



Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,10/01

Zgłoszono: 28.05.1968 (P. 127236)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 51/48

Zgłoszenie ogłoszono: 30.12.1972

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1974

Twórca wynalazku: Hans Ott

Uprawniony z patentu: SANDOZ AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych 4-fenylo-2-/1H/-chinazolinonów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 4-fenylo-2(1H)-chinazolinonów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, R_2 oznacza niższą grupę alkilową zawierającą 1—5 atomów węgla, grupę allylową, metallilową lub propargilową, R_3 oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę wodorotlenową, niższą grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, niższą grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla lub grupę trójfluorometylową, a R_4 oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę wodorotlenową, niższą grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla lub niższą grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, w którym podstawniki mają znaczenie wyżej podane, otrzymuje się a) przez reakcję związków o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają podane wyżej znaczenie, z karbaminianem alkilowym, w którym grupa alkilowa zawiera 1—5 atomów węgla, w obecności katalitycznych ilości kwasu Lewisa, albo przez reakcję związków o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_3 i R_4 mają podane wyżej znaczenie, a Me oznacza atom metalu alkalicznego, ze związkami o wzorze ogólnym 7, w którym R_2 ma podane wyżej znaczenie, a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, albo b) w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_3 i R_4

2

mają podane wyżej znaczenie, a R_2 oznacza grupę metylową, utlenia się w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym związki o wzorze ogólnym 5 lub 6 w których to wzorach R_1 , R_3 , R_4 i Hal mają podane wyżej znaczenie albo c) w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 ma podane wyżej znaczenie, R_2 oznacza niższą grupę alkilową zawierającą 1—5 atomów węgla, R_3 oznacza atom chlorowca, niższą grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, grupę wodorotlenową lub grupę trójfluorometylową, a R_4 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę wodorotlenową lub niższą grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, przy czym co najmniej jeden z podstawników R_3 lub R_4 musi oznaczać grupę wodorotlenową, poddaje się hydrolizie w środowisku kwaśnym związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 ma podane wyżej znaczenie, R_2 oznacza niższą grupę alkilową zawierającą 1—5 atomów węgla, R_3 oznacza atom chlorowca, niższą grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, niższą grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, grupę wodorotlenową lub grupę trójfluorometylową, a R_4 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę wodorotlenową niższą grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla lub niższą grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, przy czym co najmniej jeden z podstawników R_3 lub R_4 musi oznaczać grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla.

Reakcje wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 podane w punkcie a) prowadzi się korzystnie w następujący sposób.

Związki o wzorze ogólnym 2, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z karbaminianami alkilowymi, korzystnie z karbaminianem etylowym, w obecności katalitycznych ilości kwasu Lewisa, na przykład chlorku cynkowego, w temperaturze 160—200°C w ciągu od 30 minut do 2 godzin. Reakcję można prowadzić w obecności obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika organicznego, na przykład o-dwuchlorobenzenu, lub bez rozpuszczalnika, przy czym w tym ostatnim przypadku nadmiar karbaminianu przejmuje funkcję rozpuszczalnika.

Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej i traktuje mieszaniną składającą się z wody i z obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika organicznego, na przykład chlorku metylenu. Po oddzieleniu, wysuszeniu i odparowaniu fazy organicznej otrzymuje się po przekrystalizowaniu czyste związki o wzorze ogólnym 1.

Opisaną powyżej reakcję związków o wzorze ogólnym 2 z karbaminianami alkilowymi stosuje się zwłaszcza do wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym podstawnik przy atomie azotu w pierścieniu (R_2) stanowi rozgałęzioną grupę alkilową, przy czym atom węgla, od którego rozpoczyna się rozgałęzienie, jest związany bezpośrednio z atomem azotu w pierścieniu.

Związki o wzorze ogólnym 3, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie, korzystnie w postaci soli potasowych lub sodowych, poddaje się reakcji ze związkami o wzorze ogólnym 7, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie, korzystnie w postaci jodków, w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, na przykład w dwumetyloacetamidzie, dwuetyloacetamidzie, dwumetyloformamidzie, sulfotlenku dwumetylowym lub dioksanie.

Reakcję prowadzi się w temperaturze 20—100°C, przy czym korzystnie rozpoczyna się ją w temperaturze pokojowej w ciągu 1—4 godzin i kończy w temperaturze wrzenia. Po zakończeniu reakcji odparowuje się lotne składniki z mieszaniny reakcyjnej i otrzymaną pozostałość przenosi na lód. Otrzymany przy tym osad odsącza się, a następnie rozpuszcza w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, na przykład w chlorku metylenu. Po odparowaniu rozpuszczalnika i przekrystalizowaniu uzyskuje się związki o wzorze ogólnym 1 w stanie czystym.

Reakcję wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 według punktu b) prowadzi się korzystnie w następujący sposób.

Związki o wzorze ogólnym 5, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie, lub związki o wzorze ogólnym 6, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie, rozpuszcza się w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, na przykład w oczyszczonym dioksanie lub acetonie i dodaje do otrzymanych roztworów w temperaturze pokojowej roztwory wodne nadmanganianu sodowego lub potasowego. Po zakoń-

czeniu reakcji rozkłada się nadmiar środka utleniającego przez dodanie technicznego dioksanu i/lub kwasu mrówkowego i/lub tiosiarczanu sodowego. Następnie sączy się, przesącza odparowuje się, a pozostałość traktuje się mieszaniną składającą się z wody i z obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika organicznego, na przykład chlorku metylenu. Fazę organiczną oddziela się, przemycza wodnym roztworem alkaliów i wodą, suszy i odparowuje. Po rozpuszczeniu pozostałości w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, na przykład w octanie etylu, otrzymuje się związki o wzorze ogólnym 1 w stanie czystym przez wytrącenie, na przykład eterem etylowym.

Proces wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 według punktu c) prowadzi się korzystnie w następujący sposób.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym podstawniki mają znaczenie podane w punkcie c), ogrzewa się z wodnym roztworem kwasu bromowodorowego lub z roztworem bromowodoru w kwasie octowym do temperatury 60—110°C, korzystnie do temperatury wrzenia. Po zakończeniu reakcji alkaliczuje się mieszaninę reakcyjną przez dodanie odpowiedniej substancji zasadowej, na przykład wodnego roztworu wodorotlenku amonowego, i ekstrahuje za pomocą rozpuszczalnika organicznego, obojętnego w warunkach reakcji, na przykład octanu etylowego. Wyekstrahowane przy tym związki o ogólnym wzorze 1 wydziela się następnie przez odparowanie rozpuszczalnika i oczyszcza przez przekrystalizowanie.

Stosowane jako substancje wyjściowe w punkcie a) związki o wzorze ogólnym 3 są nowe. Otrzymuje się je na przykład przez reakcję związków o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 i R_4 mają podane wyżej znaczenie, ze związkami metalu alkalicznego, korzystnie potasu lub sodu, na przykład z wodorkiem sodu lub z alkoholami metalu alkalicznego, takimi jak metylan sodu lub potasu, etylan sodu lub potasu itd., w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, na przykład w dwumetyloacetamidzie, dwuetyloacetamidzie, dwumetyloformamidzie, sulfotlenku dwumetylowym lub dioksanie, w temperaturze pokojowej. Otrzymane w ten sposób związki o wzorze ogólnym 3 albo wydziela się następnie i oczyszcza w znany sposób, albo korzystnie stosuje jeszcze w roztworze do reakcji według punktu a).

Stosowane jako substancje wyjściowe w punkcie b) związki o wzorze ogólnym 6 są nowe. Otrzymuje się je na przykład w ten sposób, że związki o wzorze ogólnym 5 rozpuszcza się w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, na przykład w niższym alkoholu, takim jak metanol lub etanol, lub w mieszaninach tych niższych alkoholi z innymi obojętnymi w warunkach reakcji rozpuszczalnikami organicznymi, takimi jak chlorek metylenu lub chloroform, lub w wodzie i traktuje środkami redukującymi, takimi jak borowodorki, na przykład borowodorek sodowy, w temperaturze 20—80°C.

Po zakończeniu redukcji rozkłada się nadmiar substancji redukującej w znany sposób, na przy-

kład przez dodanie kwasu octowego, i odparowuje się rozpuszczalnik. Pozostałość traktuje się mieszaniną składającą się z obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika organicznego, na przykład chlorku metylenu, i wodnego roztworu alkaliów, a następnie przez oddzielenie, wysuszenie i odparowanie warstwy organicznej wydziela się związki o wzorze ogólnym 6, które oczyszcza się w znany sposób albo stosuje dalej w stanie surowym. Ze względu na niewielką trwałość związków o ogólnym wzorze 6 wskazane jest poddanie tych związków jest najszybszej dalszej obróbce.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze ogólnym 6 są nowe. Otrzymuje się je w ten sposób, że związki o wzorze ogólnym 9, w którym R_1 ma podane wyżej znaczenie, poddaje się w temperaturze pokojowej w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, na przykład eterze etylowym, reakcji ze związkami o wzorze ogólnym 12, w którym R_2 i R_4 mają podane wyżej znaczenie, a Hal' oznacza atom chloru lub bromu, albo ze związkami o wzorze ogólnym 13, w którym R_3 i R_4 mają podane powyżej znaczenie, i produkt reakcji rozkłada się wodą.

Otrzymane przy tym związki o ogólnym wzorze 10, w którym R_1 , R_3 i R_4 mają podane wyżej znaczenie, rozpuszcza się następnie w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, na przykład w dioksanie lub acetonie, i zadaje otrzymany roztwór w temperaturze pokojowej roztworem wodnym odpowiedniego środka utleniającego, na przykład nadmanganianu sodowego lub potasowego, i w ten sposób drogą utlenienia otrzymuje się związki wzorze ogólnym 11. Związki o wzorze ogólnym 11 poddaje się następnie reakcji ze związkami o wzorze ogólnym 8, w którym Hal ma podane wyżej znaczenie, korzystnie z jodkiem metylu, w temperaturze 20–45°C w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, takim jak chloroform lub aceton, albo w nadmiarze związków o wzorze 8.

Korzystnie reakcję prowadzi się bez rozpuszczalnika przez działanie jodku metylu w ciągu 1–4 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie w temperaturze wrzenia jodku metylu. Jeżeli natomiast do reakcji stosuje się gazowy w temperaturze pokojowej halogenek metylu, celowe jest prowadzenie reakcji w obecności obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika organicznego, na przykład chloroformu lub acetonu.

Stosowane jako substancje wyjściowe w punkcie c) związki o wzorze ogólnym 1 stanowią szczególny przypadek związków o wzorze ogólnym 1 i można je wytwarzać tak, jak inne związki o wzorze ogólnym 1, na przykład według sposobu podanego w punkcie a), jeżeli R_2 oznacza grupę alkilową zawierającą 1–5 atomów węgla, albo według sposobu podanego w punkcie b), jeżeli R_2 oznacza grupę metylową.

Związki o wzorze ogólnym 11 otrzymywane według punktu c) można również wytwarzać według sposobu opisanego w punkcie a), albo według sposobu opisanego w punkcie b), jeżeli R_2 oznacza grupę metylową. Najkorzystniej wytwarza się je jednak sposobem opisanym w punkcie c).

Związki o wzorze 1 otrzymywane według punktu b) można otrzymywać obok najkorzystniej stosowanego sposobu opisanego w punkcie b), także sposobem podanym w punkcie a), o ile R_2 oznacza grupę metylową. Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze ogólnym 2 są albo znane, albo też można je wytwarzać w znany sposób ze związków dostępnych w handlu.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze ogólnym 4 są albo znane, albo można je wytwarzać sposobem opisanym w japońskim opisie patentowym nr. 20865/65. Podobnie niektóre związki o wzorze 11 są albo znane, albo można je wytwarzać sposobem opisanym w J. Chem. Soc. 1927, (1952).

Związki o wzorze ogólnym 1 otrzymywane sposobem według wynalazku odznaczają się działaniem farmakologicznym stwierdzonym na zwierzętach. Związki te wykazują zwłaszcza działanie hamujące procesy zapalne, działanie przeciwo-raczkowe i przeciwbólowe.

Dzienna dawka związków o wzorze ogólnym 1 wynosi 5–20 mg na 1 kg masy ciała, przy czym można ją podawać w 2–4 porcjach lub w postaci o opóźnionym działaniu. Dla większości ssaków wystarczająca dawka wynosi 300–600 mg dziennie. Postacie użytkowe do podawania wewnętrznego zawierają 75–300 mg związków o wzorze ogólnym 1 w mieszaninie ze stałym lub ciekłym nośnikiem farmaceutycznym.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować jako leki same albo w odpowiedniej formie leku do podawania doustnego lub pozajelitowego. W celu sporządzenia odpowiednich form leku przerabia się je z obojętnymi pod względem farmakologicznym nieorganicznymi lub organicznymi substancjami pomocniczymi.

Jako substancje pomocnicze stosuje się na przykład do tabletek i drażetek cukier mlekowy, skrobi, talk, kwas stearynowy itd., do syropów roztwory sacharozy, cukru inwertowanego, glikozy i innych, a do preparatów w postaci zastrzyków wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne itd. Poza tym sporządzane w ten sposób leki mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, słodzące, barwiące, ułatwiające rozpuszczenie, zapachowe itd.

Związki o wzorze 1 można na przykład stosować w postaci tabletek do podawania doustnego o następującym składzie: 1–3% środka wiążącego, np. tragakantu, 3–10% skrobi, 2–10% talku, 0,25–1% stearynianu magnezu, odpowiednia ilość substancji czynnej i do 100% wypełniacza, na przykład laktazy.

W poniższych przykładach, które wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu, wszystkie temperatury podano w stopniach Celsjusza i są one korygowane.

Przykład I. 1-Metylo-4-fenilo-1H-chinazolinon-2

a) Jodek 1-metylo-4-fenylchinazoliniowy
Roztwór 2 g 4-fenylchinazolininy w 10 ml jodku metylu stawia się w temperaturze pokojowej przez noc, a następnie ogrzewa w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną. Otrzymaną mieszaninę chłodzi

się, odsącza krystaliczny osad i przemywa go eterem etylowym. Otrzymany jodek 1-metylo-4-fenyl-ochinazolinowy topi się w temperaturze 200—201°.

b) 1-metylo-4-fenyl-1H-chinazolinon-2

Do zawiesiny 5,7 g jodku 1-metylo-4-fenyl-ochinazolinowego w 30 ml oczyszczonego dioksanu dodaje się powoli roztwór 4 g nadmanganianu potasowego w 150 ml wody. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej i dodaje 10 ml dioksanu oraz 25 ml 1% roztworu wodnego tiosiarczanu sodowego, przy czym nadmiar nadmanganianu rozkłada się, a utworzony jod redukuje. Otrzymaną mieszaninę sączy się, a przesącz zagęszcza pod próżnią do objętości 100 ml. Następnie dodaje się 80 ml chlorku metylenu i 80 ml wody. Fazę organiczną oddziela się i przemywa najpierw za pomocą 50 ml 2% wodnego roztworu węglanu sodowego, a następnie za pomocą 40 ml wody, po czym suszy się roztwór nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml octanu etylu, do otrzymanego roztworu dodaje się 8 ml eteru etylowego i odsącza otrzymany przy tym krystaliczny osad. Otrzymuje się 1-metylo-4-fenyl-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 142—143°.

Przykład II. 1-Metylo-4-fenyl-1H-chinazolinon-2.

a) 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,4-czterowodorochinazolina

Do roztworu 18 g jodku 1-metylo-4-fenyl-ochinazolinowego w 500 ml absolutnego etanolu i 250 ml chlorku metylenu dodaje się w temperaturze pokojowej małymi porcjami 6 g borowodoru sodowego. Po upływie 45 minut dodaje się 3 ml kwasu octowego w celu rozłożenia nadmiaru borowodoru sodowego. Następnie odparowuje się roztwór pod próżnią, a pozostałość traktuje 180 ml chlorku metylenu i 10 ml 5n roztworu wodnego wodorotlenku sodowego. Fazę organiczną oddziela się, przemywa 250 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje, przy czym otrzymuje się 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,4-czterowodorochinazolinę w postaci oleju.

b) 1-metylo-4-fenyl-1H-chinazolinon-2

Do roztworu 12 g 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,4-czterowodorochinazoliny w 500 ml oczyszczonego dioksanu dodaje się powoli roztwór 13,2 g nadmanganianu potasowego w 250 ml wody. Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną pozostawia się na 10 minut w temperaturze pokojowej i dodaje się 25 ml technicznego dioksanu w celu usunięcia nadmiaru nadmanganianu. Następnie sączy się otrzymaną mieszaninę, przesącz zagęszcza pod próżnią do objętości 100 ml i dodaje 120 ml chlorku metylenu i 150 ml wody. Fazę organiczną oddziela się, przemywa najpierw 150 ml 2% wodnego roztworu węglanu sodowego, a potem 100 ml wody, suszy się siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w 30 ml octanu etylu, do otrzymanego roztworu dodaje się 15 ml eteru etylowego i odsącza otrzymany krystaliczny osad, otrzymując 1-metylo-4-fenyl-1H-chinazolinon o temperaturze topnienia 142—143°.

Przykład III. 1-Metylo-4-fenyl-1H-chinazolinon-2.

Mieszaninę 1 g 0-metyloaminobenzofenonu, 2 g uretanu etylowego i 20 mg chlorku cynkowego ogrzewa się w ciągu 1,25 godziny w temperaturze 180—190° (temperatura łaźni olejowej), chłodzi do temperatury pokojowej i zadaje 100 ml mieszaniny chlorku metylenu i wody (1:1). Fazę organiczną oddziela się, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy, po czym odparowuje się rozpuszczalnik. Po przekrystalizowaniu pozostałości z octanu etylu otrzymuje się 1-metylo-4-fenyl-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 141—143°.

Przykład IV. 1-Etylo-4-fenyl-1H-chinazolinon-2

0,75 g wodoru sodowego w postaci 50% zawiesiny w oleju mineralnym dodaje się w temperaturze pokojowej do roztworu 2,2 g 4-fenyl-1H-chinazolinonu-2 w 50 ml dwumetyloacetamidu. Otrzymaną mieszaninę zawierającą sól sodową 4-fenyl-1H-chinazolinonu-2 miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się 4 ml jodku etylu. Następnie miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej i ogrzewa jeszcze w ciągu 30 minut w temperaturze 60° celem doprowadzenia reakcji do końca. Mieszaninę odparowuje się pod próżnią, usuwając rozpuszczalnik w jak największym stopniu, po czym pozostałość przenosi się na 100 g lodu. Osad odsącza się i rozpuszcza w 50 ml chlorku metylenu, a otrzymany roztwór suszy nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu pod próżnią i przekrystalizowaniu oleistej pozostałości z octanu etylu otrzymuje się 1-etylo-4-fenyl-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 183—185°.

Przykład V. 1-Metylo-4-fenyl-6-chloro-1H-chinazolinon-2

0,75 g wodoru sodowego w postaci 50% zawiesiny w oleju mineralnym dodaje się w temperaturze pokojowej do roztworu 2,56 g 4-fenyl-6-chloro-1H-chinazolinonu-2 w 100 ml dwumetyloformamidu. Otrzymaną mieszaninę zawierającą związek sodowy 4-fenyl-6-chloro-1H-chinazolinonu-2 miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej, a następnie dodaje się 4 ml jodku metylu, miesza w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, odparowuje pod próżnią, tak, aby w jak największym stopniu usunąć rozpuszczalnik i pozostałość przenosi się na 100 g lodu. Wytrącony osad odsącza się i rozpuszcza w 50 ml chlorku metylenu. Otrzymany roztwór suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje się rozpuszczalnik pod próżnią. Po przekrystalizowaniu oleistej pozostałości z octanu etylu otrzymuje się 1-metylo-4-fenyl-6-chloro-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 223—224°.

Postępując w sposób opisany w przykładzie V, lecz zastępując stosowany w tym przykładzie 4-fenyl-6-chloro-1H-chinazolinon-2 równoważną ilością 4-fenyl-1H-chinazolinonu-2, poprzez odpowiednią sól sodową, przy zastąpieniu stosowanego tam jodku metylu równoważną ilością jodku n-propylu uzyskuje się 1-n-propyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 131°, przy użyciu równoważnej ilości bromku n-butyłu otrzymuje

się 1-n-butylo-4-fenyl-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 103–104° [po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i eteru etylowego (1:1)] przy użyciu równoważnej ilości bromku n-amylu otrzymuje się 1-n-amyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 121–122°, przy użyciu równoważnej ilości jodku allilu otrzymuje się 1-allilo-4-fenyl-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 159–160°, a przy użyciu jodku propargilu otrzymuje się 1-propargilo-4-fenyl-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 181° (po przekrystalizowaniu z etanolu).

Przykład VI. 1-Metylo-4-(p-chlorofenyl)-1H-chinazolinon-2

a) 4-(p-chlorofenyl)-chinazolina

Do eterowego roztworu p-chlorofenylolitu, otrzymanego przez reakcję 0,96 g p-bromochlorobenzenu w 10 ml absolutnego eteru etylowego z 3,1 ml 0,6 molarnego roztworu n-butylo-litu w heksanie w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, dodaje się 0,65 g chinazoliny w 10 ml absolutnego eteru etylowego i mieszaninę miesza w ciągu 10 minut. Otrzymaną sól litową rozkłada się przez wytrząsanie mieszaniny reakcyjnej z 10 ml wody, po czym oddziela się fazę organiczną, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i odparowuje przesącz pod próżnią. Po przekrystalizowaniu pozostałości z octanu etylu otrzymuje się 4-(p-chlorofenyl)-3,4-dwuwodorochinazolinę o temperaturze topnienia 166–167°.

Do roztworu 5 g 4-(p-chlorofenyl)-3,4-dwuwodorochinazoliny w 200 ml suchego dioksanu dodaje się w temperaturze pokojowej porcjami 60 ml wodnego roztworu nadmanganianu potasowego (5,27 g nadmanganianu potasowego w 100 ml wody). Następnie rozkłada się nadmiar nadmanganianu przez wkrapianie kwasu mrówkowego do odbarwienia roztworu. Wytrącony nieorganiczny osad odsącza się, a przesącz odparowuje się pod próżnią. Następnie traktuje się pozostałość 100 ml mieszaniny chlorku metylenu i wody (1:1), oddziela fazę organiczną, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i przesącz odparowuje pod próżnią. Po przekrystalizowaniu pozostałości z eteru etylowego otrzymuje się 4-(p-chlorofenyl)-chinazolinę o temperaturze topnienia 122–123°.

b) Jodek 1-metylo-4-(p-chlorofenyl)-chinazoliniowy

Roztwór 4,5 g 4-(p-chlorofenyl)-chinazoliny w 55 ml jodku metylu pozostawia się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewa się w ciągu 18 godzin pod chłodnicą zwrotną. Otrzymaną mieszaninę chłodzi się, odsącza wytrącony krystaliczny osad i przemywa się go eterem etylowym, otrzymując jodek 1-metylo-4-(p-chlorofenyl)-chinazoliniowy o temperaturze topnienia 222–225°.

Postępując w wyżej opisany sposób przez reakcję jodku metylu z 4-(p-metoksyfenyl)-chinazoliną otrzymuje się jodek 1-metylo-4-(p-metoksyfenyl)-chinazoliniowy o temperaturze topnienia 228–232° (po przekrystalizowaniu z etanolu), przez reakcję jodku metylu z 4-(2,6-dwumetoksyfenyl)-chinazoliną otrzymuje się jodek 1-metylo-4-(2,6-dwumetoksyfenyl)-chinazoliniowy o temperaturze top-

nienia 198–202° z rozkładem (po przekrystalizowaniu z octanu etylu), przez reakcję jodku metylu z 4-(m-chlorofenyl)-chinazoliną otrzymuje się jodek 1-metylo-4-(m-chlorofenyl)-chinazoliniowy, o temperaturze topnienia 200–210°, przez reakcję jodku metylu z 4-(m-trójfлуorometylofenyl)-chinazoliną, otrzymuje się jodek 1-metylo-4-(m-trójfлуorometylofenyl)-chinazoliniowy i przez reakcję jodku metylu z 4-(2,3-dwumetylofenyl)-chinazoliną, otrzymuje się jodek 1-metylo-4-(2,3-dwumetylofenyl)-chinazoliniowy o temperaturze topnienia 208–210°.

c) 1-metylo-4-(p-chlorofenyl)-1,2,3,4-czterowodorochinazolina

Do roztworu 6,7 g jodku 1-metylo-4-(p-chlorofenyl)-chinazoliniowego w 200 ml absolutnego alkoholu etylowego i 100 ml chlorku metylenu dodaje się małymi porcjami w temperaturze pokojowej 3,5 g borowodoru sodowego. Po upływie 45 minut wprowadza się 1,5 ml kwasu octowego w celu rozłożenia nadmiaru borowodoru sodowego. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod próżnią i traktuje pozostałość 100 ml chlorku metylenu i 5 ml 5n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, po czym oddziela się fazę organiczną, płucze się ją 250 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując 1-metylo-4-(p-chlorofenyl)-1,2,3,4-czterowodorochinazolinę w postaci oleju.

Postępując w wyżej opisany sposób, lecz zastępując stosowany tam jodek 1-metylo-4-(p-chlorofenyl)-chinazoliniowy równoważnymi ilościami związków otrzymanych według przykładu VI b), otrzymuje się 1-metylo-4-(p-metoksyfenyl)-1,2,3,4-czterowodorochinazolinę w postaci oleju, 1-metylo-4-(2,6-dwumetoksyfenyl)-1,2,3,4-czterowodorochinazolinę o temperaturze topnienia 157° (po przekrystalizowaniu z octanu etylu), 1-metylo-4-(m-chlorofenyl)-1,2,3,4-czterowodorochinazolinę w postaci oleju, 1-metylo-4-(m-trójfлуorometylofenyl)-1,2,3,4-czterowodorochinazolinę w postaci oleju i 1-metylo-4-(2,3-dwumetylofenyl)-1,2,3,4-czterowodorochinazolinę w postaci oleju.

d) 1-metylo-4-(p-chlorofenyl)-1H-chinazolinon-2

Do roztworu 0,5 g 1-metylo-4-(p-chlorofenyl)-1,2,3,4-czterowodorochinazoliny w 20 ml oczyszczonego dioksanu dodaje się powoli roztwór 0,625 g nadmanganianu potasowego w 12 ml wody. Po zakończeniu dodawania pozostawia się mieszaninę w ciągu 10 minut w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się 5 ml technicznego dioksanu w celu usunięcia nadmiaru nadmanganianu. Otrzymaną mieszaninę sączy się, a przesącz zagęszcza się pod próżnią do objętości 10 ml. Pozostałość przenosi się do mieszaniny lodu z wodą, otrzymaną mieszaninę sączy się i osad płucze wodą, otrzymując 1-metylo-4-(p-chlorofenyl)-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 195°.

Postępując w analogiczny sposób, lecz zastępując stosowaną w tym przykładzie 1-metylo-4-(p-chlorofenyl)-1,2,3,4-czterowodorochinazolinę równoważnymi ilościami związków otrzymanych w przykładzie VI c), otrzymuje się 1-metylo-4-(p-metoksyfenyl)-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 184° (po przekrystalizowaniu z octanem etylu),

1-metylo-4-(2,6-dwumetoksyfenylo)-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 166–167° (po przekrystalizowaniu z octanu etylu), 1-metylo-4-(m-chlorofenylo)-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 156–158° [po oczyszczeniu przez wytrącenie chlorowodoru z acetonu, wydzielenie wolnej zasady i przekrystalizowanie jej z mieszaniny eteru etylowego i eteru naftowego (1:1)], 1-metylo-4-(m-trójsfluorometylofenylo)-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 165–167° [po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i eteru etylowego (1:1)] oraz 1-metylo-4-(2,3-dwumetylofenylo)-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 186–188° (po przekrystalizowaniu z octanu etylu).

Przykład VII. 1-Metylo-4-(o-chlorofenylo)-6-chloro-1H-chinazolinon-2

Postępując według przykładu V, lecz zastępując stosowany w tym przykładzie 4-fenylo-6-chloro-1H-chinazolinon-2, dwumetyloformamid i woderek sodowy równoważnymi ilościami 4-(o-chlorofenylo)-6-chloro-1H-chinazolinonu-2, dwumetyloacetamidu i metanolanu sodu otrzymuje się 1-metylo-4-(o-chlorofenylo)-6-chloro-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 191–194°.

Przykład VIII. 1-Metylo-4-(p-hydroksyfenylo)-1H-chinazolinon-2

Mieszaninę 3 g 4-(p-metoksyfenylo)-1-metylo-1H-chinazolinonu-2 i 20 ml 48% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego ogrzewa się w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie zateża pod próżnią i doprowadza pH do wartości 9 za pomocą 2n roztworu wodnego wodorotlenku amonowego. Zasadową mieszaninę ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 30 ml octanu etylu, połączone ekstrakty suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Po przekrystalizowaniu pozostałości z octanu etylu otrzymuje się 1-metylo-4-(p-hydroksyfenylo)-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 291–293°.

Przykład IX. 1-Izopropyl-4-fenylo-1H-chinazolinon-2

Mieszaninę 21 g surowego o-izopropylaminobenzofenonu, 40 g uretanu etylowego i 1,5 g chlorku cynkowego ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 180–200° (temperatura łaźni olejowej), po czym chłodzi do temperatury pokojowej i dodaje 200 ml chlorku metylenu. Otrzymaną mieszaninę przesącza się i przesącz ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 100 ml wody. Fazę organiczną suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Po przekrystalizowaniu pozostałości z octanu etylu otrzymuje się 1-izopropyl-4-fenylo-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 140°.

Przykład X. 1-Izobutyl-4-fenylo-1H-chinazolinon-2

Mieszaninę 21 g surowego o-izobutylaminobenzofenonu, 40 g uretanu etylowego i 1,5 g chlorku cynkowego ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 180–200° (temperatura łaźni olejowej), po czym chłodzi się do temperatury pokojowej i dodaje 200 ml chlorku metylenu. Otrzymaną mieszaninę przesącza się i przesącz przemywa dwukrotnie porcjami po 100 ml wody. Fazę organiczną suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym

i odparowuje pod próżnią. Po przekrystalizowaniu pozostałości z mieszaniny octanu etylu i eteru etylowego (1:1) otrzymuje się 1-izobutyl-4-fenylo-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 120–122°.

Przykład XI. 6-Chloro-1-izopropyl-4-fenylo-1H-chinazolinon-2

Mieszaninę 10 g 5-chloro-2-izopropylaminobenzofenonu, 20 g uretanu etylowego i 1 g chlorku cynkowego ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 180–200° (temperatura łaźni olejowej), po czym chłodzi się do temperatury pokojowej i dodaje 200 ml chlorku metylenu. Otrzymaną mieszaninę przesącza się i przesącz ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 100 ml wody. Fazę organiczną suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Pozostałość przekrystalizowuje się z acetonu i suszy w ciągu 48 godzin w wysokiej próżni w temperaturze 45°. Otrzymuje się 6-chloro-1-izopropyl-4-fenylo-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 149–150°.

Przykład XII. 6-Chloro-4-(o-chlorofenylo)-1-izopropyl-1H-chinazolinon-2

Mieszaninę 8,2 g surowego 2,5-dwuchloro-2-izopropylaminobenzofenonu, 17 g uretanu etylowego i 1,5 g chlorku cynkowego ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 180–200° (temperatura łaźni olejowej), po czym chłodzi się do temperatury pokojowej i dodaje 200 ml chlorku metylenu. Otrzymaną mieszaninę przesącza się i przesącz ekstrahuje dwukrotnie po 100 ml wody. Fazę organiczną suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Po przekrystalizowaniu pozostałości z mieszaniny eteru etylowego i eteru naftowego (1:1) otrzymuje się 6-chloro-4-(o-chlorofenylo)-1-izopropyl-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 147–149°.

Przykład XIII. 6-Chloro-1-etyl-4-fenylo-1H-chinazolinon-2

1,5 g wodoru sodowego w postaci 50% zawiesiny w oleju mineralnym dodaje się do gorącego roztworu 5,2 g 6-chloro-4-fenylo-1H-chinazolinonu-2 w 200 ml dwumetyloformamidu. Otrzymaną mieszaninę zawierającą związek sodowy 6-chloro-4-fenylo-1H-chinazolinonu-2 miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się 10 ml jodku etylu. Następnie miesza się w ciągu 20 godzin w temperaturze 60°, zagęszcza pod próżnią, przy czym rozpuszczalnik odparowuje w jak największym stopniu, i pozostałość przenosi się na 100 g lodu. Wytrącający się stały osad odsącza się, pozostałość rozpuszcza się w 50 ml chlorku metylenu i otrzymany roztwór suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod próżnią. Po przekrystalizowaniu pozostałości z octanu etylu otrzymuje się 6-chloro-1-etyl-4-fenylo-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 163°.

Przykład XIV. 1-Metallilo-4-fenylo-1H-chinazolinon-2

2,25 g wodoru sodowego w postaci 50% zawiesiny w oleju mineralnym dodaje się do ogrzanego do temperatury 40° roztworu 6,7 g 4-fenylo-1H-chinazolinonu-2 w 150 ml suchego dwumetyloace-

tamidu. Otrzymaną mieszaninę zawierającą związek sodowy 4-fenilo-1H-chinazolinonu-2 miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 35–40°, po czym dodaje się 6 ml chlorku metaliu. Następnie miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 80–100°, dodaje 300 ml wody z lodem i ekstrahuje otrzymaną mieszaninę dwukrotnie porcjami po 200 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i oddestylowuje pod próżnią. Po przekrystalizowaniu pozostałości z 50 ml octanu etylu otrzymuje się 1-metali-4-fenilo-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 142–143°.

Przykład XV. 1-Izopropilo-4-(p-tolilo)-2-(1H)-chinazolinon

Mieszaninę 21 g 2-izopropiloamino-4'-metylo-benzofenonu, 40 g uretanu i 1,5 g chlorku cynku ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 180–200° w łaźni olejowej. Otrzymaną mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej, po czym dodaje się do niej chlorek metylenu. Następnie sączy się, a przesącz ekstrahuje dwukrotnie porcjami po 100 ml wody. Fazę organiczną osusza się nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje pod próżnią. Po przekrystalizowaniu pozostałości z eteru metylowego otrzymuje się 1-izopropilo-4-(p-tolilo)-2(1H)-chinazolinon w postaci żółtych pryzmatycznych kryształów o temperaturze topnienia 138–140°.

Przykład XVI. 7-Chloro-1-izopropilo-4-fenilo-2(1H)-chinazolinon

Mieszaninę 21 g 4-chloro-2-izopropiloaminobenzofenonu, 40 g uretanu i 1,5 g chlorku cynku ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 180–200° w łaźni olejowej. Otrzymaną mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej i dodaje do niej 200 ml chlorku metylenu. Następnie sączy się, a przesącz ekstrahuje dwukrotnie porcjami po 100 ml wody. Fazę organiczną osusza się nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje pod próżnią. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu otrzymuje się 7-chloro-1-izopropilo-4-fenilo-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 165–168°.

Przykład XVII. 1-Metylo-4-fenilo-1H-chinazolinon-2

Mieszaninę 5 g o-metyloaminobenzofenonu, 10 g uretanu etylowego i 10 mg chlorku cynku ogrzewa się w ciągu 8 godzin w temperaturze 150° (temperatura łaźni olejowej), następnie chłodzi się do temperatury pokojowej i zadaje 300 ml mieszaniny chlorku metylenu i wody w stosunku 1:1. Fazę organiczną oddziela się, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i odparowuje rozpuszczalnik. Po przekrystalizowaniu pozostałości z octanu etylu otrzymuje się 1-metylo-4-fenilo-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 141–143°.

Przykład XVIII. 1-Metylo-4-fenilo-6-chloro-1H-chinazolinon-2

Mieszaninę 2 g 5-chloro-2-metyloaminobenzofenonu, 4 g uretanu etylowego i 50 mg chlorku cynku ogrzewa się w ciągu 20 minut w temperaturze 220° (temperatura łaźni olejowej), następnie chłodzi do temperatury pokojowej i zadaje 100 ml mieszaniny chlorku metylenu i wody w stosunku 1:1. Oddziela się fazę organiczną, suszy nad bez-

wodnym siarczanem sodowym, sączy i odparowuje rozpuszczalnik. Po przekrystalizowaniu pozostałości z octanu etylu otrzymuje się 1-metylo-4-fenilo-6-chloro-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 223–224°.

Przykład XIX. 1-Metylo-4-fenilo-1H-chinazolinon-2

1 g wodoru sodowego (50% zawiesina w oleju mineralnym) dodaje się w temperaturze pokojowej do roztworu 2,9 g 4-fenilo-1H-chinazolinonu-2 w 70 ml dwumetyloacetamidu.

Otrzymaną mieszaninę zawierającą związek sodowy 4-fenilo-1H-chinazolinonu-2 miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 15 minut, a następnie dodaje podczas chłodzenia lodem 5,5 ml jodku metylu. Następnie miesza się w ciągu 18 godzin w temperaturze 5°. Mieszaninę odparowuje się w próżni, przy czym usuwa się możliwie najwięcej rozpuszczalnika, a pozostałość przenosi na 100 g lodu. Następnie sączy się, a wysuszony osad przekrystalizowuje z octanu etylu otrzymując 1-metylo-4-fenilo-1H-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 141–143°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 4-fenilo-2(1H)-chinazolinonów o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, R₂ oznacza niższą grupę alkilową zawierającą 1–5 atomów węgla, grupę alilową, metallilową lub propargilową, R₃ oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę wodorotlenową, niższą grupę alkoksylową zawierającą 1–4 atomów węgla, niższą grupę alkilową zawierającą 1–4 atomów węgla, lub grupę trójfluorometylową, a R₄ oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę wodorotlenową, niższą grupę alkilową zawierającą 1–4 atomów węgla lub niższą grupę alkoksylową zawierającą 1–4 atomów węgla, znamienny tym, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, R₂, R₃ i R₄ mają podane wyżej znaczenie, poddaje się reakcji z karbaminianem alkilowym, w którym grupa alkilowa zawiera 1–5 atomów węgla, w obecności katalitycznej ilości kwasu Lewisa, albo związki o ogólnym wzorze 3, w którym R₁, R₂ i R₄ mają podane wyżej znaczenie, a Me oznacza atom metalu alkalicznego, poddaje się reakcji ze związkami o wzorze ogólnym 7, w którym R₂ ma podane wyżej znaczenie, a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, albo w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R₁, R₂ i R₄ mają podane wyżej znaczenie, a R₃ oznacza rodnik metylowy, utlenia się związki o ogólnym wzorze 5 lub 6 w których to wzorach R₁, R₂, R₄ i Hal mają podane wyżej znaczenie, w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, albo w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ ma podane wyżej znaczenie, R₂ oznacza niższą grupę alkilową zawierającą 1–5 atomów węgla, R₃ oznacza atom chlorowca, niższą grupę alkilową zawierającą 1–4 atomów węgla, grupę wodorotlenową lub grupę trójfluorometylową, a R₄ oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę wodorotlenową lub

niższą grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, przy czym co najmniej jeden z podstawników R_3 lub R_4 musi oznaczać grupę wodorotlenową, związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 ma podane wyżej znaczenie, R_2 oznacza niższą grupę alkilową o 1—5 atomach węgla, R_3 oznacza atom chlorowca, niższą grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, niższą grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, grupę wodorotlenową lub grupę trójfluorometylową, a R_4 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę wodorotlenową, niższą grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla lub niższą grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, przy czym co najmniej jeden z podstawników R_3 lub R_4 musi oznaczać niższą grupę alkoksylową zawierającą 1—4

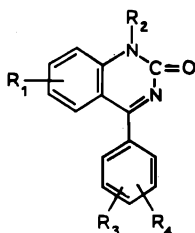
atomów węgla, poddaje się hydrolizie w środowisku kwaśnym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w reakcji związków o wzorze 2 z karbaminianami alkilowymi jako kwas Lewisa stosuje się chlorek cynkowy.

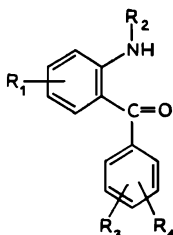
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związki o wzorze ogólnym 3 stosuje się związki sodowe lub potasowe.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do utleniania stosuje się roztwory wodne nadmanganianu sodowego lub potasowego.

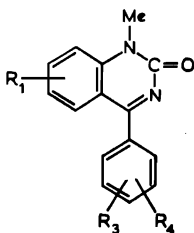
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę w środowisku kwaśnym prowadzi się za pomocą wodnego roztworu kwasu bromowodorowego lub roztworu bromowodoru w kwasie octowym.



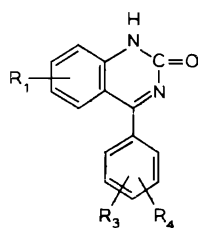
WZÓR 1



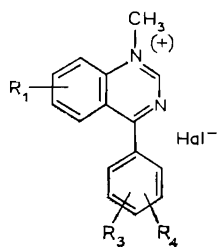
WZÓR 2



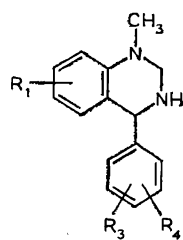
WZÓR 3



WZÓR 4



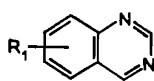
WZÓR 5



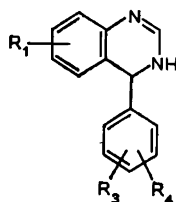
WZÓR 6

$R_2\text{Hal}$
WZÓR 7

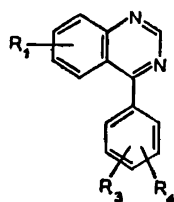
CH_3Hal
WZÓR 8



WZÓR 9

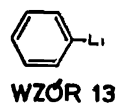


WZÓR 10



WZÓR 11

MgHal^1
WZÓR 12



WZÓR 13