

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 30.VII.1965 (P 110 279)

Pierwszeństwo: 31.VII.1964 Szwajcaria

Opublikowano: 10.XII.1969

Kl. 12 o, 21

MKP

C 07 d, 31/44

CZYTELNIKA

URZĄD Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych amidów nienasyconych kwasów
tłuszczowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych amidów nienasyconych kwasów tłuszczowych.

Nie były dotychczas znane amidy o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 -CO oznacza resztę acylową kwasu tłuszczowego o 18—20 atomach węgla, zawierającego co najmniej 2 i najwyżej 4 nie skumulowane wiązania podwójne $-C=C-$, R_2 oznacza atom chlorowca, niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkenylooksyloową, alkilotio, alkenylotio, hydroksyalkilową, alkanolooksyalkilową, grupę ketoalkilową, grupę hydroksylową, grupę merkaptu, grupę sulfo, grupę sulfamoiową, nitrową, cyjanową lub aminową, niższą grupę alkiloaminową, dwualkiloaminową, alkanolilaminową, grupę mono- lub dwuchloroanilinową, R_3 oznacza wodór, atom chlorowca lub niższą resztę alkilową, a R_4 oznacza wodór lub niższą resztę alkilową.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki tego rodzaju posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, zwłaszcza działanie przeciwwirusowe i hamujące rozwój guzów, przy czym również godnym uwagi jest fakt, że przy wybitnej aktywności są one mało toksyczne. Działanie przeciwwirusowe można wykazać, na przykład na myszach stosując wyżej omawiane związki w postaci zastrzyków podskórnych lub doustnie wobec Herpes Simplex-Virus, influenza A-Virus i vaccine-Virus, podczas gdy działanie hamujące rozwój guzów u zwierząt

2

doświadczalnych można wykazać przy stosowaniu podskórnie lub doustnie myszom, u których występuje transplantowany rak Ehrlicha, rozbudzony mięsak metylocholantrénowy (MC-sarkom) i wzbudzony rak skóry dwumetylobenzantracenowy (DM BA-Carcinom).

Przy tych badaniach nad guzami stosowano (na 1 dawkę) serię 5 zwierząt i podwójnie dużą serię zwierząt kontrolnych. Substancję czynną stosowano w przypadkach raka Ehrlicha w ciągu 4 dni, a przy wzbudzonych guzach w ciągu 8 dni kolejnych, w dawkach, które wynoszą najwyżej 1/4 ewentualnie 1/8 maksymalnej dawki dopuszczalnej (D t m) i oznaczono wielkość guzów na 6 ewentualnie 1 dzień po zakończeniu próby przez pomiar średnicy. Działanie W związku wpływające z hamowania rozwoju guzu ustala się na podstawie zmniejszenia średnicy guzów w serii badań w stosunku do serii kontrolnej.

Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku odznaczają się również tym, że przewyższają aktywnością nie podstawioną substancję macierzystą w postaci N-(2-pirydylo)-linoloamidu (F. Zetsche, Ber. 71 1516-1521/1938) jak to jasno wynika z niżej podanej tablicy przedstawionej porównanie tej substancji macierzystej z charakterystycznym przedstawicielem nowych amidów o wzorze ogólnym 1.

Substancja	rodzaj guza	Dawka mg/kg	Działanie W
N-(5-metylo-2-pirydylo)-linoloamid (Dtm > 5 g/kg)	Rak Ehrlicha	4 × 1250 s. c.	25%
		4 × 625 s. c.	25%
		4 × 312,5 s. c.	25%
		4 × 1250 p. o.	25%
		4 × 625 p. o.	10–25%
	MC-mięsak DMBA — rak	8 × 625 s. c.	50–75%
		8 × 625 s. c.	75%
		8 × 312,5 s. c.	50%
		8 × 312,5 p. o.	75–99%
	Rak Ehrlicha	4 × 1250 s. c.	0
		4 × 1250 p. o.	0
N-(2-pirydylo)-linoloamid (Dtm > 5 g/kg)	MC — mięsak	8 × 625 s. c.	25%
		8 × 625 p. o.	10–25%
	DMBA — rak	8 × 625 s. c.	10–25%
		8 × 625 p. o.	0

W związkach o wzorze ogólnym 1 R_1 -CO- oznacza na przykład resztę acylową kwasu linolowego, kwasu α -linolenowego, kwasu 7,9-oktadekadienokarboksyłowego lub kwasu arachidonowego.

Podstawnik R_2 oznacza na przykład chlor, fluor, brom, jod, grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butylową, izobutylową, tert. butylową, metoksyłową, etoksyłową, n-propoksyłową, izopropoksyłową, n-butoksyłową, izobutoksyłową, n-heksooksyłową, allilooksyłową, metyloallilooksyłową, metylomerkapto-, etylomerkapto-, izopropylomerkapto-, n-butylomerkapto-, allilomerkapto-, hydroksymetylową, α -hydroksyetylową, α -hydroksypropylową, α -hydroksypentylową, β -hydroksyetylową, acetoksymetylową, formylową, acetylową, propionylową, butyrylową, walerylową, acetonylową, hydroksylową, merkapto-, grupę sulfo, grupę sulfomoiłową, nitrową, cyjanową, aminową, metyloaminową, etyloaminową, izopropylaminową, n-butylaminową, dwumetyloaminową, dwuetyloaminową, formamidową, acetamidową, 4-chloroanilinową, 2,4-dwuchloroanilinową lub 3,4-dwuchloroanilinową.

R_3 oznacza na przykład wodór, atom chlorowca lub niższą resztę alkilową. Jako taka reszta wchodzi w grę wyżej wyliczone reszty alkilowe dla R_2 .

Jako związki o wzorze ogólnym 1, należy rozumieć również addukty związków o wzorze ogólnym 1 z mocznikiem oraz sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami tych związków o wzorze ogólnym 1, których reszta pirydylowa jako podstawnik R_2 posiada grupę tworzącą sól, taką jak na przykład grupa aminowa, alkiloaminowa lub dwualkiloaminowa.

W celu wytworzenia nowych amidów o wzorze ogólnym 1 kwas o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 -CO- ma wyżej podane znaczenie lub jego zdolną do reakcji pochodną wprowadza się w reakcję z podstawioną w pierścieniu aminopirydyną lub

podstawioną w pierścieniu alkiloaminopirydyną o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie lub ze zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną tych związków.

W przeprowadzaniu sposobu według wynalazku wprowadza się w reakcję na przykład kwas o wzorze ogólnym 2 ze związkiem o wzorze ogólnym 3 w obecności karbodwuimidu, takiego jak na przykład dwucykloheksylokarbodwuimid w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład w tetrahydrofuranie. Niższy ester alkilowy, na przykład ester metylowy lub ester etylowy kwasu o wzorze ogólnym 2, jak również amidy dają przy ogrzewaniu ze związkami o wzorze ogólnym 3 odpowiednie podstawione amidy o wzorze ogólnym 1.

Innymi zdolnymi do reakcji funkcjonalnymi pochodnymi kwasów o wzorze ogólnym 2 odpowiednimi do stosowania w sposobie według wynalazku są halogenki i bezwodniki, zwłaszcza mieszane bezwodniki z półestrami kwasu węglowego. Te funkcjonalne pochodne wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 3, korzystnie w obecności środka wiążącego kwas, na przykład mocnej trzeciorzędowej organicznej zasady, takiej jak trójetylamina, pirydyna lub s-kolidyna, która stosowana w nadmiarze może również służyć jako środowisko reakcyjne lub w obecności nadmiaru reagenta o wzorze ogólnym 3, w obecności lub w nieobecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika, na przykład benzenu, tetrahydrofuranu lub dwumetyloformamidu.

Odmianę reakcji halogenku kwasowego ze związkiem o wzorze ogólnym 3 w obecności środka wiążącego kwas stanowi reakcja halogenku kwasowego z odpowiednią trzeciorzędową organiczną zasadą, zwłaszcza trójetylaminą w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, odsączenie utworzonego chlorowodoru i reakcja znajdującego się w roztworze ketenu ewentualnie dimeru ketenu z pożądanym związkiem o wzorze ogólnym 3. Zdolnymi do reak-

cji estrami kwasów o wzorze ogólnym 2 są na przykład ester p-nitrofenyloowy i ester cyjanometyloowy, które wprowadza się w reakcję ze związkami o wzorze ogólnym 3 w obojętnym rozpuszczalniku, w razie potrzeby w podwyższonej temperaturze. W podobnych warunkach wprowadza się w reakcję 1-imidazolidy tych kwasów ze związkami o wzorze ogólnym 3.

Jako zdolne do reakcji pochodne związków o wzorze ogólnym 3, które bezpośrednio można wprowadzać w reakcję z kwasami o wzorze ogólnym 2, można wymienić wyprowadzane ze związków o wzorze ogólnym 3 z atomem wodoru jako R_4 izocyjaniany i izotocyjaniany. Związki te ogrzewa się z kwasami o wzorze ogólnym 2, aż do uwolnienia stechiometrycznej ilości dwutlenku węgla lub tlenosiarczku węgla.

Reakcje z izocyjanianami lub izotocyjanianami można prowadzić w obecności lub nieobecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika o dostatecznie wysokiej temperaturze wrzenia ewentualnie zakresie temperatur wrzenia. Zamiast izocyjanianów można wprowadzać w reakcję także związki z poprzedniego stadium wytwarzania, to znaczy w szczególności azydki odpowiednio do definicji R_2 i R_3 podstawionych kwasów pirydynokarboksylowych, z kwasami o wzorze ogólnym 2 podczas ogrzewania, w odpowiednim obojętnym rozpuszczalniku organicznym.

Dalej można, na przykład pochodne N-chlorokarbonylowe związków o wzorze ogólnym 3 zwłaszcza takich, w których R_4 oznacza niższą resztę alkilową, wprowadzać w reakcję z solami, na przykład solami metali alkalicznych kwasów o wzorze ogólnym 2, w obecności lub nieobecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika, przy czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się aż do uwolnienia stechiometrycznej ilości dwutlenku węgla z pierwotnie utworzonego bezwodnika kwasu karboksylowego — kwasu karbaminowego.

Również ze związków o wzorze ogólnym 3, w którym R_4 oznacza niższą resztę alkilową można wyprowadzić amidy estru monoalkilowego kwasu siarkowego i amidy dwuestru o-fenylenowego kwasu fosforowego, z których przez reakcję z kwasami o wzorze ogólnym 2 w organicznym rozpuszczalniku, na przykład w pirydynie, dioksanie lub dwumetyloformamidzie ewentualnie w benzenie można otrzymywać pożądane amidy, o wzorze ogólnym 1.

Dalszymi dającymi się zastosować, zdolnymi do reakcji funkcjonalnymi pochodnymi związków o wzorze ogólnym 3 z atomem wodoru jako R_4 są na przykład otrzymywane przez reakcję aminy z chlorkiem trójmetylosililu w obojętnym, bezwodnym organicznym rozpuszczalniku pochodne N-trójmetylosililu, między innymi na przykład amidy kwasu trójmetylosililoaminopirydynokarboksylowego ($R_2 = \text{CONH}_2$), które wprowadza się w reakcję ze zdolnymi do reakcji funkcjonalnymi pochodnymi kwasów o wzorze ogólnym 2, w obojętnym organicznym rozpuszczalniku.

Otrzymuje się pochodne trójmetylosililowe amidów o wzorze ogólnym 1, z których przez rozkład

wodą lub niższym alkanolem powstają pożądane amidy.

Dalszym typem zdolnych do reakcji pochodnych związków o wzorze ogólnym 3 z atomem wodoru jako R_4 są podstawione w obu pierścieniach pirydynowych odpowiednio do definicji R_2 i R_3 N,N'-dwupirydylokarbodwuimidy, które znów można otrzymywać na przykład przez ogrzewanie odpowiednich, podstawionych N,N'-dwupirydyliotiomoczników z tlenkiem ołowiu (II) w absolutnym toluenie przy stopniowym oddestylowaniu rozpuszczalnika. Podczas ogrzewania wyżej wymienionego karbodwuimidu z kwasami o wzorze ogólnym 2 w strumieniu dwutlenku węgla, do temperatury 200°C powstają pożądane amidy o wzorze ogólnym 1.

Zamiast kwasów o wzorze ogólnym 2 lub ich zdolnych do reakcji funkcjonalnych pochodnych można ewentualnie wprowadzać w reakcję nasycone związki addycyjne tych kwasów z bromem lub ich zdolne do reakcji funkcjonalne pochodne z podstawionymi w pierścieniu aminopirydynami lub podstawionymi w pierścieniu alkiloaminopirydynami o wzorze ogólnym 3 lub z ich zdolnymi do reakcji funkcjonalnymi pochodnymi i bezpośrednio otrzymane amidy kwasów polibromotłuszczowych, o 18—20 atomach węgla odbromowuje się w znany sposób.

Jako funkcjonalne pochodne obu składników reakcji jak i jako warunki reakcji w wytwarzaniu amidów wchodzi w grę w istocie rzeczy wyżej wymienione dla bezpośredniego wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1. Odbromowanie prowadzi się na przykład przez ogrzewanie do wrzenia produktu pośredniego z cynkiem w etanolu.

Ponieważ produkty addycyjne z bromem kwasów o wzorze ogólnym 1 często, na przykład w przypadku kwasu linolowego i kwasu linolenowego wytwarzają się w trakcie ich wyosobniania z naturalnych mieszanin kwasu tłuszczowego i po następującym po tym oczyszczaniu znowu muszą być odbromowane, wymieniona wyżej odmiana sposobu wychodząc z surowych mieszanin kwasów nie wnosi żadnego dodatkowego stopnia reakcji, lecz przedstawia jedynie zmianę kolejności reakcji.

Związki o wzorze ogólnym 1, wytworzone jednym z wyżej podanych sposobów, można ewentualnie przeprowadzać w inne związki również o wzorze ogólnym 1. Zwłaszcza związki o wzorze ogólnym 1, w którym resztę R_2 stanowi grupa nitrowa, można w razie życzenia przeprowadzać przez redukcję w odpowiednie związki zawierające jako resztę R_2 grupę aminową. To samo dotyczy odpowiednich podstawionych amidów kwasu polibromotłuszczowego, to znaczy przeprowadzenie grupy nitrowej w grupę aminową można w drugim z wymienionych sposobów włączyć między tworzenie się amidu i odbromowanie.

Redukcję grupy nitrowej do grupy aminowej prowadzi się na przykład za pomocą wodoru w obecności metalu szlachetnego jako katalizatora, na przykład palladu na węglanie wapnia, w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem w

organicznym rozpuszczalniku, na przykład w etanolu i po pobraniu około trzykrotnej w stosunku do molowej ilości wodoru reakcję przerywa się.

Dalej ewentualnie związki o wzorze ogólnym 1 lub związki wymienione w drugim z podanych sposobów występujących jako produkty pośrednie amidy kwasu polibromotłuszczowego, które zawierają jako resztę R_2 niższą resztę ketoalkilową, na przykład niższą resztę alkanoilową (reszta α -ketoalkilowa), resztę β -ketoalkilową lub γ -ketoalkilową jako podstawnik, redukuje się do odpowiednich związków z niższą resztą hydroksyalkilową jako resztą R_2 .

Redukcję związków o wzorze ogólnym 1 prowadzi się na przykład za pomocą wodorku borowosodowego lub wodorku borowopotasowego, w organicznym rozpuszczalniku takim jak metanol, etanol, dioksan lub tetrahydrofuran. Redukcję podstawionego w pierścieniu pirydyny przez resztę ketoalkilową amidu kwasu polibromotłuszczowego można prowadzić na przykład na drodze katalitycznej, analogicznie do redukcji grupy nitrowej, aż do pobrania stechiometrycznej ilości wodoru.

Wreszcie można ewentualnie amidy o wzorze ogólnym 1, które jako resztę R_2 zawierają niższą grupę hydroksyalkilową lub grupę aminową lub odpowiednie podstawione amidy kwasu polibromotłuszczowego acylować do odpowiednich amidów o niższej grupie alkanoilooksyalkilowej lub alkaniloaminowej. Acylowanie prowadzi się na przykład przez traktowanie halogenkiem niższego kwasu alkanowego lub bezwodnikiem, w razie potrzeby w obecności środka wiążącego kwas, na przykład pirydyny lub węglanu metalu alkalicznego w obojętnym rozpuszczalniku organicznym lub w ługu sodowym w dwufazowym układzie organiczno-wodnym.

Wprowadzanie reszty acetylowej prowadzi się najczęściej, na przykład przez ogrzewanie do wrzenia pierwotnego produktu reakcji z wolną grupą hydroksylową lub aminową w nadmiarze bezwodnika kwasu octowego. Poddawane acylowaniu amidy o wzorze ogólnym 1, z grupą aminową lub niższą grupę hydroksyalkilową jako resztą R_2 otrzymuje się na przykład przez wyżej wymienioną redukcję amidów o wzorze ogólnym 1, które posiadają w odpowiednim położeniu grupę nitrową ewentualnie niższą grupę ketoalkilową, jako podstawnik.

To samo dotyczy odpowiednich amidów kwasów polibromotłuszczowych. Amidy nienasyconych kwasów tłuszczowych, jak i odpowiednich kwasów polibromotłuszczowych, które jako resztę R_2 wykazują grupę hydroksylową, otrzymuje się na przykład przez bezpośrednie N-acylowanie odpowiednich pochodnych pirydyny, o wzorze ogólnym 3 kwasami o wzorze ogólnym 2, lub zdolnymi do reakcji funkcjonalnymi pochodnymi ewentualnie odpowiednimi kwasami polibromotłuszczowymi lub ich analogicznymi pochodnymi.

Przeprowadzenia związków o wzorze ogólnym 1 w już wyżej wspomniane addukty mocznika dokonuje się na przykład przez reakcję związku o

wzorze ogólnym 1 z mocznikiem w roztworze metanolowym i oddzielenie wytrąconego adduktu.

Przeprowadzenie związków o wzorze ogólnym 1 w wyżej wspomniane już sole addycyjne z kwasami osiąga się w znany sposób. Jako odpowiednik do tworzenia soli kwasy można przykładowo wymienić kwas chlorowodorowy, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas β -hydroksyetasulfonowy, kwas octowy, kwas mlekowy, kwas szczawiowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoesowy, kwas salicylowy, kwas fenylloctowy i kwas migdałowy.

Wytwarzane sposobem według wynalazku amidy nienasyconych kwasów tłuszczowych o wzorze ogólnym 1, można stosować z zwykle stosowanych postaciach dawek jednostkowych zarówno doustnie, jak i doodbytniczo lub pozajelitowo, zwłaszcza podskórnie.

Odpowiednimi postaciami do stosowania doustnego są na przykład tabletki, drażetki i kapsułki żelatynowe. Do stosowania do odbytnicy związki o wzorze ogólnym 1 miesza się ze zwykłymi podstawami do czopków, z których pewne masy posiadają szczególnie do tego celu odpowiednią temperaturę topnienia ewentualnie odpowiedni zakres topnienia. Do podskórnych zastrzyków stosuje się na przykład roztwory w odpowiednich olejach lub w mieszaninach wody i środków ułatwiających rozpuszczanie, takich jak na przykład glikol trójetylenowy. Szczególnie odpowiednimi do stosowania w przypadku infekcji wirusowej dróg oddechowych są syropy.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wytwarzanie związków o wzorze ogólnym 1, nie stanowią jednak w żadnym razie jedynych postaci realizowania wynalazku. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Amid kwasu N-(5-chloro-2-pirydylo)-linolowego. 2,57 g (0,02 mola) 2-amino-5-chloropirydyny i 2,22 g (0,022 mola) trójetyloaminy rozpuszcza się w 100 ml benzenu. Podczas mieszania i oziębiania wodą lodową wkrapla się 6 g (0,02 mola) chlorku linoleoilowego, rozpuszczonych w 30 ml benzenu, w ciągu 10 minut i mieszaninę w temperaturze pokojowej miesza w ciągu dalszych 2 godzin. Wytrącony chlorowodorek trójetyloaminy odciąga się i przemywa gorącym benzenem.

Przesąc po dodaniu stabilizatora (0,5% galusanu dodecyłu 0,5% [D, L]- α -tokoferolu) odparowuje i surowy produkt (7,8 g) w niskowrzącym eterze naftowym (40–60°) rozpuszcza i chromatografuje na 300 g tlenku glinowego (III stopień, według Brockmann'a). Frakcje eluowane eterem naftowym (40–60°), eterem naftowym i benzenem bada się za pomocą cienko-warstewkowej chromatografii (według Stahl'a, Silicagel G, środek obiegowy: aceton-heksan 1:4, rozwijanie: 20% kwas fosformolibdenowy w alkoholu. Wartość R_f amidu kwasu N-(5-chloro-2-pirydylo)-linolowego: 0,7.

Fracje zawierające czysty amid kwasu N-(5-chloro-2-pirydylo)-linolowego łączy się i odparowuje. Temperatura topnienia 28°.

Fracje zawierające zanieczyszczony produkt łączy się, odparowuje i jeszcze raz chromatografuje (Alox III, 150 g). Jak wyżej podano fracje zawierające czysty amid kwasu N-(5-chloro-2-pirydylo)-linolowego rektyfikuje się, łączy i odparowuje.

W analogiczny sposób wytwarza się na przykład:

	Temperatura topnienia
amid kwasu N-(6-fluoro-3-pirydylo)-linolowego	30°
amid kwasu N-(5-jodo-2-pirydylo)-linolowego	51°
amid kwasu N-(3,5-dwubromo-2-pirydylo)-linolowego	72°
amid kwasu N-(6-chloro-3-pirydylo)-linolowego	48°
amid kwasu N-(6-metylo-3-pirydylo)-linolowego	23°
amid kwasu N-(6-acetyloamino-3-pirydylo)-linolowego *)	128°

*) Wytwarzanie amidu kwasu N-(6-acetyloamino-3-pirydylo)-linolowego prowadzi się w tetrahydrofuranie. Produkt przekształca się z metanolu.

Przykład II. Amid kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-linolowego.

4,32 g (0,04 mola) 2-amino-5-metylopirydyny rozpuszcza się w 100 ml benzenu. Podczas mieszania i oziębiania (wodą lodową) wkrapla się 6,0 g (0,02 mola) chlorku linoleoilu w 30 ml benzenu w ciągu 10 minut i mieszaninę miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 2 dalszych godzin. Wytrącony chlorowodorek 2-amino-5-metylopirydyny odciąga się i przemywa gorącym benzenem.

Przesącz po dodaniu stabilizatora analogicznie jak w przykładzie I odparowuje się i surowy produkt zadaje 50 g mocznika, rozpuszczonego w 150 ml gorącego metanolu i otrzymany roztwór pozostawia na 12 godzin w temperaturze 10°. Wytrącone kryształy adduktu mocznika odciąga się na nucz, przemywa 10 ml zimnego eteru i przekształca z metanolu. Kryształy składają się z 3 części wagowych mocznika i 1,1 części wagowych amidu kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-linolowego. W celu rozłożenia otrzymanego kompleksu 10 g tego kompleksu dodaje się do 100 ml wody i wydzielony w postaci oleju amid kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-linolowego wytrząsa się z eterem nadtowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje oczyszczona bezbarwna substancja, temperatura topnienia 16°.

Surowy amid kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-linolowego można również oczyszczać za pomocą destylacji molekularnej prowadzonej w wirującym kotle destylacyjnym.

W analogiczny sposób wytwarza się:

Amid kwasu N-(4,6-dwumetylo-2-pirydylo)-linolowego, n_D^{28} : 1,5154,

Amid kwasu N-(6-metoksy-3-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 28°.

Amid kwasu N-(2-chloro-3-pirydylo)-linolowego, n_D^{25} : 1,5222.

Przykład III. Amid kwasu N-(5-sulfo-2-pirydylo)-linolowego.

6,0 g (0,02 mola) chlorku linoleoilu i 3,48 g (0,02 mola) kwasu 2-aminopirydyno-5-sulfonowego ogrzewa się podczas mieszania w strumieniu azotu w ciągu 3 godzin do temperatury 160°. Po oziębieniu ekstrahuje się mieszaninę reakcyjną wrzącym benzenem, pozostały produkt reakcji przemywa wodą i przekształca z metanolu — wody. Temperatura topnienia 260° (rozkład).

Przykład IV. Amid kwasu N-(6-metylo-2-pirydylo)-linolowego.

8,4 g (0,03 mola) kwasu linolowego i 3,03 g (0,03 mola) trójetyloaminy rozpuszcza się w 100 ml tetrahydrofuranu i otrzymany roztwór oziębia do temperatury 15°. Podczas mieszania wkrapla się 3,25 g (0,03 mola) estru metylowego kwasu chloromrówkowego rozpuszczonego w 20 ml tetrahydrofuranu, przy czym temperatura nie powinna przekroczyć —10°. Po 15 minutach mieszania w temperaturze —10° dodaje się roztwór 2-amino-6-metylopirydyny w 20 ml tetrahydrofuranu w temperaturze —8° do —12°. Mieszaninę miesza się jedną godzinę w temperaturze —10° i po usunięciu środka chłodzącego miesza się dalej 12 godzin w temperaturze pokojowej.

Wytrącony chlorowodorek trójetyloaminy odciąga się na nucz i przemywa gorącym benzenem. Analogicznie jak w przykładzie I surowy produkt oczyszcza się za pomocą kolumny chromatograficznej n_D^{28} : 1,5150.

Przykład V. Amid kwasu N-(4-metylo-2-pirydylo)-linolowego.

11,2 g (0,04 mola) kwasu linolowego i 4,32 g (0,04 mola) 2-amino-4-metylopirydyny rozpuszcza się w 100 ml tetrahydrofuranu. Podczas mieszania wkrapla się w temperaturze —10° roztwór 8,24 g (0,04 mola) N,N'-dwucykloheksylokarboduimidu w 50 ml tetrahydrofuranu. Po 1 godzinie mieszania w temperaturze —10° i 4 godzinach w temperaturze pokojowej wytrącony N, N'-dwucykloheksylo-mocznik odciąga się, przemywa tetrahydrofuranem i przesącz odparowuje. Analogicznie jak w przykładzie I surowy produkt oczyszcza się za pomocą kolumny chromatograficznej. Pikrynian topnieje w temperaturze 85°.

Przykład VI. Amid kwasu N-(5-nitro-2-pirydylo)-linolowego.

5,56 g (0,04 mola) 2-amino-5-nitropirydyny rozpuszcza się w 200 ml pirydyny. Podczas mieszania i oziębiania (wodą lodową) wkrapla się 12 g (0,04 mola) chlorku linoleoilowego i mieszaninę miesza 6 godzin w temperaturze pokojowej. Wytrącony chlorowodorek pirydyny odciąga się i pirydynę usuwa pod próżnią (11 mm Hg) w temperaturze 45°. Pozostałość oczyszcza się analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia 38°.

W analogiczny sposób otrzymuje się, na przykład:

amid kwasu N-(5-sulfamilo-2-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 115°,
 amid kwasu N-(6-hydroksy-2-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 80°,
 amid kwasu N-(6-propoksy-3-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 41°,
 amid kwasu N-(6-heksaoksy-3-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 34°,
 amid kwasu N-(5-cyjano-2-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 45°,
 amid kwasu N-(6-butoksy-3-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 31°,
 amid kwasu N-(6-merkapt-3-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 123°,
 amid kwasu N-(6-dwumetyloamino-3-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 43°, chlorowodorek — 250°,
 amid kwasu N-(6-etoksy-3-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 39°,
 amid kwasu N-(5-bromo-2-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 45°,
 amid kwasu N-[6-(3', 4'-dwuchlorofenyloamino)-3-pirydylo]-linolowego, o temperaturze topnienia 100°,
 amid kwasu N-(5-etylo-2-pirydylo)-linolowego, n_D^{25} 1,5169,
 amid kwasu N-(6-metylomerkapt-3-pirydylo)-linolowego o temperaturze topnienia 48°,
 amid kwasu N-(6-butylomerkapt-3-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 25°,
 amid kwasu N-(6-allilmerkapt-3-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 30°,
 amid kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-N-propylo-linolowego n_D^{28} : 1,5234,
 amid kwasu N-(5-acetylo-2-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 60°.

Przykład VII. Amid kwasu N-(5-chloro-2-pirydylo)-linolenowego.

2,57 g (0,02 mola) 2-amino-5-chloropirydyny i 2,22 g (0,22 mola) trójetyloaminy rozpuszcza się w 100 ml benzenu. Podczas mieszania i oziębiania (wodą lodową) w atmosferze azotu wkrapla się 6 g (0,02 mola) chlorku linolenoilu w 30 ml benzenu, w ciągu 10 minut i mieszaninę reakcyjną miesza 2 godziny w temperaturze pokojowej. Analogicznie jak w przykładzie I produkt reakcji poddaje się obróbce i oczyszczaniu, n_D^{28} : 1,5251.

W analogiczny sposób wytwarza się na przykład:
 amid kwasu N-(6-chloro-3-pirydylo)-linolenowego, o temperaturze topnienia 39°,
 amid kwasu N-(5-bromo-2-pirydylo)-linolenowego, o temperaturze topnienia 42°,
 amid kwasu N-(5-jodo-2-pirydylo)-linolenowego, o temperaturze topnienia 52°,
 amid kwasu N-(6-metylo-2-pirydylo)-linolenowego n_D^{28} : 1,5236,
 amid kwasu N-(6-metylo-3-pirydylo)-linolenowego, o temperaturze topnienia 28°,
 amid kwasu N-(6-fluoro-3-pirydylo)-linolenowego, o temperaturze topnienia 28°,
 amid kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-arachidonowego, n_D^{28} : 1,5310.

Przykład VIII. Amid kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-linolenowego.

4,32 g (0,04 mola) 2-amino-5-metylopirydyny rozpuszcza się w 100 ml benzenu. Podczas mieszania i oziębiania (wodą lodową), w atmosferze azotu wkrapla się 6 g (0,02 mola) chlorku linolenoilowego, w 30 ml benzenu rozpuszczonego. Po 2 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej, produkt reakcji poddaje się obróbce i oczyszczaniu analogicznie jak w przykładzie II. Temperatura topnienia 31°.

W analogiczny sposób otrzymuje się, na przykład:

amid kwasu N-(6-metoksy-3-pirydylo)-linolenowego, o temperaturze topnienia 28°,
 amid kwasu N-(4,6-dwumetylo-2-pirydylo)-linolenowego, n_D^{28} : 1,5240.

Przykład IX. Amid kwasu N-(5-nitro-2-pirydylo)-linolenowego.

5,56 g (0,04 mola) 2-amino-5-nitropirydyny rozpuszcza się w 200 ml pirydyny. Podczas mieszania i oziębiania (wodą lodową) wkrapla się 12 g (0,04 mola) chlorku linolenoilu w atmosferze azotu i mieszaninę reakcyjną miesza 6 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie analogicznie jak w przykładzie VI poddaje się obróbce i wyosabnia amid kwasu N-(5-nitro-2-pirydylo)-linolenowego, o temperaturze topnienia 42°.

W analogiczny sposób otrzymuje się, na przykład:

amid kwasu N-(5-cyjano-2-pirydylo)-linolenowego o temperaturze topnienia 40°,
 amid kwasu N-(6-etoksy-3-pirydylo)-linolenowego, o temperaturze topnienia 42°,
 amid kwasu N-[6-(3', 4'-dwuchlorofenyloamino)-3-pirydylo]-linolenowego, o temperaturze topnienia 108°,
 amid kwasu N-(6-allilooksy-3-pirydylo)-linolenowego, o temperaturze topnienia 37°,
 amid kwasu N-(6-propoksy-3-pirydylo) linolenowego, o temperaturze topnienia 38°,
 amid kwasu N-(6-heksaoksy-3-pirydylo)-linolenowego, o temperaturze topnienia 30°,
 amid kwasu N-(6-butoksy-3-pirydylo)-linolenowego, o temperaturze topnienia 36°,
 amid kwasu N-(5-etylo-2-pirydylo)-linolenowego, n_D^{28} : 1,5258.

Przykład X. Amid kwasu N-(4-metylo-2-pirydylo)-linolenowego.

3,08 g (0,01 mola) estru etylowego kwasu linolowego ogrzewa się z 1,08 g (0,01 mola) 2-amino-4-metylopirydyny, w strumieniu azotu, podczas energicznego mieszania, w ciągu 2 godzin do temperatury 200°. Po oziębieniu surowy produkt oczyszcza się analogicznie jak w przykładzie I za pomocą chromatografowania w kolumnie. Otrzymuje się produkt identyczny z otrzymanym według przykładu V amide kwasu N-(4-metylo-2-pirydylo)-linolowego. Temperatura topnienia pikrynianu 85°.

Przykład XI. Amid kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-linolowego.

a) Do roztworu 11,2 g (0,04 mola) kwasu linolowego i 5,6 g (0,04 mola) p-nitrofenolu w 100 ml tetrahydrofuranu wkrapla się w temperaturze -10° , podczas mieszania, roztwór 8,24 g (0,04 mola) N,N'-dwucykloheksylokarbodiimidu w 50 ml tetrahydrofuranu. Po 1 godzinie mieszania w temperaturze -10° i 4 godzinach w temperaturze pokojowej odciąga się wytrącony N,N'-dwucykloheksylo-mocznik, przemywa tetrahydrofuranem i odparowuje. Otrzymany ester p-nitrofenylowy kwasu linolowego topnieje w temperaturze 28° .

b) 4,01 g (0,01 mola) estru p-nitrofenylowego kwasu linolowego pozostawia się na przeciąg 4 dni z 10,8 g (0,1 mola) 2-amino-5-metyloropirydyny w 50 ml chloroformu. Po odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt oczyszcza się analogicznie jak w przykładzie I za pomocą kolumny chromatograficznej. Otrzymany produkt jest identyczny z wytworzonym według przykładu II amidem kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-linolowego.

Przykład XII. N-(5-metylo-2-pirydylo)-7,9-oktadekadienamid.

Analogicznie jak w przykładzie II 6,0 g (0,02 mola) chlorku oktadeka-7,9-dienoilu wprowadza się w reakcję z 4,32 g (0,04 mola) 2-amino-5-metylopirydyny. Temperatura topnienia 32° .

Stosowany chlorek oktadeka-7,9-dienoilu wytwarza się przez bromowanie kwasu oleinowego, odbromowanie związku addycyjnego i przeprowadzenie w chlorek kwasowy za pomocą chlorku oksalilu.

W analogiczny sposób wytwarza się, na przykład: N-(5-chloro-2-pirydylo)-7,9-oktadeka-dienamid. Temperatura topnienia 55° .

Przykład XIII. Amid kwasu N-(5-amino-2-pirydylo)-linolowego.

4,01 g (0,01 mola) amidu kwasu N-(5-nitro-2-pirydylo)-linolowego (wytworzonego jak w przykładzie VI) rozpuszcza się w 150 ml rektyfikowanego alkoholu etylowego, zadaje się 1,5 g katalizatora z palladu na węglanie wapnia i w temperaturze pokojowej pod normalnym ciśnieniem uwodarnia się wodorem, aż do pobrania 0,03 mola wodoru (około 30 godzin). Roztwór uwolniony od katalizatora, zawierający produkt reakcji odparowuje się i pozostałość przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia 42° . Chlоровodorek topnieje w temperaturze 87° .

Przykład XIV. Amid kwasu N-(5-amino-2-pirydylo)-linolenowego.

4,01 g (0,01 mola) amidu kwasu N-(5-nitro-2-pirydylo)-linolenowego (wytworzonego jak w przykładzie IX) rozpuszcza się w 150 ml czystego, przedestylowanego alkoholu etylowego zadaje się katalizatorem (1,5 g) z palladu na węglanie wapnia i w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem normalnym uwodarnia w ciągu 30 godzin. Uwolniony od katalizatora roztwór reakcyjny odparowuje się. Produkt reakcji przekrystalizowuje się z metanolu. Temperatura topnienia 38° .

Przykład XV. Amid kwasu N-(5-bromo-2-pirydylo)-linolowego.

2,22 g (0,022 mola) trójetyloaminy rozpuszcza się w 50 ml absolutnego eteru. Podczas miesza-

nia i oziębiania wodą lodową wkrapla się 3 g (0,01 mola) chlorku linoleoilowego, rozpuszczonego w 20 ml absolutnego eteru, w ciągu 5 minut. Wreszcie wkrapla się 1,73 g (0,01 mola) 2-amino-5-bromopirydyny, rozpuszczonej w 50 ml octanu etylu w ciągu 10 minut i mieszaninę miesza w ciągu dalszych 2 godzin.

Wytrącony chlоровodorek trójetyloaminy odciąga się i przemywa gorącym benzenem. Z przesączu otrzymuje się przez dalszą obróbkę i chromatografowanie w kolumnie z tlenku glinowego, analogicznie jak w przykładzie I amid kwasu N-(5-bromo-2-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 45° .

Przykład XVI. Amid kwasu N-(5-bromo-2-pirydylo)-linolowego.

2,79 g (0,01 mola) amidu kwasu linolowego ogrzewa się z 1,75 g (0,01 mola) 2-amino-5-bromo-pirydyny podczas mieszania, w strumieniu azotu w ciągu 2 godzin, do temperatury 220° . Po oziębieniu amid kwasu N-(5-bromo-2-pirydylo)-linolowego oczyszcza się analogicznie jak w przykładzie I za pomocą kolumny chromatograficznej. Temperatura topnienia 45° .

Przykład XVII. Amid kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-linolowego.

2,80 g (0,01 mola) kwasu linolowego rozpuszcza się w 25 ml absolutnego tetrahydrofuranu, zadaje się w temperaturze pokojowej 1,62 g 1,1'-karbonylodwuimidazolu.

Po zakończeniu wywiązywania się dwutlenku węgla zadaje się 1,06 g (0,01 mola) 2-amino-5-metylopirydyny rozpuszczonej w 20 ml absolutnego tetrahydrofuranu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut. Po odparowaniu tetrahydrofuranu, otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w eterze (w 50 ml) i trzykrotnie ekstrahuje 50 ml wody. Eterowy roztwór odparowuje się i analogicznie jak w przykładzie I amid kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-linolowego oczyszcza za pomocą kolumny chromatograficznej. Temperatura topnienia 16° .

Przykład XVIII. Amid kwasu N-(6-metylo-3-pirydylo)-linolowego.

1,48 g (0,01 mola) azydru kwasu 6-metylonikotynowego i 2,8 g (0,01 mola) kwasu linolowego rozpuszcza się w 10 ml ksylenu i ogrzewa aż do wydzielienia dwutlenków azotu i węgla. Następnie usuwa się szybko źródło ciepła i jak tylko gwałtowne wywiązywanie się dwutlenku węgla zmniejszy się, mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu rozpuszczalnika amid kwasu N-(6-metylo-3-pirydylo)-linolowego oczyszcza się za pomocą kolumny chromatograficznej, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia 23° .

Przykład XIX. Amid kwasu N-(5-acetyloamino-2-pirydylo)-linolowego.

3,71 g (0,01 mola) amidu kwasu N-(5-amino-2-pirydylo)-linolowego pozostawia się w 10 ml pirydyny i 10 ml bezwodnika octowego w temperaturze pokojowej 12 godzin. Produkt reakcji wlewa się do 150 g lodu i wytrącone kryształy amidu kwasu N-(5-acetyloamino-2-pirydylo)-linolowego

odsąca i przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia 125°.

W analogiczny sposób można z amidu kwasu N-[5-(1'-hydroksyetylo)-2-pirydylo]-linolowego wytworzyć amid kwasu N-[5-(1'-acetoksyetylo)-2-pirydylo]-linolowego, n_D^{20} : 1.5110.

Przykład XX. Amid kwasu N-[5-(1'-hydroksyetylo)-2-pirydylo]-linolowego rozpuszcza się w 10 ml metanolu, dodaje w temperaturze pokojowej 0,056 mg (0,0015 mola) wodoru borowosodowego i pozostawia roztwór na 2 godziny. Roztwór reakcyjny zależa się pod zmniejszonym ciśnieniem do 3 ml i wlewa do 30 g lodu. Wytrącony olej ekstrahuje się trzema porcjami 50 ml octanu etylu, warstwę organiczną przemywa się wodą i po wysuszeniu nad siarczanem sodowym odparowuje. Amid kwasu N-[5-(1'-hydroksyetylo)-2-pirydylo]-linolowego oczyszcza się za pomocą kolumny chromatograficznej, analogicznie jak w przykładzie I. n : 1.5214.

Przykład XXI. Amid kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-linolowego.

a) 1,06 g (0,01 mola) 2-amino-5-metylopirydyny i 1,1 g (0,011 mola) trójetyloaminy rozpuszcza się w 50 ml chloroformu. Podczas mieszania i oziębiania wodą lodową wkradla się 6,18 g (0,01 mola) kwasu 9,10,12,13-tetrabromostearynowego, rozpuszczonego w 35 ml chloroformu w ciągu 10 minut i mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej dalej przez 2 godziny. Roztwór chloroformowy przemywa się trzykrotnie i odparowuje do sucha. Amid kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-9,10-12,13-tetrabromostearynowego przekrystalizowuje się z mieszaniny eteru i metanolu. Temperatura topnienia 102°.

b) 0,690 g (0,001 mola) amidu kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-9,10,12,13-tetrabromo-stearynowego rozpuszcza się w 5 ml absolutnego etanolu w atmosferze azotu dodaje się 0,9 g aktywnego pyłu cynkowego i mieszaninę ogrzewa 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną do temperatury wrzenia. Po oziębieniu cynk usuwa się przez odsączenie, roztwór odparowuje do sucha i amid kwasu N-(5-metylo-pirydylo)-linolowego oczyszcza się za pomocą kolumny chromatograficznej analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia 16°.

Przykład XXII. Amid kwasu N-(5-amino-2-pirydylo)-linolowego.

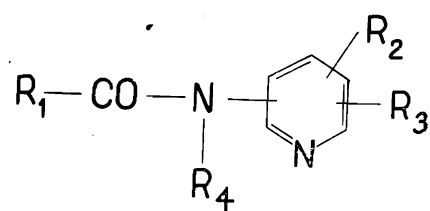
4,02 g (0,01 mola) amidu kwasu N-(5-nitro-2-pirydylo)-linolowego w mieszaninie 30 ml wody i 6 ml dioksanu i 6 ml metanolu rozpuszcza się, dodaje 10 g sproszkowanego żelaza i mieszaninę miesza w atmosferze azotu w ciągu 30 minut w temperaturze 90—93°. Mieszaninę reakcyjną sący się na gorąco i przesącza odparowuje do sucha. Analogicznie jak w przykładzie I amid kwasu N-(5-amino-2-pirydylo)-linolowego oczyszcza się za pomocą kolumny chromatograficznej i przekrystalizowuje z heksanu. Temperatura topnienia 42°.

Zastrzeżenia patentowe

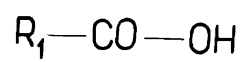
1. Sposób wytwarzania amidów nienasyconych kwasów tłuszczowych, o wzorze ogólnym 1, w

którym R_1 -CO- oznacza resztę kwasu tłuszczowego zawierającego co najmniej dwa, a najwyżej cztery nie skumulowane podwójne wiązania — C=C — oraz 18—20 atomów węgla, R_2 oznacza atom chlorowca, niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkenyloksylową, alkilotio, alkenylo, hydroksyalkilową, alkanioalksyalkilową, ketoalkilową, hydroksylową, merkaptio, sulfo, grupę sulfamoidową, nitrową, cyjanową lub aminową, niższą grupę alkiloaminową, dwualkiloaminową, alkanioaminową, mono- lub dwuchloroanilinową, R_3 oznacza wodór, atom chlorowca lub niższą grupę alkilową, a R_4 oznacza wodór lub niższą resztę alkilową, **znamienny tym**, że kwas o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 -CO— ma wyżej podane znaczenie lub zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną tego kwasu wprowadza się w reakcję z podstawioną w pierścieniu aminopirydyną lub podstawioną w pierścieniu alkiloaminopirydyną o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, lub ze zdolną do reakcji funkcjonalną ich pochodną i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się ewentualnie w inny związek o wzorze ogólnym 1.

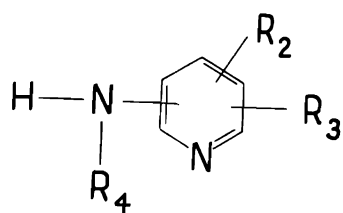
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że nasycony związek addycyjny bromu i kwasu o wzorze ogólnym 2 zdefiniowanym w zastrz. 1 lub jego zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną wprowadza się w reakcję z podstawioną w pierścieniu aminopirydyną lub z podstawioną w pierścieniu alkiloaminopirydyną o ogólnym wzorze 3 zdefiniowanym w zastrz. 1 lub z ich zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną i otrzymany amid kwasu polibromowego o 18—20 atomach węgla bezpośrednio odbromowuje w znany sposób.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że otrzymany amid o wzorze ogólnym 1 lub amid odpowiednio podstawionego kwasu polibromotłuszczowego, zawierający jako resztę R_2 grupę nitrową, redukuje się do związku, w którym reszta R_2 oznacza grupę aminową.
4. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że otrzymany amid o wzorze ogólnym 1, lub amid odpowiednio podstawionego kwasu polibromotłuszczowego, zawierający jako resztę R_2 niższą grupę ketoalkilową, redukuje się do związku w którym reszta R_2 oznacza niższą grupę hydroksyalkilową.
5. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że otrzymany amid o wzorze ogólnym 1 lub amid odpowiednio podstawionego kwasu polibromotłuszczowego, zawierający jako resztę R_2 niższą grupę hydroksyalkilową, lub grupę aminową acyluje się do związku, w którym reszta R_2 oznacza niższą grupę alkanioalksyalkilową ewentualnie grupę alkanioaminową.
6. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 oznacza grupę aminową, niższą grupę alkiloaminową lub grupę dwualkiloaminową, przeprowadza się w sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3