



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 21.XI.1963 (P 103027)

Pierwszeństwo: 23.XI.1962 dla zastrz. 1—11;
28.X.1963 dla zastrz. 12—20
(Wielka Brytania)

Opublikowano: 20.V.1968

Kl. 12 q, 2

MKP C 07 c 93/12
MS

UKD

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania pochodnych naftalenu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych homocyklicznych pochodnych naftalenu, wykazujących blokującą aktywność beta-adrenergiczną i w związku z tym stosowanych do leczenia lub zapobiegania chorobie tętnic wieńcowych.

Znany jest sposób otrzymywania pochodnych arylooksypropanoloaminy o ogólnym wzorze $ArO \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot NR^1R^2$, w którym Ar oznacza naftyl, a R^1 i R^2 oznaczają wodór, na drodze reakcji między odpowiednim epoksydem o wzorze 1 i aminą o wzorze HNR^1R^2 , a R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, a mianowicie: 1-amino-, 1-n-propyloamino-, 1-n-butyloamino-, 1-dwuetyloamino-, 1-dwu-n-propyloamino-, 1-dwu-izopropyloamino-, 1-dwu-n-butyloamino-, 1-morfolino-, 1-(2-metylo-pirolidyno)- i 1-piperydino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu oraz 1-etyloamino-, 1-(2-hydroksyetyloamino)-, 1-dwumetyloamino-, 1-dwuetyloamino-, 1-morfolino-, 1-(2-metylopirolidyno)- i 1-piperydino-3-(2-naftoksy)-2-propanolu, jak również 1-(1-chloro-2-naftoksy)-3-piperydino-2-propanolu i ich estrów i soli. Nieznana była jednak właściwość tych pochodnych wykazywania blokującej aktywności beta-adrenergicznej

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 oznacza wodór lub ewentualnie podstawione rodniki alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy lub aralkilowy, R^2 oznacza ewentualnie podstawione rodniki alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy lub aralkilowy,

2

albo R^1 i R^2 są połączone z sąsiednim atomem azotu tworząc ewentualnie podstawiony rodnik heterocykliczny, albo R^2 oznacza rodnik o wzorze CHR^7R^8 , w którym R^7 oznacza wodór lub ewentualnie podstawione rodniki alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy, aryłowy lub aralkilowy, a R^8 oznacza ewentualnie podstawione rodniki alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy, aryłowy, lub aralkilowy lub R^7 i R^8 razem z sąsiednim atomem węgla tworzą ewentualnie podstawiony rodnik cykloalkilowy, R^3 i R^5 są takie same lub różne i oznaczają wodór lub rodnik alkilowy, R^4 oznacza wodór, a pierścień naftalenowy może zawierać jeden lub kilka dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowca, rodniki alkilowe lub hydroksyalkilowe lub rodniki acylowe albo ewentualnie podstawione rodniki sulfamilowe. Zakres wynalazku obejmuje również sposób wytwarzania estrów i soli addycyjnych związków o wzorze 2.

Korzystnymi pod względem terapeutycznym związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są pochodne naftalenu o wzorze 2, w którym R^1 , R^3 , R^4 i R^5 oznaczają wodór, R^2 ma wyżej podane znaczenie, a pierścień naftalenowy ewentualnie zawiera jeden lub kilka dodatkowych podstawników oraz ich estry i sole.

R^1 może oznaczać rodnik alkilowy lub hydroksyalkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, np. metylowy, etylowy, sec. butylowy lub 2-hydro-

ksyetylowy lub aralkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, np. benzylowy.

R² może oznaczać rodnik alkilowy o nie więcej niż 20 atomach węgla, np. metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy, sec-butyłowy, tert-butyłowy, 1-metylooktyłowy lub 1-metyloheksadecylowy, alkilowy o nie więcej niż 20 atomach węgla zawierający jeden lub kilka rodników hydroksylowych albo podstawionych rodników aminowych, np. alkiloaminowych lub dwualkiloaminowych rodników heterocyklicznych, jak np. alkiloaminowy lub dwualkiloaminowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, rodników heterocyklicznych o nie więcej niż 6 atomach w pierścieniu, np. dwumetyloaminowy lub morfolinowy, rodników alkoksylowych np. rodnik alkoksylowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, np. metoksylowy lub n-propoksyłowy, rodników alkoksyaloksylowych np. alkoksyaloksylowy o nie więcej niż 10 atomach węgla np. 2-n-butoksyetyloksylowy, rodników aryloksylowych ewentualnie podstawionych, np. aryloksylowy o nie więcej niż 10 atomach węgla np. 4-chlorofenoksyłowy lub 2,4-dwuchlorofenoksyłowy. R² może również oznaczać rodnik aralkilowy o nie więcej niż 15 atomach węgla, ewentualnie podstawiony np. jednym lub kilkoma rodnikami alkoksylowymi, np. rodnikami alkoksylowymi o nie więcej niż 5 atomach węgla np. rodnikiem metoksylowym. A zatem, kiedy R² oznacza podstawiony rodnik alkilowy albo podstawiony lub niepodstawiony rodnik aralkilowy, to rodnikami tymi mogą być np. rodnik 2-hydroksyetyłowy, 2-hydroksy-1-metyloetyłowy, 2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyłowy, 2-n-propoksyetyłowy, 3-metoksypropylowy, 2-(2-n-butoksyetyloksy)-etyłowy, 3-morfolinopropylowy, 3-dwumetyloaminopropylowy, 2-(4-chlorofenoksy)-etyłowy, 2-(2,4-dwuchlorofenoksy)-etyłowy, benzyłowy, 1-metylo-2-fenyletyłowy, 1-metylo-3-fenylpropylowy, 1,1-dwumetylo-3-fenylpropylowy, 4-metoksybenzyłowy, 3-(metoksyfenilo)-1-metylopropylowy lub 2-(3,4-dwumetoksyfenilo)-etyłowy, R² może również oznaczać rodnik cykloalkilowy, alkenylowy lub alkinyłowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, np. cyklopentylowy, alkilowy lub 1-metylo-2-propinyłowy.

Jeżeli grupa-NR¹R² jest rodnikiem heterocyklicznym to może oznaczać np. ewentualnie podstawiony rodnik heterocykliczny zawierający azot np. pięcio- lub sześcioczłonowy np. rodnik pirolidynowy, piperidynowy lub morfolinowy, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi o nie więcej niż 5 atomach węgla, np. rodnikiem metylowym.

Jeżeli R³ lub R⁵ są rodnikami alkilowymi, to mogą oznaczać np. rodnik alkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, np. rodnik metylowy.

Ewentualnymi dodatkowymi podstawnikami w pierścieniu naftalenowym mogą być np. atomy chlorowców np. atomy chloru lub bromu, rodniki alkilowe lub hydroksyalalkilowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, np. metylowy lub 1-hydroksyetyłowy, rodniki acylowe np. alkanoilowe o nie więcej niż 6 atomach węgla np. rodniki acetylowe albo sulfamylowe, ewentualnie podstawione np.

dwualkiosulfamylowe o nie więcej niż 10 atomach węgla, np. dwumetylosulfamylowe.

Szczególnie aktywnymi pochodnymi naftalenu otrzymywanymi sposobem według wynalazku są np. 1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanol, 1-tert. butylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanol, 1-(2 - hydroksy - 1,1 - dwumetyloamino) - 3 - (1-naftoksy)-2-propanol, 1-(1-metylo-3-fenylpropylamino)-3-(1-naftoksy)-2-propanol, 1-3-butyloamino-3-(1-naftoksy)-2-propanol, 1-(1-metylooktyloamino)-3-(1-naftoksy)-2-propanol, 1-(1,1-dwumetylo - 3 - fenylpropylamino) - 3 - (1 - naftoksy)-2-propanol, 1-alkiloamino-3-(1-naftoksy)-2-propanol, 1-cyklopentylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanol - 1 - izopropylamino - 3 - (4 - metylo - 1 - naftoksy) - 2-propanol i 1-[3-(4-metoksyfenilo)-1-metylopropylamino] - 3 - (1 - naftoksy) - 2 - propanol oraz ich estry i sole.

Estrami tych pochodnych naftalenu są np. O-estry, pochodne kwasów o wzorze R⁶COOH, w którym R⁶ oznacza rodnik, alkilowy, alkenylowy lub aryłowy ewentualnie podstawiony, np. rodnik alkilowy lub alkenylowy o nie więcej niż 20 atomach węgla albo aryłowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, np. rodnik metylowy, pentadecylowy, heptadecylowy, heptadekanyłowy-8 lub fenylowy.

Solami wyżej omawianych pochodnych naftalenu są np. sole addycyjne kwasów np. sole kwasów nieorganicznych, jak chlorowodoriki, bromowodoriki, fosforany, siarczany albo sole kwasów organicznych, jak szczawiany, mleczań, winiany, octany, salicylany, cytryniany, benzoesany, naftoesany, o-acetoksybenzoesany, adypiniany, maleiniany lub 1,1'-metyleno-bis-2-hydroksy-3-naftoesany albo sole z kwasowymi żywicami syntetycznymi jak sulfonowane żywice polistyrenowe. Stosunkowo nierozpuszczalne sole, takie jak 1,1'-metyleno-bis-2-hydroksy-3-naftoesany, są korzystne z tego względu, że powodują przedłużenie poziomu leku we krwi.

Związki o wzorze 2 wytwarza się według wynalazku przez poddawanie reakcji związku o wzorze 3, w którym X oznacza atom chlorowca, R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, a pierścień naftalenowy ewentualnie zawiera jeden lub kilka dodatkowych podstawników, z aminą o wzorze NHR¹R², w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie.

X oznacza korzystnie atom chloru lub bromu. Reakcję powyższą można przyspieszyć lub doprowadzić do końca przez ogrzewanie.

Według innego sposobu pochodne naftalenowe wytwarza się przez poddanie reakcji epoksydu o wzorze 4, w którym R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, a pierścień naftalenowy ewentualnie zawiera jeden lub kilka dodatkowych podstawników, z aminą o wzorze NHR¹R², w którym R¹ i R² oznaczają jak wyżej. Proces prowadzi się w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, np. w etanolu i można go przyspieszyć lub doprowadzić do końca przez ogrzewanie.

Jeszcze inny sposób według wynalazku polega na poddawaniu reakcji pochodnej naftalenu o wzorze 5, w którym pierścień naftalenowy ewentualnie

zawiera jeden lub kilka dodatkowych podstawników, ze związkiem o wzorze: $X-CR^3R^4-CHOH-CHR^5-NR^1R^2$ lub ze związkiem o wzorze 6 przy czym R^1, R^2, R^4, R^5 i X mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję, w której bierze udział pochodna naftalenowa lub pochodna chlorowcowa prowadzi się korzystnie w obecności czynnika wiążącego kwas. Jako substancję wyjściową można również stosować związek metalu alkalicznego z pochodną naftalenową, np. pochodną sodową lub potasową.

W przypadku wytwarzania pochodnych naftalenu o wzorze 2, w którym R^1 oznacza wodór, a R^2 oznacza rodnik o wzorze $-CHR^7R^8$, przy czym R^7 oznacza wodór, rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy, alkinylowy, aryłowy lub aralkilowy ewentualnie podstawiony, a R^8 oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy, alkinylowy, aryłowy lub aralkilowy ewentualnie podstawiony, albo R^7 i R^8 połączone z sąsiednim atomem węgla, tworzą rodnik cykloalkilowy ewentualnie podstawiony, pochodną aminową o wzorze 7, w którym R^3, R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, a pierścień naftalenowy ewentualnie zawiera jeden lub kilka dodatkowych podstawników, poddaje się reakcji ze związkiem karbonylowym o wzorze R^7-CO-R^8 , w którym R^7 i R^8 mają wyżej podane znaczenie, w warunkach redukujących.

Warunki redukcyjne zapewniają obecność wodoru i katalizatora uwodorniającego, np. platyny w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, np. w etanolu i (albo w nadmiarze związku karbonylowego użytego jako substancja wyjściowa, jeśli w związku tym R^7 oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy, alkinylowy, aryłowy lub aralkilowy, ewentualnie podstawiony, albo obecność borowodoru metalu alkalicznego, np. borowodoru sodu, w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, np. w wodnym metanolu i (albo w nadmiarze związku karbonylowego użytego jako substancja wyjściowa).

Rozumie się, że w przypadku gdy R^7 lub R^8 lub oba te rodniki oznaczają alkenyl lub alkinyl, ewentualnie podstawiony, a pożądane jest, aby rodnik ten nie uległ redukcji do odpowiedniego rodnika alkilowego lub podstawionego rodnika alkilowego, konieczne jest stworzenie odpowiednich warunków redukcyjnych, np. przez zastosowanie borowodoru sodowego. Należy również zaznaczyć, że pochodne aminowe stosowane jako substancje wyjściowe, można wytwarzać in situ, np. przez redukcję odpowiedniego α -dwuazoketonu, α -azydo-ketonu i -alkoholu, α -hydroksyiminoketonu, α -nitroketonu i -alkoholu, cyjanohydryny, lub cyjanku acylowego.

W przypadku wytwarzania pochodnych naftalenu o wzorze 2, w którym R^1 oznacza wodór, związek o wzorze 8, w którym R^2, R^3, R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, R^6 oznacza rodnik zdalny do hydrogenolizy, a pierścień naftalenowy ewentualnie zawiera jeden lub kilka dodatkowych podstawników, poddaje się hydrogenolizie.

R^6 korzystnie oznacza rodnik α -aryloalkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, np. benzyłowy. Hydrogenelizę prowadzi się drogą uwodornienia

katalitycznego, np. przez uwodornianie w obecności platyny lub palladu na węglu jako katalizatora, korzystnie w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, np. w etanolu.

W przypadku wytwarzania pochodnych naftalenu o wzorze 2, w którym pierścień naftalenowy zawiera jako podstawnik rodnik hydroksyalkilowy, przedstawionych na rysunku wzorem 12, w którym wszystkie symbole mają takie znaczenie jak na wzorze 2, a pierścień naftalenowy zawiera podstawnik R^{11} , który oznacza rodnik hydroksyalkilowy, związek o wzorze 11, w którym pierścień naftalenowy zawiera jako podstawnik odpowiedni rodnik oksoalkilowy, korzystnie np. o nie więcej niż 20 atomach węgla, np. rodnik alkanoilowy, np. acetyłowy, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji, za pomocą np. borowodoru sodowego.

Estry związków o wzorze 2 wytwarza się przez acylowanie odpowiedniej pochodnej naftalenowej. Odpowiednimi czynnikami acylującymi są np. halogenki acylu lub bezwodniki kwasowe np. bezwodnik octowy lub chlorek benzoilu. Acylowanie prowadzi się w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, który w przypadku stosowania bezwodnika kwasowego może być kwasem, którego pochodną jest dany bezwodnik.

Niżej podane przykłady objaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu. Części oznaczają części wagowe.

Przykład I. W szczelnie zamkniętym naczyniu ogrzewa się w ciągu 10 godzin mieszaninę 4,4 części 1-chloro-3-(1-naftoksy)-2-propanolu i 16 części izopropylaminy do temperatury $70^{\circ}-80^{\circ}C$. Następnie ochładza się naczynie i dodaje 50 części wody, po czym mieszaninę zakwasza 2 n kwasem solnym i wymywa 50 częściami eteru. Z kolei, wodną fazę odbarwia się węglem i dodaje do 50 części 2 n roztworu wodorotlenku sodowego w temperaturze $0^{\circ}C$. Po odsączeniu mieszaniny, wymyciu osadu wodą, wysuszeniu i przekrystalizowaniu z cykloheksanu otrzymuje się 1-(izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanol o temperaturze topnienia $96^{\circ}C$.

Postępując analogicznie lecz stosując jako substancje wyjściowe odpowiednie chlorohydryny i aminy oraz temperaturę $90^{\circ}-100^{\circ}C$, otrzymuje się związki o wzorze 9 wymienione w niżej podanej tablicy. Podane w niej chlorowodoriki i szczawiany otrzymuje się przez rozpuszczenie zasady w eterze, dodanie eterowego roztworu chlorowodoru lub kwasu szczawiowego, odsączenie, przemycie osadu eterem i wysuszenie. Wymienione w tablicy pikryniany otrzymuje się przez rozpuszczenie zasady w etanolu, dodanie etanolowego roztworu kwasu pikrynowego, odsączenie i przemycie wytrąconego osadu etanolem i wysuszenie.

Przykład II. Stosując 1-chloro-3-(2-naftoksy)-2-propanol zamiast 1-chloro-3-(1-naftoksy)-2-propanolu jak w przykładzie I, otrzymuje się 1-(izopropylamino-3-(2-naftoksy)-2-propanol o temperaturze topnienia $138-140^{\circ}C$ (krystalizowany z etanolu).

R ¹	R ²	Dodatkowe podstawniki w pierścieniu naftalenowym	Zasada lub sól	Temperatura topnienia (°C)	Rozpuszczalnik stosowany w krystalizacji
1	2	3	4	5	6
H	tert. butyl	—	wodoroszczawian	230	wodny etanol
H	2-hydroksy-1, 1-dwumetylo-etyl	—	zasada	148	etanol
H	izobutyl	—	chlorowodorek	166—168	woda
H	izopropyl	4-chloro	wodoroszczawian	186—188	etanol
H	etyl	—	zasada	109—110	cykloheksan
H	sec. butyl	—	zasada	60,5—61	heksan
metyl	metyl	—	zasada	82—83	eter naftowy 60°C/80°C
metyl	izopropyl	—	pikrynian	120—122	etanol
H	2-hydroksyetyl	—	zasada	84	heksan
etyl	2-hydroksyetyl	—	pikrynian	157—158	etanol
2-hydroksyetyl	2-hydroksyetyl	—	pikrynian	161—163	etanol
H	3-morfolinopropyl	—	zasada	89—91	cykloheksan
H	2-(3,4-dwumetoksyfenylo)-etyl	—	wodoroszczawian	209	woda/propanol
H	izopropyl	4-metyl	zasada	90—91	cykloheksan
H	izopropyl	5-dwumetylo-sul - famoil	chlorowodorek	190—193	butanol
H	izopropyl	5,8-dwuchlor	zasada	115	cykloheksan
s-butyl	s-butyl	—	wodoroszczawian	160—161	etanol
H	2-propoksy-etyl	—	chlorowodorek	105—107	octan etylowy
H	benzyl	—	chlorowodorek	169	octan etylowy/etanol
H	allil	—	chlorowodorek	148	octan etylowy/etanol

Stosując tert. butyloaminę zamiast izopropylaminy jak w przykładzie I, otrzymuje się 1-tert. butyloamino-3-(2-naftoksy)-2-propanol o temperaturze topnienia 120°C (krystalizowany z cykloheksanu).

Przykład III. Mieszaninę 2,3 części 1-chloro-3-(1-naftoksy)-2-propanolu i 2,6 części 1-metylo-3-fenylpropyloaminy ogrzewa się w ciągu 10 godzin, do temperatury 90—100°C. Następnie ochładza się mieszaninę, rozcieńcza 50 częściami wody, zakwasza 2 n kwasem solnym i odsąca. Użyty osad wstrząsa się z 50 częściami 2 n roztworu sodowego i 50 częściami eteru. Następnie rozdziela się mieszaninę i fazę eterową suszy bezwodnym siarczanem magnezowym, odsąca i odparowuje. Osad rozpuszcza się w 50 częściach octanu etylowego, po czym dodaje roztwór chlo-

rowodoru w eterze. Po odsączeniu mieszaniny, wymyciu osadu octanem etylowym, wysuszeniu i przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i octanu etylowego, otrzymuje się chlorowodorek 1 - (1 - metylo - 3 - fenylpropyloamino) - 3 - (1 - naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 162°—164°C.

Przykład IV. Mieszaninę 1,84 części 1,2-epoksy-3-naftoksy-propanu i 1,7 części izopropylaminy ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Następnie zakwasza się mieszaninę 25 częściami 2 n kwasu solnego i wymywa 50 częściami eteru, po czym wodny roztwór dodaje się do 50 części 2 n roztworu sodowego w temperaturze 0°C i powstałą mieszaninę odsąca się. Po wymyciu osadu wodą, wysuszeniu i przekrystalizowaniu z cykloheksanu otrzymuje się 1-izopropylamino-

-3-(1-naftoksy)-2-propanol o temperaturze topnienia 96°C.

Zasadę tę przeprowadza się w chlorowodorek w następujący sposób:

4,65 części zasady rozpuszcza się w 30 częściach ciepłego acetonu, po czym dodaje 2 części 10 n kwasu solnego. Po ochłodzeniu mieszaniny i odsączeniu jej wymywa się powstały osad acetonem, suszy i po przekrystalizowaniu go z propanolu otrzymuje chlorowodorek 1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 163°C.

W celu wytworzenia związków o wzorze 10 przytoczonych w niżej podanej tabeli postępuje się analogicznie, stosując odpowiednie epoksy — naftoksy — propany i aminy jako substancje wyjściowe z tym, że stosuje się różne temperatury i czasy trwania reakcji. Chlorowodorki, szczawiany i pikryniany wytwarza się w sposób opisany w przykładzie 1.

Przykład V. Do mieszaniny 100 części 2n ługu sodowego i 200 części octanu etylowego dodaje się 2,5 części chlorowodoru 1-amino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu i powstałą mieszaninę wstrząsa się i rozdziela. Warstwę octanową suszy

R ¹	R ²	Pozycja przyłączenia głównego podstawnika	Dodatkowe podstawniki w pierścieniu naftalenowym	Temperatura reakcji (°C)	Czas reakcji (godz.)	Zasada lub sól	Temperatura topnienia	Rozpuszczalnik stosowany do krystalizacji
1	2	3	4	5	6	7	8	9
etyl	butyl	1	brak	100	1	wodoro-szczawian	100	etanol/ octan etylowy
H	2-hydroksy-1-metylo-etyl	1	brak	100	1	zasada	115	benzen
H	3-metoksypopyl	1	brak	100	1	wodoro-szczawian	148—149	propanol
H	2-(2-butoksy-etoksy/-etyl	1	brak	100	1	wodoro-szczawian	138	woda
H	2-(2,4-dwuchloro-fenoksy/-etyl	1	brak	100	1	zasada	115	eter naftowy 100°C (120°C)
etyl	2-(4-chloro-fenoksy/-etyl	1	brak	100	1	wodoro-szczawian	149—150	woda
H	3-dwumetylo-aminopopyl	1	brak	20	72	dwuchlorowodorek	234—235	metanol
H	1,1-dwumetylo-3-fenylpopyl	1	brak	100	1	szczawian	210—211	2-etoksy-etanol
H	izopopyl	1	2-chloro	20	16	chlorowodorek	160—161	etanol/ octan etylowy
H	izopopyl	1	4-acetylo-	20	16	zasada	95	eter naftowy 100°C /120°C
H	izopopyl	1	2,4-dwu-chloro-	30	3	chlorowodorek	194—195	propanol octan etylowy
H	2-hydroksy-1,1-dwu-metyloetyl	2	brak	100	1	zasada	80—81	eter naftowy 100°C /120°C
H	allil	2	brak	53	1	chlorowodorek	182	etanol/ octan etylowy

się bezwodnym siarczanem magnezowym, odsąca i odparowuje, a uzyskany osad rozpuszcza się w 80 częściach acetonu i dodaje do roztworu 0,5 części tlenku platyny. Mieszaninę tę wstrząsa się w temperaturze otoczenia pod ciśnieniem atmosferycznym w ciągu 12 godzin. Następnie sący się i przesącz odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylowym i dodaje eterowy roztwór kwasu chlorowodorowego do zaprzestania strącania się osadu, który odsąca się i po przemyciu octanem etylowym, wysuszeniu i przekrystalizowaniu z n-propanolu, otrzymuje się chlorowoderek 1-izopropioloamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 163°—164°C.

Stosując mieszaninę 2,8 części ketonu heptylo-metylowego i 40 części etanolu zamiast 80 części acetonu, otrzymuje się chlorowoderek 1-(1-metylo-oktyloamino)-3-(1-naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 116°—118°C (krystalizacja z octanu etylowego).

Przykład VI. Mieszaninę 2,5 części 2-bromo-4-(1-naftoksy)-3-butanolu i 10 części izopropioloaminy ogrzewa się w ciągu 10 godzin do temperatury 100°C w naczyniu ciśnieniowym. Następnie mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zakwasza 25 częściami 2n kwasu solnego, dodaje węgiel, miesza i sący. Do przesączu dodaje się do 50 części roztworu 2n ługu sodowego, po czym ekstrahuje 50 częściami eteru. Ekstrakt suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym, odsąca i zakwasza przesącz eterowym roztworem kwasu chlorowodorowego. Wytrącony produkt odsąca się i krystalizuje z mieszaniny octanu etylowego i etanolu. Otrzymuje się chlorowoderek 2-izopropioloamino-4-(1-naftoksy)-3-butanolu o temperaturze topnienia 210°—212°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa 2-bromo-4-(1-naftoksy)-3-butanol wytwarza się jak następuje:

Do roztworu 3 części 2-bromo-4-(1-naftoksy)-3-butanolu w 20 częściach metanolu dodaje się podczas mieszania w temperaturze —5°C 0,5 części borowodoru sodowego, po czym miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 0°C, a następnie wlewa do 100 części lodu. Dodaje się 50 części eteru i po rozdzieleniu mieszaniny suszy fazę eterową bezwodnym siarczanem magnezowym i po odparowaniu otrzymuje 2-bromo-4-(1-naftoksy)-3-butanol.

Natomiast 2-bromo-4-(1-naftoksy)-3-butanon wytwarza się w następujący sposób:

Do roztworu 13 części dwuazotanu w 300 częściach eteru dodaje się podczas mieszania w temperaturze —10°C 10 części chlorku 1-naftoksy-acylowego w 150 częściach eteru i kontynuuje mieszanie w ciągu 3 godzin w temperaturze 0°C, a przez dalszych 18 godzin w temperaturze otoczenia, po czym mieszając ochładza się do temperatury —5°C i dodaje 20 części 40% kwasu bromowodorowego i miesza dalej w temperaturze —5° w ciągu 30 minut, po czym oddziela się fazę eterową i suszy bezwodnym siarczanem magnezowym. Po odsączeniu mieszaniny i odparowaniu przesączu pod zmniejszonym ciśnieniem pozosta-

łość ekstrahuje się 20 częściami cykloheksanu, a po przesączeniu ekstraktu i odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 2-bromo-4-(1-naftoksy)-3-butanon.

Przykład VII. Do 2,42 części 2,42 części 1-chloro-3-(N-benzylo-N-izopropioloamino)-2-propanolu dodaje się roztwór 0,46 części sodu w 20 częściach etanolu i do otrzymanej mieszaniny dodaje 1,44 części 1-naftolu. Następnie w ciągu 10 godzin ogrzewa się mieszaninę do temperatury 100°C pod ciśnieniem w zamkniętej rurce, po czym odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się z 50 częściami 2n kwasu solnego i 50 częściami eteru, po czym rozdziela mieszaninę i warstwę wodną alkalizuje dodając 2n ługu sodowego. Następnie trzykrotnie ekstrahuje się alkaliczny roztwór 100 częściami eteru, połączone ekstrakty eterowe wymywa się dwukrotnie 50 częściami wody i suszy bezwodnym siarczanem magnezowym.

Po oddestylowaniu eteru otrzymuje się 1-(N-benzylo-N-izopropioloamino)-3-(1-naftoksy)-2-propanol, który sposobem podanym w przykładzie I można przeprowadzić w pikrynian o temperaturze topnienia 157°—158°C, zawierający jedną cząsteczkę wody krystalizacyjnej (krystalizacja z wodnego dwumetyloformamidu).

Z oczyszczonego pikrynianu odzyskuje się wolną zasadę w następujący sposób:

2 części pikrynianu zawieszają się w 100 częściach octanu etylowego i zawieszają tę miesza ze 100 częściami 50% roztworu amoniaku. Po całkowitym rozpuszczeniu się pikrynianu, oddziela się warstwę organiczną i ekstrahuje 50 częściami 50% roztworu amoniaku do uzyskania bezbarwnych ekstraktów. Następnie roztwór octanowy wymywa się dwukrotnie 50 częściami wody i po wysuszeniu bezwodnym siarczanem magnezowym i oddestylowaniu octanu etylowego otrzymuje 1-(N-benzylo-N-izopropioloamino)-3-(1-naftoksy)-2-propanol.

Przykład VIII. 1 części 1-(N-benzylo-N-izopropioloamino)-3-(1-naftoksy)-2-propanolu rozpuszcza się w 35 częściach etanolu i dodaje 2 części nasyczonego eterowego roztworu chlorowodoru oraz 0,4 części 20% palladu na węglu, jako katalizatora. Następnie mieszaninę wstrząsa się w temperaturze otoczenia pod ciśnieniem atmosferycznym i w atmosferze wodoru, aż do zaabsorbowania wodoru w ilości wystarczającej do spowodowania hydrogenolizy grupy benzylovej. Po przesączeniu mieszaniny, odparowaniu przesączu do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowaniu osadu z n-propanolu, otrzymuje się chlorowoderek 1-izopropioloamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 163°—164°C.

Przykład IX. Mieszaninę 1,25 części chlorowodoru 1-amino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu, 1,34 części ketonu benzylometylowego, 40 części etanolu i 0,1 części tlenku platynowego wstrząsa się w atmosferze wodoru w temperaturze otoczenia pod ciśnieniem atmosferycznym do zakończenia absorpcji wodoru. Następnie mieszaninę przesącza się i odparowuje przesącz do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje 25 części ac-

tonu i sący. Stałą pozostałość przemywa się acetonem, suszy i przekrystalizowuje z mieszaniny etanolu i octanu etylowego. Otrzymuje się chlorowodorek 1-(1-metylo-2-fenylpropyloamino)-3-(1-naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 186°C.

Stosując 1,25 części ketonu 2-(4-metoksyfenilo)-etylometylowego zamiast 1,34 części ketonu benzylometylowego otrzymuje się w podobny sposób chlorowodorek 1-[3-(4-metoksyfenilo)-1-metylopropylamino]-3-(1-naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 176°—178°C (krystalizacja z etanolu).

Stosując 0,84 części cyklopentanonu zamiast 1,34 części ketonu benzylometylowego otrzymuje się w podobny sposób chlorowodorek 1-cyklopentylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 208°—209°C (krystalizacja z etanolu).

Stosując 2,5 części 2-heptadekanonu zamiast 1,34 części ketonu benzylometylowego otrzymuje się w podobny sposób chlorowodorek 1-(metyloheksadecylamino)-3-(1-naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 105°—106°C (krystalizacja z octanu etylowego).

Stosując 1,36 części aldehydu anyżowego zamiast 1,34 części ketonu benzylometylowego otrzymuje się w podobny sposób chlorowodorek 1-(4-metoksybenzylamino)-3-naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 190°—192°C (rozkład). Krystalizacja z etanolu.

Przykład X. Mieszaninę 2 części 1,2-epoksy-3-(2-naftoksy)-propanu i 5 części 1-metylo-3-fenylpropyloaminy ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 100°C. Następnie ochładza się i miesza z 25 częściami 2n kwasu solnego i 50 częściami eteru. Po zdekantowaniu fazy eterowej i fazy wodnej oraz przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i octanu etylowego otrzymuje się chlorowodorek 1-(1-metylo-3-fenylpropyloamino)-1-(2-naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 174°—176°C.

Przykład XI. 6,6 części 1-chloro-2-naftolu, 20 części epichlorohydryny i 0,1 części piperydiny ogrzewa się w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę odparowuje się w celu usunięcia nieprzereagowanej epichlorohydryny. Do pozostałości dodaje się 8 części izopropylaminy i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin, odparowuje i pozostałość ogrzewa z 80 częściami eteru naftowego (temperatura wrzenia 80°—100°C), po czym otrzymany roztwór ochładza się i sący. Stałą pozostałość przemywa się eterem naftowym (temperatura wrzenia 80°—100°C), wysusza i przekrystalizowuje z eteru naftowego (temperatura wrzenia 80°—100°C). Otrzymuje się 1-(chloro-2-naftoksy)-3-izopropylamino-2-propanol o temperaturze topnienia 104°C.

Stosując 5 części 1-metylo-2-naftolu zamiast 6,6 części 1-chloro-2-naftolu otrzymuje się w podobny sposób 1-izopropylamino-3-(1-metylo-2-naftoksy)-2-propanol o temperaturze topnienia 122°C (krystalizacja z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 80°—100°C).

Przykład XII. Mieszaninę 0,3 części 3-bromo-1-(1-naftoksy)-2-propanolu i 5 części izopro-

pyloaminy ogrzewa się w szczelnie zamkniętym naczyniu w temperaturze 100°C w ciągu 10 godzin, po czym ochładza się naczynie i dodaje 10 części 2n kwasu solnego. Mieszaninę sący się, alkalizuje przesącz 2n ługiem sodowym i wstrząsa z 25 częściami eteru. Po oddzieleniu fazy eterowej, wysuszeniu bezwodnym siarczanem magnezowym, odsączeniu i odparowaniu przesączu do sucha otrzymuje się 1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanol o temperaturze topnienia 96°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa 3-bromo-1-(1-naftoksy)-2-propanol wytwarza się w sposób następujący:

Roztwór 0,28 części 3-bromo-1-(1-naftoksy)-acetonu i 5 części metanolu miesza się i ochładza do temperatury 0°C dodając 0,25 części borowodoru sodowego. Następnie miesza się całość w ciągu dalszych 30 minut w temperaturze 0°C, po czym wlewa się mieszaninę do lodu, zakwasza 2n kwasem solnym i ekstrahuje 20 częściami eteru. Po wysuszeniu ekstraktu eterowego bezwodnym siarczanem magnezowym, przesączeniu i odparowaniu przesączu do sucha otrzymuje się 3-bromo-1-(1-naftoksy)-2-propanol, którego pasmo absorpcyjne w podczerwieni wynosi 3450 cm⁻¹.

3-bromo-1-(1-naftoksy)-aceton otrzymuje się w następujący sposób:

Roztwór 10 części chlorku 1-naftoksyacetylowego w 150 częściach eteru miesza się i ochładza do temperatury od -5° do -10°C dodając w ciągu 30 minut roztwór z 11 części dwuazometanu w 300 częściach eteru. Otrzymany roztwór miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze -5°C i przez dalsze 18 godzin w temperaturze otoczenia, po czym ochładza się do temperatury -10°C dodając w ciągu 30 minut roztwór z 11 części dwuazometanu w 300 częściach eteru. Otrzymany roztwór miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze -5°C i przez dalszych 18 godzin w temperaturze otoczenia, po czym ochładza się do temperatury -10°C dodając 20 części 11n kwasu bromowodorowego i miesza całość 30 minut. Oddziela się fazę eterową suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i przesącza. Po odparowaniu przesączu do sucha i przekrystalizowaniu stałej pozostałości z cykloheksanu otrzymuje się 3-bromo-1-(1-naftoksy)-aceton o temperaturze topnienia 92°—94°C.

Przykład XIII. Mieszaninę 8 części 1-chloro-3-metylo-3-(1-naftoksy)-2-butanolu i 40 części izopropylaminy ogrzewa się w ciągu 10 godzin w szczelnie zamkniętym naczyniu w temperaturze 100°C. Nadmiar izopropylaminy odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza się w 100 częściach 1n kwasu solnego. Uzyskany roztwór przemywa się eterem i dodaje 20 części 8n ługu sodowego, po czym ekstrahuje mieszaninę 100 częściami eteru, ekstrakt eterowy przemywa wodą i suszy bezwodnym siarczanem magnezowym. Po odparowaniu roztworu eterowego do suchości rozpuszcza się pozostałą żywicę w 30 częściach eteru i dodaje eterowy roztwór chlorowodoru do całkowitego strącenia osadu. Po przesączeniu i przekrystalizowaniu stałej pozostałości z mieszaniny metanolu i octanu etylowego otrzymuje się chloro-

woderek 1-izopropylamino-3-metylo-3-(1-naftoksy)-2-butanolu o temperaturze topnienia 138°—139°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa 1-chloro-3-metylo-3-(1-naftoksy)-2-butanol wytwarza się w sposób następujący:

Roztwór z 68 części kwasu α -(1-naftoksy)-izomasłowego w 450 częściach chloroformu i 53 części chlorku tionylu ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje się chloroform i nadmiar chlorku tionylu. Pozostałą masę ogrzewa się przez 15 minut pod chłodnicą zwrotną z 600 częściami eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60°—80°C i 5 częściami węgla aktywnego i następnie ochładza się mieszaninę do temperatury otoczenia i odsącza. Po odparowaniu przesącza otrzymuje się chlorek α -(1-naftoksy)-izobutyrylu w postaci oleju.

Roztwór 70 części tego chlorku w 200 częściach eteru traktuje się w ciągu 24 godzin nadmiarem dwuazometanu w eterze, po czym odparowuje eter i nadmiar dwuazometanu. Pozostałą masę rozpuszcza się w 250 częściach eteru i roztwór ten nasycza się w temperaturze 0°C gazowym chlorowodorem. Następnie mieszając roztwór dodaje się stopniowo 300 części lodu, po czym rozdziela się mieszaninę i roztwór eterowy wymywa kolejno trzykrotnie 100 częściami eteru, trzykrotnie 150 częściami 10% roztworu węglanu sodowego i wreszcie trzykrotnie 100 częściami wody. Roztwór eterowy suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. 10 części osadu rozpuszcza się następnie w 80 częściach metanolu, roztwór miesza i w ciągu 45 minut w temperaturze 0°C dodaje 5 części borowodoru sodowego. Po 12 godzinach odparowuje się metanol, a osad wstrząsa się z 30 częściami eteru i 20 częściami wody. Po rozdzieleniu mieszaniny, wysuszeniu eterowego roztworu bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowaniu otrzymuje się 1-chloro-3-metylo-3-(1-naftoksy)-2-butanol w postaci oleju.

Przykład XIV. Postępując jak w przykładzie XIII z tym, że zamiast 40 części izopropylaminy stosuje się 40 części tert. butyloaminy, otrzymuje się chlorowoderek 1-tert. butyloamino-3-metylo-3-(1-naftoksy)-2-butanolu o temperaturze topnienia 219°—220°C.

Przykład XV. Postępuje się jak w przykładzie XIII z tym, że zamiast 8 części 1-chloro-3-metylo-3-(1-naftoksy)-2-butanolu stosuje się 8 części 1-chloro-3-(1-naftoksy)-2-butanolu i otrzymuje chlorowoderek 1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-butanolu o temperaturze topnienia 158°—159°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa 1-chloro-3-(1-naftoksy)-2-butanol wytwarza się w następujący sposób:

Roztwór z 20 części kwasu α -(1-naftoksy)-propionowego w 300 częściach chloroformu i 16,5 części chlorku tionylu ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną i po odparowaniu chloroformu i nadmiaru chlorku tionylu pozostaje chlorek α -(1-naftoksy)-propionylu w postaci oleju. Roztwór 20 części tego oleju w 100 częściach eteru traktuje się w ciągu 16 godzin w temperaturze 0°C nadmiarem dwuazometanu, po czym od-

parowuje się eter i nadmiar dwuazometanu, po czym rozpuszcza się pozostałą masę w 150 częściach eteru i otrzymany roztwór nasycza w temperaturze 0°C gazowym chlorowodorem. Mieszając roztwór dodaje się doń stopniowo 200 części lodu. Mieszaninę rozdziela się i eterowy roztwór wymywa kolejno trzykrotnie 50 częściami wody, trzykrotnie 50 częściami 10% roztworu węglanu sodowego i wreszcie trzykrotnie 50 częściami wody. Po wysuszeniu roztworu eterowego bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowaniu otrzymuje się keton chlorometylo-1-(1-naftoksy)-etylowy o temperaturze topnienia 70°—71°C (krystalizacja z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60°—80°C).

15 części tego ketonu rozpuszcza się w 200 częściach metanolu. Uzyskany roztwór miesza się w temperaturze 0°C i w ciągu 45 minut dodaje 7,5 części borowodoru sodowego. Po 12 godzinach odparowuje się metanol, a osad wstrząsa z 50 częściami eteru i 30 częściami wody. Po rozdzieleniu mieszaniny, wysuszeniu eterowego roztworu bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowaniu, otrzymuje się 1-chloro-3-(1-naftoksy)-2-butanol w postaci oleju.

Przykład XVI. Roztwór 1,25 części 1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu i 1 części bezwodnika octowego w 10 częściach kwasu octowego utrzymuje się w temperaturze otoczenia w ciągu 18 godzin, po czym dodaje do mieszaniny 50 części lodu i 10 części 11n ługu sodowego. Następnie dekantuje się fazę wodną i możliwie największą ilość osadu rozpuszcza w 2n kwasie solnym w temperaturze 0°C, po czym alkaliczuje roztwór 2n ługiem sodowym i ekstrahuje 50 częściami eteru. Ekstrakt eterowy suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym i odsącza, a do przesącza dodaje nasycony roztwór kwasu szczawowego w eterze do momentu całkowitego strącenia osadu. Po odsączeniu mieszaniny i przekrystalizowaniu stałej pozostałości z etanolu otrzymuje się octan 1-izopropylaminometylo-2-(1-naftoksy)-etylowy w postaci wodoroszczawianu o temperaturze topnienia 202°—204°C.

Stosując chlorowodór zamiast kwasu szczawowego otrzymuje się w podobny sposób octan 1-izopropylaminometylo-2-(1-naftoksy)-etylowy w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia 170°—171°C (krystalizacja z mieszaniny etanolu i octanu etylowego).

Przykład XVII. Mieszaninę 2,95 części chlorowodoru 1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu i 6 części chlorku benzoilu ogrzewa się w ciągu 6 godzin w temperaturze 100°C, po czym ochładza i dodaje 50 części eteru. Całość utrzymuje się w ciągu 3 dni w temperaturze otoczenia, po czym przesącza i po przemyciu osadu eterem i przekrystalizowaniu z 25 części benzenu otrzymuje się benzoesan 1-izopropylaminometylo-2-(1-naftoksy)-etylowy jako chlorowoderek o temperaturze topnienia 130°—132°C.

Przykład XVIII. Do roztworu 2 części 1-(4-acetylo-1-naftoksy)-3-izopropylamino-2-propanolu w 80 częściach metanolu dodaje się w

ciagu 10 minut mieszając, w temperaturze 0°C 2 części borowodoru sodowego. Mieszaninę tę miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 1 godziny, po czym wlewa do 100 części lodu, zakwasza 2n kwasem solnym i odsąca. Przesącz alkalizuje się roztworem 2n ługu sodowego i ekstrahuje 500 częściami eteru. Następnie ekstrakt eterowy suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym, odsąca i do przesączu dodaje nasycony roztwór kwasu szczawowego w eterze do momentu całkowitego strącenia osadu. Po odsączeniu osadu i przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i eteru otrzymuje się wodoroszczawian 1-(4- α -hydroksyetylo - 1 - naftoksy) - 3 - izopropylamino - 2-propanolu o temperaturze topnienia 146°—147°C (rozkład).

Przykład XIX. Roztwór 0,77 części chlorowodoru octanu 1-izopropylaminometylo-2-(1-naftoksy)-etylowego w 16 częściach metanolu traktuje się w temperaturze otoczenia 3,5 częściami 1n ługu sodowego i po upływie 1 godziny odparowuje metanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wstrząsa się z 20 częściami eteru i 10 częściami 1n kwasu solnego. Następnie oddziela się warstwę eterową, którą przemywa się wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Po przekrystalizowaniu pozostałości z mieszaniny octanu i eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40°—60°C otrzymuje się N - acetylo - 1 - izopropylamino - 3 - (1 - naftoksy)-2-propanol o temperaturze topnienia 91°C.

Przykład XX. Do roztworu 43,2 części dwusodowego 1,1'-metyleno-bis-(2-hydroksy-3-naftoesanu) w 4000 częściach wody dodaje się roztwór 23,5 części chlorowodoru 1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu w 300 częściach wody, po czym odsąca się osad, wymywa się wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu osadu z etanolu otrzymuje się 1,1'-metyleno-bis-(2-hydroksy-3-naftoesan) dwu-[1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu] o temperaturze topnienia 212°C.

Przykład XXI. Do roztworu 0,7 części kwasu benzoowego w 5 częściach eteru dodaje się roztwór 1,3 części 1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu w 25 częściach octanu etylowego, po czym odsąca się mieszaninę i po wymyciu osadu eterem i wysuszeniu otrzymuje się benzoesan 1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 143°—144°C (krystalizacja z wody).

Zastępując 0,7 części kwasu benzoowego przez 0,96 części kwasu β -naftoesowego otrzymuje się w podobny sposób β -naftoesan 1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 132° (krystalizacja z mieszaniny cykloheksanu i etanolu).

Zastępując 0,7 części kwasu benzoowego przez 0,98 części kwasu o-acetoksybenzoowego otrzymuje się w podobny sposób o-acetoksybenzoesan 1 - izopropylamino - 3 - (1 - naftoksy) - 2 - propanolu o temperaturze topnienia 122°—124°C (krystalizacja z octanu etylowego).

Zastępując 0,7 części kwasu benzoowego przez 0,7 części kwasu adypinowego otrzymuje się w

podobny sposób adypinian 1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 145°—147°C (krystalizacja z mieszaniny octanu etylowego i etanolu).

Zastępując 0,7 części kwasu benzoowego przez 0,6 części kwasu maleinowego otrzymuje się w podobny sposób maleinian 1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 145°—146°C (krystalizacja z mieszaniny octanu etylowego i etanolu).

Zastępując 0,7 części kwasu benzoowego przez 0,62 części kwasu szczawowego otrzymuje się w podobny sposób szczawian 1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu o temperaturze topnienia 180°—182°C (krystalizacja z mieszaniny metanolu i octanu etylowego).

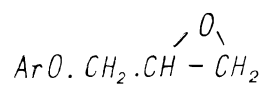
Przykład XXII. Do roztworu 10 części chlorowodoru 1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu w 100 częściach wody dodaje się, mieszając, zawiesinę 100 części sulfonowanej żywicy polistyrenowej „Zeo Karb” 225 -SRC 9 w postaci sodowej w 400 częściach wody. Następnie miesza się całość w temperaturze otoczenia w ciągu 60 minut i odsąca się mieszaninę. Po wymyciu osadu wodą i wysuszeniu jej w temperaturze otoczenia otrzymuje się kompleksową sól 1-izopropylamino-3-(1-naftoksy)-2-propanolu z sulfonowaną żywicą polistyrenową o zawartości zasady 9%.

Zastrzeżenia patentowe

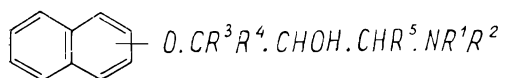
1. Sposób wytwarzania pochodnych naftalenu o wzorze 2, w którym R¹ oznacza wodór lub ewentualnie podstawione rodniki: alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy, aralkilowy, R² oznacza podstawione rodniki: alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy lub aralkilowy lub R¹ i R² w połączeniu z sąsiednim atomem azotu tworzą ewentualnie podstawiony rodnik heterocykliczny; albo R² oznacza rodnik o wzorze — CHR'R³, w którym R' oznacza wodór lub ewentualnie podstawione rodniki: alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy, aryłowy lub aralkilowy, a R³ oznacza ewentualnie podstawione rodniki: alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy, aryłowy lub aralkilowy lub R' i R³ razem z sąsiednim atomem węgla tworzą ewentualnie podstawiony rodnik cykloalkilowy, R³ i R⁵ są takie same lub różne i oznaczają wodór lub rodnik alkilowy, R⁴ oznacza wodór, a pierścień naftalenowy może ewentualnie posiadać jeden lub kilka podstawników, takich jak atomy chlorowca, rodniki alkilowe lub hydroksyalkilowe lub rodniki acylowe albo ewentualnie podstawione rodniki sulfamoidowe, **znamienny**, tym, że związek o wzorze 3, w którym X oznacza atom chlorowca, R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, a pierścień naftalenowy może ewentualnie posiadać jeden lub kilka wyżej wymienionych podstawników, poddaje się reakcji z aminą o wzorze NHR¹R², w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w estry lub w sole z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze 3, w którym X oznacza atom chlorku lub bromu.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2 **znamienny tym**, że proces przyspiesza się lub doprowadza do końca przez ogrzewanie.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1 **znamienna tym**, że epoksyd o wzorze 4, w którym R³, R⁴ i R⁵ mają znaczenie podane w zastrz. 1, a pierścień naftalenowy ewentualnie zawiera jeden lub kilka dodatkowych podstawników, poddaje się reakcji z aminą o wzorze NHR¹R², w którym R¹ i R² mają znaczenie podane w zastrz. 1.
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że proces przyspiesza się lub doprowadza do końca przez ogrzewanie.
6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że pochodną naftalenową o wzorze 5, w którym pierścień naftalenowy ewentualnie zawiera jeden lub kilka dodatkowych podstawników, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze X—CR³R⁴—CHOH—CHR⁵—NR¹R² lub ze związkiem o wzorze 6, przy czym X, R¹, R², R³, R⁴ i R⁵ mają znaczenie podane w zastrz. 1.
7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że reakcję pochodnej naftalenu ze związkiem o wzorze X—CR³R⁴—CHOH—CHR⁵—NR¹R² prowadzi się w obecności czynnika wiążącego kwas, lub jako związek wyjściowy stosuje się pochodną sodową lub potasową związku o wzorze 5.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 2, w którym R¹ oznacza wodór, a R² oznacza rodnik o wzorze —CHR⁷R⁸ przy czym R⁷ i R⁸, R³, R⁴ i R⁵ mają znaczenie podane w zastrz. 1, pochodną aminową o wzorze 7, w którym R³, R⁴ i R⁵ mają znaczenie podane w zastrz. 1, a pierścień naftalenowy ewentualnie zawiera jeden lub kilka dodatkowych podstawników, poddaje się reakcji ze związkiem karbonylowym o wzorze R⁷—CO—R⁸, w którym R⁷ i R⁸ mają wyżej podane znaczenie, w warunkach redukcyjnych.
9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności wodoru i katalizatora uwodorniającego, np. platyny, w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, takim jak etanol i/albo w nadmiarze związku karbonylowego stosowanego jako substancja wyjściowa w przypadku, gdy w związku tym R⁷ nie oznacza wodoru.
10. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności borowodoru metalu alkalicznego, takiego jak borowod-

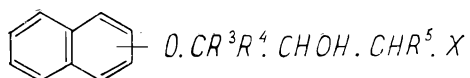
- dorek sodowy w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, takim jak wodny metanol i/albo w nadmiarze związku karbonylowego stosowanego jako substancja wyjściowa.
11. Sposób według zastrz. 8—10, **znamienny tym**, że stosuje się pochodną aminową wytworzoną in situ na drodze redukcji odpowiedniego α-dwuazoketonu, α-azydoketonu lub -alkoholu, α-hydroksyminoketonu, α-nitroketonu lub -alkoholu, cyjanohydryny lub cyjanku acylu.
12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 2, w którym R¹ oznacza wodór, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1 hydrogenolizuje się związek o wzorze 8, w którym R¹, R³, R⁴ i R⁵ mają znaczenie podane w zastrz. 1, R⁹ oznacza rodnik dający się hydrogenolizować, a pierścień naftalenowy ewentualnie zawiera jeden lub kilka dodatkowych podstawników.
13. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że hydrogenolizę prowadzi się przez uwodornienie w obecności katalizatora takiego jak platyna lub pallad na węglu.
14. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, takim jak etanol.
15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 13, w którym wszystkie symbole mają znaczenie takie jak dla wzoru 2, z tym, że pierścień naftalenowy zawiera podstawnik R¹¹, który oznacza rodnik hydroksyalkilowy, związek o wzorze 12, w którym R¹, R², R³, R⁴ i R⁵ mają znaczenie podane w zastrz. 1 a R¹² oznacza rodnik oksoalkilowy lub jego sól, poddaje się redukcji.
16. Sposób według zastrz. 15, **znamienny tym**, że jako czynnik redukujący stosuje się borowodrek sodowy.
17. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że otrzymany związek o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie przeprowadza się w ester przez acylowanie.
18. Sposób według zastrz. 17, **znamienny tym**, że jako czynnik acylujący stosuje się halogenek acylu lub bezwodnik kwasowy, np. chlorek benzoilu lub bezwodnik octowy.
19. Sposób według zastrzeżeń 17, 18 **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku.
20. Sposób według zastrz. 19, **znamienny tym**, że w przypadku stosowania jako czynnika acylującego bezwodnika kwasowego, jako rozcieńczalnik lub rozpuszczalnik stosuje się kwas, z którego pochodzi użyty bezwodnik.



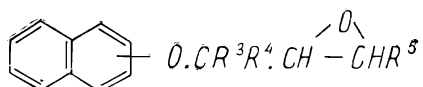
Wzór 1



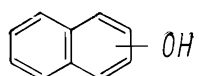
Wzór 2



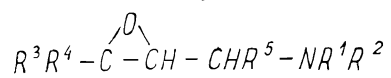
Wzór 3



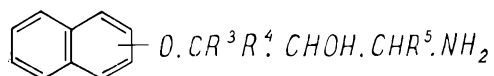
Wzór 4



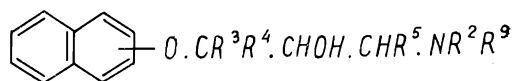
Wzór 5



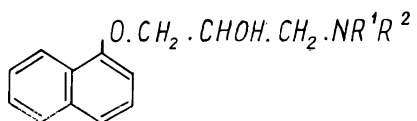
Wzór 6



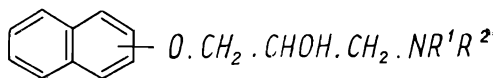
Wzór 7



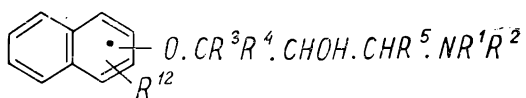
Wzór 8



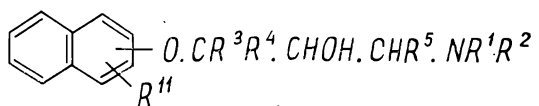
Wzór 9



Wzór 10



Wzór 11



Wzór 12