzór 8



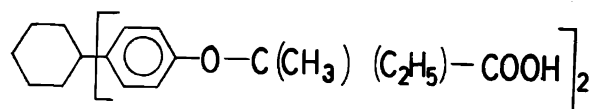
Wzór 9



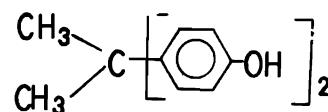
Wzór 16



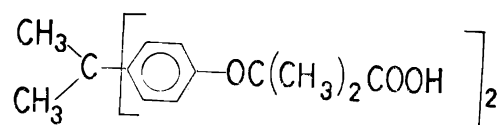
Wzór 10



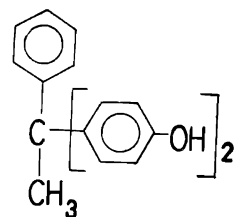
Wzór 17



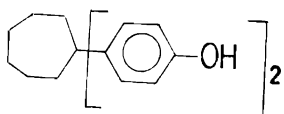
Wzór 18



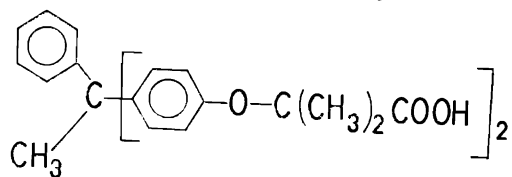
Wzór 19



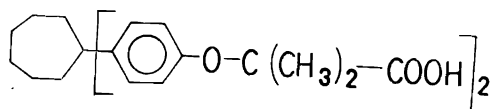
Wzór 23



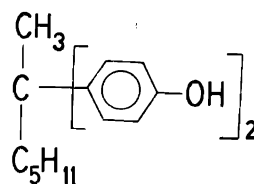
Wzór 20



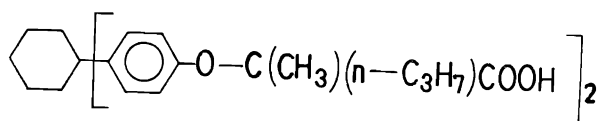
Wzór 24



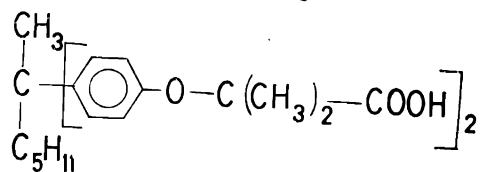
Wzór 21



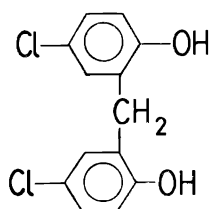
Wzór 25



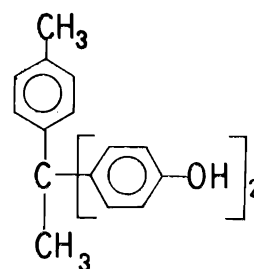
Wzór 22



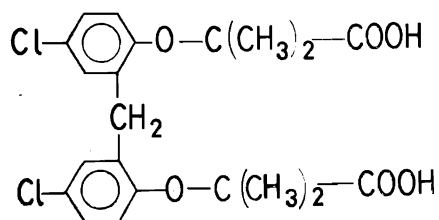
Wzór 26



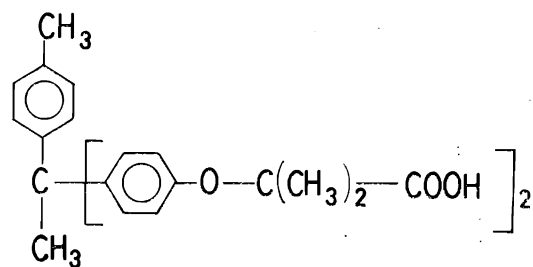
Wzór 27



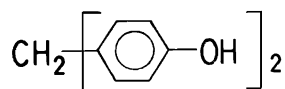
Wzór 31



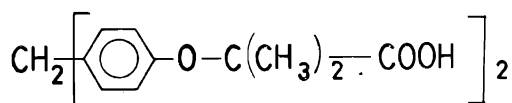
Wzór 28



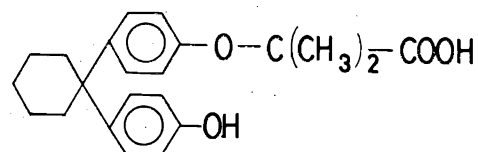
Wzór 32



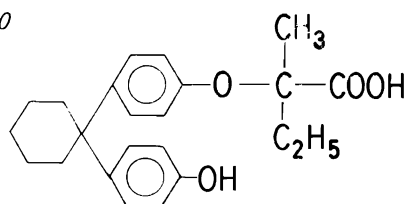
Wzór 29



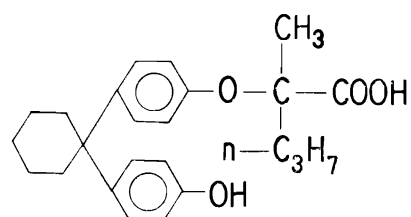
Wzór 30



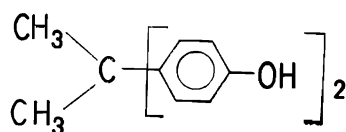
Wzór 33



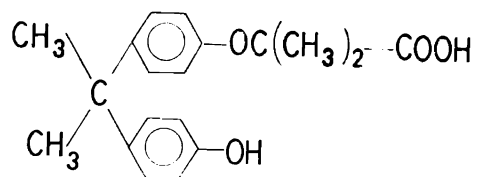
Wzór 34



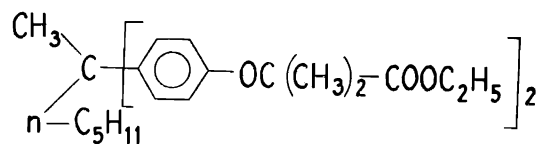
Wzór 35



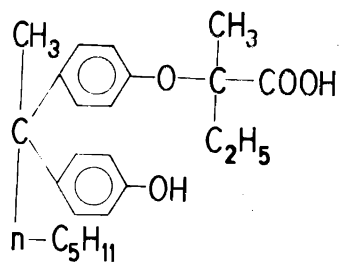
Wzór 36



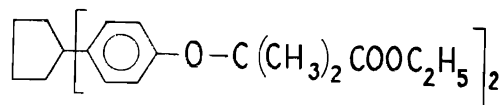
Wzór 37



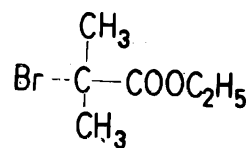
Wzór 41



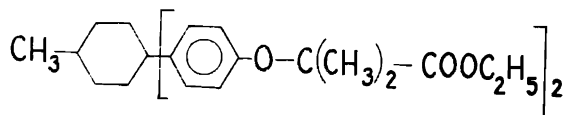
Wzór 38



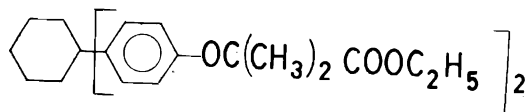
Wzór 42



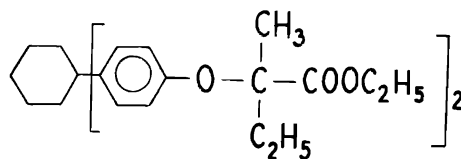
Wzór 39



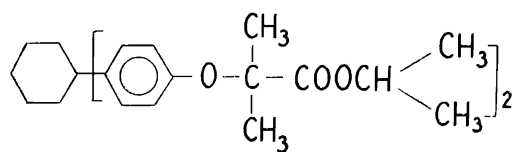
Wzór 43



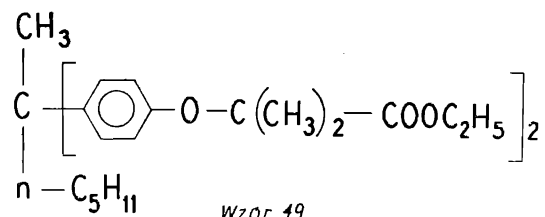
Wzór 40



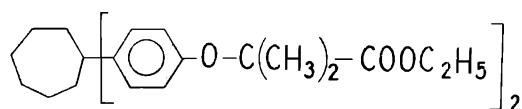
Wzór 44



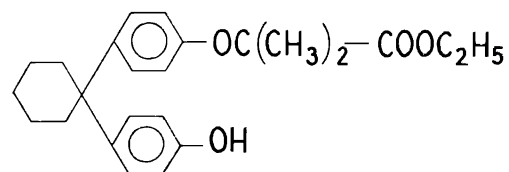
Wzór 45



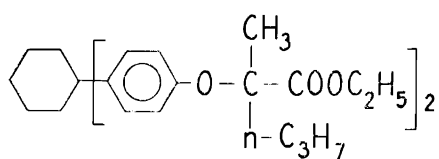
Wzór 49



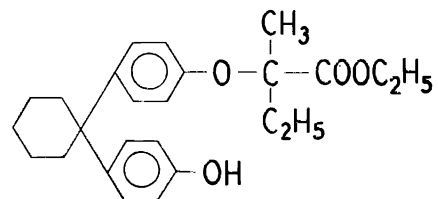
Wzór 46



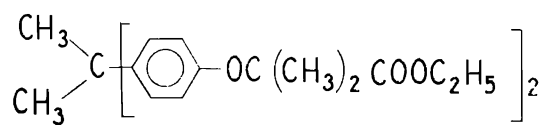
Wzór 50



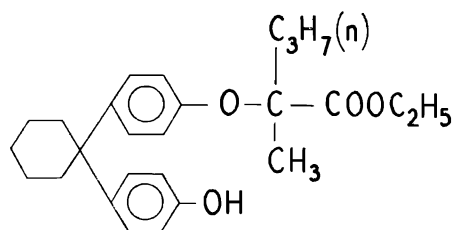
Wzór 47



Wzór 51

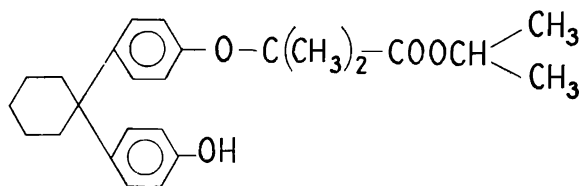


Wzór 48

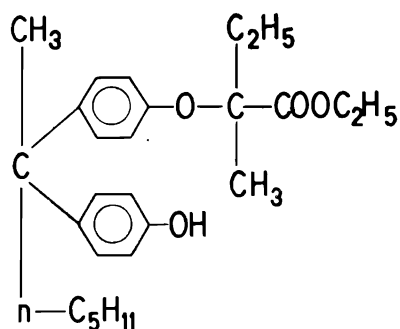


Wzór 52

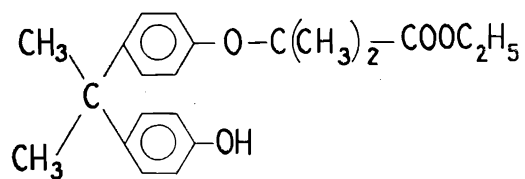
84 747



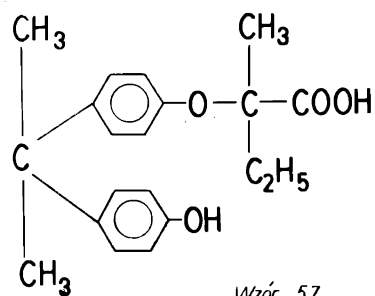
Wzór 53



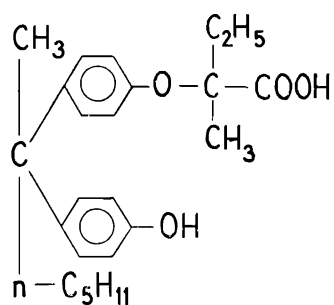
Wzór 56



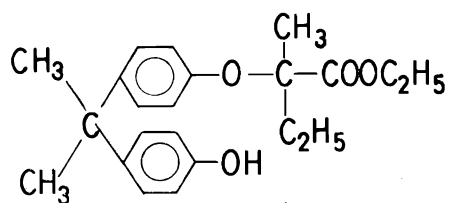
Wzór 54



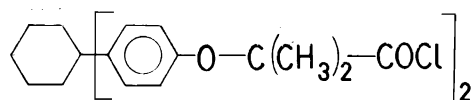
Wzór 57



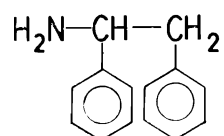
Wzór 55



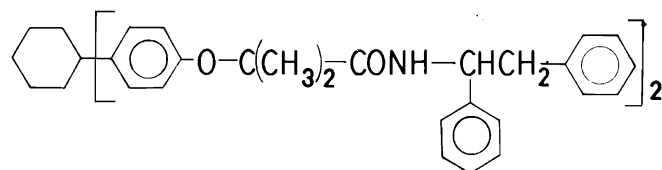
Wzór 58.



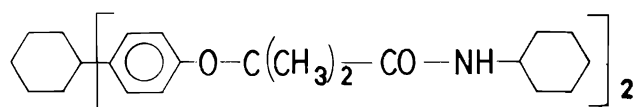
Wzór 59



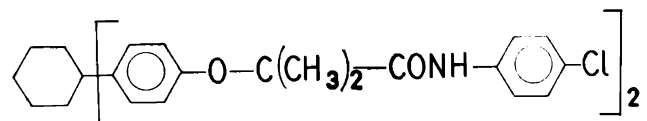
Wzór 60



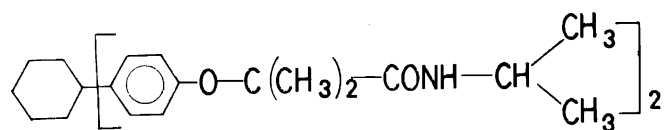
Wzór 61



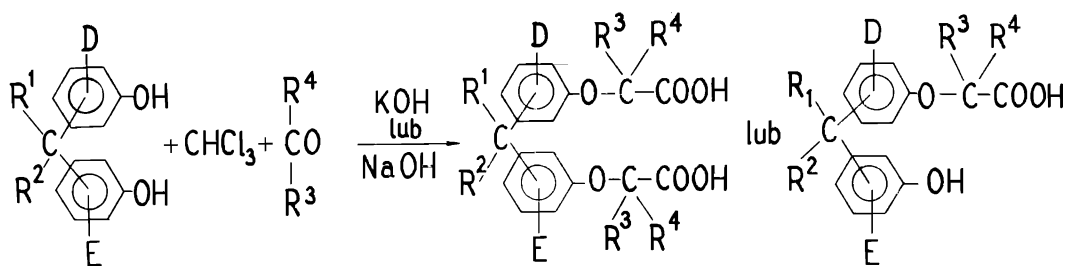
Wzór 62



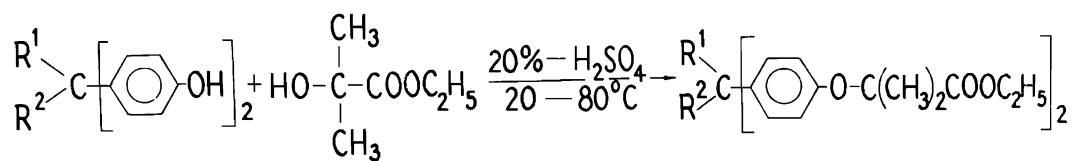
Wzór 63



Wzór 64



Schemat 1



Schemat 2