



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07c 63/52

Zgłoszono: 09.10.69 (P. 174138)

Int. Cl.² C07C 63/52

Pierwszeństwo: 06.11.68 dla zastrz. 1 i 2
21.08.69 dla zastrz. 3
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.73

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1977

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylołuszczowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylołuszczowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik 1-cykloalkenylowy, Ph oznacza rodnik o- lub p-fenylowy, a każdy z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenylowy, alkinyłowy, aralkilowy lub aralkenylowy, albo R_1 i R_2 razem tworzą rodnik alkilidenowy oraz ich soli.

Rodniki 1-cykloalkenylowe mogą być niepodstawione albo jedno- lub kilkakrotnie podstawione. Należą do nich te rodniki, które zawierają 4—8, przede wszystkim 5—7, członów w pierścieniu, takie jak ewentualnie jedno- lub wielokrotnie podstawione rodniki 1-cyklobutenylowe lub 1-cyklo-oktenylowe, a zwłaszcza 1-cyklopentenylowe, 1-cykloheksenylowe lub 1-cykloheptenylowe. Jako podstawniki stosuje się na przykład alifatyczne rodniki węglowodorowe, zwłaszcza niżej omówione, przede wszystkim niższe rodniki alkilowe, grupy alkoksylowe, hydroksylowe, alkenyloksylowe, keto i pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędowe grupy aminowe.

Rodniki fenyłowe Ph mogą być ewentualnie podstawione jednym, dwoma lub więcej podstawnikami, takimi jak rodniki alkilowe, na przykład niższe rodniki alkilowe, zwłaszcza niżej omówione, grupy alkoksy, atomy chlorowca, grupy trójfluorometyłowe, aminowe, nitrowe lub hydroksylowe.

Jako rodniki alkilowe, alkenylowe, alkinyłowe,

2

aryloalkilowe lub aryloalkenylowe stosuje się zwłaszcza takie, w których rodniki alifatyczne są niższe i wykazują na przykład co najwyżej 6 atomów węgla.

5 Do niższych rodników alkilowych zalicza się na przykład rodnik metylowy, etylowy, propylowy lub izopropylowy, albo proste lub rozgałęzione, w dowolnym położeniu związane rodniki butylowe, pentylowe lub heksylowe.

10 Niższy rodnik alkenylowy stanowi na przykład rodnik alilowy lub metyloalilowy, a niższy rodnik alkinyłowy stanowi przede wszystkim rodnik propargilowy.

15 Do niższych rodników aryloalkilowych i aryloalkenylowych zaliczają się zwłaszcza niższe rodniki fenyloalkilowe i fenyloalkenylowe.

Jako niższe rodniki fenyloalkilowe występują na przykład rodniki 1- lub 2-fenyloetyłowe lub benzyłowe, ewentualnie podstawione w pierścieniu fenyłowym na przykład przez niższe rodniki alkilowe, grupę alkoksylową, atomy chlorowca, grupy trójfluorometyłowe lub przez podobne rodniki.

25 Niższymi rodnikami fenyloalkenylowymi są na przykład rodniki 1- lub 2-fenyloetylenowe lub cynamylowe, które mogą być podstawione w pierścieniu fenyłowym, na przykład takie jak niższe rodniki fenylo-niskoalkilowe.

30 Do grup alkoksylowych zalicza się przede wszystkim niższa grupa alkoksylowa, na przykład metoksylowa, etoksylowa, propoksylowa, izopropoksy-

lowa, butoksylova lub amyleksylova, a jako atomy chlorowca w rachubę wchodzą przede wszystkim atomy chloru, fluoru lub bromu.

Te nowe związki mają cenne własności farmakologiczne, przede wszystkim działanie przeciwbólowe, takie jak działanie usmierzające wobec receptorów bólowych oraz działanie przeciwzapalne. I tak wykazują one w teście Wrothinga na myszy po doustnym zaaplikowaniu dawki 1—200 mg/kg, zwłaszcza 10—200 mg/kg, wyraźne działanie usmierzające wobec receptorów bólowych względnie w kaolino-

wym teście obrzęku na łapce szczura po doustnym zaaplikowaniu dawki 1—200 mg/kg, wyraźne działanie przeciwzapalne.

Nowe związki są również cennymi produktami pośrednimi dla otrzymania innych użytecznych substancji, zwłaszcza związków farmakologicznie czynnych.

Nowe związki można na przykład zastosować do otrzymania odpowiednich opisanych już w literaturze związków cykloalkilowych, redukując w zwykły sposób rodniki 1-cykloalkenylova do cykloalkilowych, na przykład na drodze katalistycznej redukcji.

Szczególnie należy wymienić związki o ogólnym wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, każdy z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenylova lub alkinylova, albo R_1 i R_2 razem tworzą rodnik alikilidonowy a Ph oznacza rodnik o-fenylenowy lub zwłaszcza rodnik p-fenylenowy, podstawiony jednym lub kilkoma grupami alkilowymi lub alkoksy, atomami chlorowca lub rodnikiem trójtfluorometylowym, lub przede wszystkim nie podstawiony.

Szczególnie silnym działaniem przeciwzapalnym i przeciwbólowym charakteryzują się związki o wzorze 1, w którym R oznacza podstawiony niższymi grupami alkoksy i/lub zwłaszcza niższymi grupami alkilowymi albo przede wszystkim nie podstawiony rodnik 1-cykloalkenylova o 5, 6 lub 7-cłonach pierścienia, Ph oznacza rodnik o-fenylenowy podstawiony jednym lub kilkoma grupami trójtfluorometyloowymi, niższymi grupami alkoksyloowymi, niższymi grupami alkilowymi i/lub zwłaszcza atomami chlorowca lub zwłaszcza nie podstawiony, a każdy z symboli R_1 i R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy lub atom wodoru.

O szczególnym znaczeniu są związki o wzorze 1, w którym R oznacza ewentualnie niżej zalkilowany rodnik 1-cyklopentylova, 1-cykloheksenylova lub 1-cykloheptylova, R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy zwłaszcza rodnik metylova, lub atom wodoru, R_2 oznacza atom wodoru a Ph oznacza niepodstawiony rodnik p-fenylenowy, a w szczególności kwas α -[p/1-cykloheksenylo/-fenylo]-propionowy o wzorze 3, który na przykład w postaci soli sodowej po doustnym zaaplikowaniu dawki 1—10 mg/kg w próbie Wrothinga (fenylo-p-chinon) na myszy, wykazuje wyraźne działanie usmierzające wobec receptorów bólowych oraz w próbie kaolino-

wego obrzęku łapkowego, na szczurze po doustnym zaaplikowaniu dawki 1—10 mg/kg, wykazuje wyraźne działanie przeciwzapalne.

Nowe związki wytwarza się sposobem według

wynalazku, analogicznym do znanych sposobów postępowania.

Korzystnie postępuje się tak, że utlenia się związek o wzorze 2, w którym R, Ph, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. W celu utleniania stosuje się między innymi tlenek srebrowy w alkaliach, na przykład w ługu sodowym, lub inne powszechnie znane utleniacze.

W otrzymanych związkach można w zakresie definicji produktu końcowego wprowadzać, przekształcać lub odszczepiać podstawniki.

I tak na przykład w otrzymanych związkach, które przy rodniku aromatycznym zawierają wolne grupy hydroksylova, można te grupy eteryfikować. Eteryfikacja ta zachodzi w znany sposób, np. na drodze reakcji z reaktywnym estrem alkoholu, korzystnie w obecności mocnej zasady.

W otrzymanych związkach, które przy rodniku aromatycznym zawierają grupy nitrowe, można te grupy redukować do grup aminowych, np. za pomocą żelaza i kwasu solnego.

Zależnie od warunków sposobu i substancji wyjściowej otrzymuje się solotwórcze produkty końcowe ewentualnie w postaci wolnej lub w postaci ich soli, które w zwykły sposób można przekształcać wzajemnie jedna w drugą lub w inne sole. Tak otrzymuje się kwaśne produkty końcowe, to znaczy takie, w którym znajduje się wolna grupa karboksylova, w postaci wolnej lub w postaci swej soli z zasadami. Otrzymane wolne związki kwaśne można w zwykły sposób na przykład na drodze reakcji z odpowiednimi środkami zasadowymi, przeprowadzić w sole z zasadami, zwłaszcza w farmakologicznie dopuszczalne sole z zasadami, na przykład w sole z organicznymi aminami, lub w sole z metalami. Jako sole metaliczne wchodzą w rachubę zwłaszcza sole metali lub ziem alkalicznych, takie jak sole sodowe, potasowe, magnezowe lub wapniowe. Z tych soli można uwolnić kwasy w znany sposób, na przykład na drodze reakcji z środkami kwaśnymi.

Sole mogą być również stosowane do oczyszczania nowych związków, na przykład za pomocą przeprowadzenia wolnych związków w ich sole, wyodrębnienie soli i ponowne przeprowadzenie soli w wolne związki. Ze względu na ścisłą zależność między nowymi związkami w postaci wolnej i w postaci ich soli w niniejszym opisie określenie wolny związek obejmuje również odpowiednie sole tego związku.

Zależnie od zastosowanych produktów wyjściowych, jak i drogi postępowania sposobem według wynalazku, oraz ilości asymetrycznych atomów węgla, można wytworzyć nowe związki w postaci enancjomerów, racematów lub mieszanin izomerów, np. mieszaniny racematów.

Otrzymane mieszaniny izomerów (racematów) można rozdzielić na podstawie różnic fizyczno-chemicznych ich składników w znany sposób na oba stereoisomeryczne (diastereomeryczne) czyste izomery (na przykład racematy), na przykład za pomocą chromatografii i/lub frakcjonowanej krystalizacji.

Otrzymane racematy można rozszczepić według znanych metod, na przykład przez krystalizację z

rozpuszczalnika optycznie czynnego, za pomocą mikro-organizmów, lub na drodze reakcji wolnego kwasu karboksylowego z optycznie czynną zasadą zdolną do tworzenia ze związkiem racemicznych soli i rozdzielenia w ten sposób otrzymanych soli, na przykład na podstawie ich różnych rozpuszczalności, na diastereomery, z których można uwolnić antypody na drodze działania odpowiednich środków. Szczególnie stosowną zasadą optycznie czynną jest na przykład D- lub L-cynchonina. Korzystnie jest wyodrębnić aktywniejszego z obu antypodów.

Wynalazek dotyczy również tych postaci postępowania, w których jako substrat stosuje się związek, otrzymany jako produkt pośredni na jakimkolwiek etapie procesu i przeprowadza brakujące etapy sposobu, albo przerywa się postępowanie na jakimkolwiek etapie, albo wytwarza się substancję wyjściową w warunkach reakcji, albo składnik reakcji wprowadza się ewentualnie w postaci jego soli.

I tak można nowe związki również otrzymać, utleniając związek hydroksymetylowy odpowiadający związkowi o wzorze 2, za pomocą odpowiedniego środka utleniającego. Powstają w tej reakcji pośrednie związki o wzorze 2, które następnie można, jak podano wyżej, utlenić dalej, na przykład można przeprowadzić grupę hydroksymetylową najpierw w formylową na przykład za pomocą subtelnie rozdrobnionego dwutlenku manganu, najlepiej w obojętnym dowolnym organicznym rozpuszczalniku, takim jak na przykład eter naftowy, chloroform, aceton lub eter i następnie, na przykład jak podano wyżej przeprowadzić w grupę karboksylową.

W sposobie według wynalazku celowo stosuje się takie substraty, które prowadzą do otrzymania wyżej omówionych grup produktów końcowych, zwłaszcza do otrzymania specjalnie korzystnych produktów końcowych.

Związki wyjściowe są albo znane, albo jeżeli są nowe, to mogą być otrzymane znanymi sposobami.

Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie na przykład w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają je w postaci wodnej lub ewentualnie w postaci ich soli, dopuszczalnych farmakologicznie soli metali alkalicznych, w mieszaninie na przykład z nadającym się do stosowania dojelitowego i pozajelitowego lub miejscowego, nośnikiem organicznym lub nieorganicznym, stałym lub ciekłym. W celu otrzymania takich preparatów stosuje się takie nośniki, które nie reagują z nowymi związkami, jak na przykład woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearylowy, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzytowe, guma, glikole propylenowe, wazelina lub inne znane nośniki leków.

Preparaty farmaceutyczne mogą być na przykład w postaci tabletek, drażetek-kapsulek, czopków, kremów, maści albo w postaci płynnej, jako roztwór, na przykład eliksir lub syrop, suspensja lub emulsja. W danym przypadku są one sterylizowane i/lub zawierają substancje pomocnicze, środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub umożliwujące, pośredniczące w rozpuszczaniu lub sole dla

zmiany ciśnienia osmotycznego albo substancje buforowe. Mogą także zawierać inne lecznicze cenne substancje. Preparaty farmaceutyczne sporządza się znanymi sposobami.

I tak na przykład tabletki, zawierająca 20 mg soli kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenylo]-propionowego wykazuje następujący skład:

substancja czynna	20,0 mg
skrobia pszeniczna	45,0 mg
laktoza	60,0 mg
koloidalny kwas krzemowy	5,0 mg
talk	9,0 mg
stearynian magnezu	1,0 mg

razem 140,0 mg

Tabletki sporządza się np. w następujący sposób: substancję czynną miesza się z częścią skrobi pszenicznej, laktozą i koloidalnym kwasem krzemowym i mieszaninę przeciera przez sito. Drugą część skrobi pszenicznej miesza się z pięciokrotną ilością wody, na łaźni wodnej sporządzając kłajster, a sproszkowaną mieszaninę zagniata z kłajstrem aż do otrzymania słabo plastycznej masy. Masę tę przetłacza się przez sito o 3 mm wielkości oczek, suszy, a suchy granulaty przeciera się przez sito. Następnie dodaje się pozostałą ilość skrobi pszenicznej, talk i stearynian magnezu a z otrzymanej mieszaniny wytłacza się tabletki o ciężarze 140 mg.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku. W przykładach temperaturę wyrażono w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do roztworu 7,1 g aldehydu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenylo]-propionowego w 70 ml etanolu dodaje się roztworu 17 g azotanu srebra w 35 ml wody i następnie mieszając zadaje kroplami roztworu 10 g wodorotlenku sodu w 25 ml wody, przy czym zapobiega się wzrostowi temperatury powyżej 45° przez odpowiednie chłodzenie. Miesza jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, odsącza przez celit, przepłukuje etanolem i odparowuje przesącz do objętości 70 ml. Wodny roztwór alkaliczny ekstrahuje się eterem, po tym zakwasza 2n roztworem kwasu solnego i wytrącony kwas rozpuszcza w chlorku metylenu. Pozostałość z wysuszonego siarczanem magnezu i odparowanego roztworu chlorku metylenu przekryształizowuje się z eteru, otrzymując kwas α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenylo]-propionowy jako bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 106–108°.

Stosowany w tym przykładzie jako substancja wyjściowa aldehyd α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenylo]-propionowy można otrzymać w następujący sposób:

Do roztworu 38 g eteru etylowego kwasu chlorooctowego i 19,4 g p-/1-cykloheksenylo/-acetofenonu w 200 ml absolutnego toluenu, mieszając wkrapla się w temperaturze 0–5°, w ciągu 45 minut, roztwór etanolanu sodu w etanolu (7,2 g sodu rozpuszczonego w 200 ml etanolu). Po mieszanii w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, odparowuje większą część etanolu pod obniżonym ciśnieniem w wyparce rotacyjnej, rozciefcza mieszaninę reakcyjną toluenem i wytrząsa lodową wodę. Warstwa toluenowa wysuszona siarczanem sodu i odparowana pod obniżonym ciśnieniem daje

brunatny olej, który frakcjonuje się pod wysoką próżnią, otrzymując ester etylowy kwasu β -metylo- α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenylo]-glicydowego jako jasno żółty olej o temperaturze wrzenia 150–155° (0,15 mm Hg).

9,6 g tego estru rozpuszcza się w 40 ml etanolu i zadaje roztworem 0,78 g sodu w 60 ml etanolu, następnie dodaje jeszcze 0,72 ml wody i pozostawia w ciągu 20 godzin w temperaturze pokojowej. Wytrąconą sól sodową odsąca się, rozpuszcza w 400 ml wody, a roztwór doprowadza do wartości za pomocą 2n kwasu solnego, po czym gotuje w ciągu 6 godzin w atmosferze azotu pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu i ekstrakcji z lorioformem, ekstrakt suszy się Na_2SO_4 , odparowuje i frakcjonuje oleistą pozostałość w wysokiej próżni. W ten sposób otrzymuje się aldehyd α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenylo]-propionowy o temperaturze wrzenia 178–190° (0,14 mm Hg).

Przykład II. Gorący roztwór 50 g kwasu α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenylo]-propionowego w 1850 ml etanolu zadaje się gorącym roztworem 63,9 g cynchonidyny w 1850 ml etanolu. Pozwala powoli ostygnąć i odsąca po 16 godzinach wytrącone kryształy soli cynchonidyny wzbogaconego w kwas α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenylo]-propionowy. Po powtórnej frakcjonowanej krystalizacji, według zwykłego schematu trójkąta, otrzymuje się czystą sól cynchonidyny prawoskrętnej.

Przy czym kryształy każdorazowo krystalizowane się z 4% roztworem etanolu, podczas gdy ług macierzysty, który zawiera przeważnie sól cynchonidyny lewoskrętnego kwasu doprowadza do krystalizacji przez odparowanie do 2/3 jego objętości. Frakcje średnie rozdziela się każdorazowo przez rozpuszczenie na gorąco i powolne oziębienie.

Czystą sól cynchonidyny prawoskrętnego kwasu zanurza się w eterze i wstrząsa z 2n roztworem kwasu solnego aż do sklarowania obu. Warstwę eterową płucze się jeszcze wodą, suszy siarczanem sodu i odparowuje. Otrzymuje się w ten sposób kwas α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 101–102°, $[\alpha]_D^{25} = +53^\circ$ (etanol, $c=1$).

W analogiczny sposób można otrzymać prawoskrętny kwas przy pomocy α -fenyloetyloaminy zamiast cynchonidyny.

Frakcje, które zawierają praktycznie czystą sól cynchonidyny lewoskrętnego kwasu, zawiera się w eterze i wytrząsa z 2n kwasem solnym aż do sklarowania obu faz. Warstwę eterową płucze się jeszcze wodą, suszy siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość w gorącym etanolu zadaje obliczoną ilością α -fenyloetyloaminy i otrzymaną w ten sposób sól krystalizuje przez frakcjonowanie. Z czystych frakcji można izolować kwas α -[p-/1-cykloheksenylo/-fenylo]-propionowy, temperatura topnienia 101–102°, $[\alpha]_D^{25} = -53^\circ$.

Przez ogrzewanie 1% roztworu antypodu w 2n roztworze wodorotlenku sodu w ciągu 16 godzin w temperaturze 100° otrzymuje się częściową racemizację. W ten sposób spada skręcalność optyczna α -antypodu z -53° na -24° .

Przykład III. Do roztworu 13,4 g aldehydu

α -[p-/1-cyklopentenylo/-fenylo]-propionowego w 140 ml etanolu wprowadza się roztwór 34 g azotanu srebrowego w 70 ml wody, a następnie wkrapla, mieszając, roztwór 20 g wodorotlenku sodowego w 50 ml wody, przy czym podczas dodawania utrzymuje się temperaturę poniżej 40°. Następnie miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, sączy przez ziemię okrzemkową (celit), płucze etanolem i przesącza odparowuje do objętości 70 ml. Wodny alkaliczny roztwór ekstrahuje się eterem, zakwasza 2n kwasem solnym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Fazę w chlorku metylenu przemycia się do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje, a pozostałość krystalizuje z eteru naftowego, otrzymując kwas α -[p-/1-cykloheptenylo/-fenylo]-propionowy o wzorze 4 o temperaturze topnienia 137–140°.

Stosowany jako związek wyjściowy aldehyd α -[p-/1-cyklopentenylo/-fenylo]-propionowy można otrzymać w sposób następujący.

Do energicznie mieszanej zawiesiny 7,3 g opiłków magnezu, przemytych chloroformem i aktywowanych jodem, w 150 ml absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się w temperaturze 60° roztwór 48,6 g 2-/p-bromofenylo/-2-metylo-1,3-dioksolanu w 100 ml czterowodorofuranu. Wkraplanie reguluje się tak, aby po rozpoczęciu reakcji temperatura nie przekroczyła 60°. Na zakończenie ogrzewa się jeszcze w ciągu 30 minut w temperaturze 60°, chłodzi następnie do temperatury 20° i mieszając wkrapla 21,6 g cyklopentanonu. Następnie mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 50–60°, odparowuje, a pozostałość zadaje lodem i 200 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku amonowego. Ekstrahuje się eterem, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z eteru-eteru naftowego, otrzymując 2-[p-/1'-hydroksycyklopentenylo/-fenylo]-2-metylo-1,3-dioksolan o temperaturze topnienia 90–91°.

Roztwór 15 g tego związku w 80 ml lodowatego kwasu octowego i 30 ml kwasu solnego ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 100°. Po ochłodzeniu rozcieńcza się 200 ml wody i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemycia się 2n roztworem kwaśnego węgla sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Z pozostałości po przekrystalizowaniu z eteru-eteru naftowego otrzymuje się p-/1-cyklopentenylo/-acetofenon o temperaturze topnienia 100–102°.

Do roztworu 76 g estru etylowego kwasu chlorooctowego i 36,0 g p-/1-cyklopentenylo/-acetofenonu w 400 ml absolutnego toluenu wkrapla się, mieszając, w temperaturze 0° roztwór 14,4 g sodu w 400 ml absolutnego etanolu, w ciągu około 1 godziny. Następnie miesza się w ciągu 20 godzin w temperaturze pokojowej, po czym usuwa zasadniczą ilość etanolu pod obniżonym ciśnieniem i ekstrahuje wodą z lodem. Warstwę toluenową suszy się nad siarczanem sodowym, odparowuje pod obniżonym ciśnieniem do sucha i suszy w wysokiej próżni.

18,4 g tak otrzymanego surowego estru etylowego kwasu β -metylo- β -[p-/1-cyklopentenylo/-fenylo]-glicydowego traktuje się roztworem 1,56 g sodu w 80 ml absolutnego etanolu. Po dodaniu 1,42 ml wody pozostawia się w ciągu 1 dnia w temperatu-

rze pokojowej i odsacza sól sodową. Sól sodową rozpuszcza się w 800 ml wody, nastawia wartość pH na 3 za pomocą stężonego kwasu solnego i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez noc w atmosferze azotu. Mieszaninę ekstrahuje się chlorkiem metylenu, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymany jako pozostałość po odparowaniu surowy aldehyd α -[p-/1-cyklopentenyl-/fenyl]-propionowy stosuje się bezpośrednio dalej bez oczyszczania.

Przykład IV. W analogiczny sposób jak w przykładach I i II otrzymuje się następujące związki:

kwas α -[p-/1-cyklopentenyl-/fenyl]-propionowy o temperaturze topnienia 137—140°,

kwas α -[p-/1-cykloheksenyl-/fenyl]-octowy o temperaturze topnienia 118—120°,

kwas α -[p-/1-cykloheksenyl-/fenyl]- α -metylo-butanokarboksylowy o temperaturze topnienia 80—82°,

kwas α -[p-/1-cykloheksenyl-/fenyl]- α -metylo-pent-4-enowy o temperaturze topnienia 92—98°,

kwas α -[3-chloro-4-/1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy o temperaturze topnienia 97—99°,

kwas α -[3-metylo-4-/1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy o temperaturze topnienia 96—98°,

kwas α -[3-metoksy-4-/1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy o temperaturze topnienia 128—131°.

kwas α -[p-/6-keto-1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy o temperaturze topnienia 111—112°,

kwas α -[p-/1-cykloheksenyl-/fenyl]-masłowy o temperaturze topnienia 101—103°,

kwas α -[p-/6-metylo-1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy,

kwas α -[p-/2-metylo-1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy,

kwas α -[p-/4-metylo-1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy o temperaturze topnienia 100—104°,

kwas α -[p-/4-metoksy-1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy,

kwas p-/3-keto-1-cykloheksenyl-/fenylooctowy o temperaturze topnienia 125°,

kwas α -[p-/3-keto-1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy o temperaturze topnienia 127°,

kwas α -[p-/3-hydroksy-1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy o temperaturze topnienia 142°,

kwas p-/3-hydroksy-1-cykloheksenyl-/fenylooctowy o temperaturze topnienia 148°,

kwas p-/2-metylo-3-keto-1-cykloheksenyl-/fenylooctowy o temperaturze topnienia 126°,

kwas p-/4-metylo-3-keto-1-cykloheksenyl-/fenylooctowy o temperaturze topnienia 134°,

5 kwas α -[p-/2-metylo-3-keto-1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy o temperaturze topnienia 124—125°,

kwas α -[p-/2-etylo-3-keto-1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy o temperaturze topnienia 120°,

10 kwas α -[p-/6-metylo-3-keto-1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy.

kwas α -[p-/2-oktylo-3-keto-1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy o temperaturze topnienia 54—57°,

15 kwas α -[p-/1-cykloheksenyl-/fenyl]-izomasłowy o temperaturze topnienia 142—144°,

kwas α -[p-/1-cykloooktenyl-/fenyl]-propionowy o temperaturze wrzenia 190—195° pod ciśnieniem 0,1 mm Hg, sól sodowa o temperaturze topnienia 135—140°.

Zastrzeżenia patentowe

25 1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylołuszczowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik 1-cykloalkenylowy, Ph oznacza rodnik o- lub p-fenilenowy, a każdy z symboli R₁ i R₂ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenylowy, alkinyłowy, aralkilowy lub aralkenylowy, albo R₁ i R₂ razem tworzą rodnik alkilidenowy, oraz ich soli, **znamienny tym**, że utlenia się związek o wzorze 2, w którym R, Ph, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, i ewentualnie otrzymane mieszaniny izomerów (mieszaniny racemiczne) rozszczepia się na czyste racematy, i/lub otrzymane racematy rozdziela się na enancjomery, i/lub otrzymane wolne związki przekształca się w ich sole, lub otrzymane sole przekształca się w wolne związki.

30 2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że aldehyd α -[p-/1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy poddaje się reakcji z azotanem srebra, otrzymując kwas α -[p-/1-cykloheksenyl-/fenyl]-propionowy.

45 3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że aldehyd α -[p-/1-cyklopentenyl-/fenyl]-propionowy poddaje się reakcji z azotanem srebra, otrzymując kwas α -[p-/1-cyklopentenyl-/fenyl]-propionowy.

