

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68 310

Patent dodatkowy
do patentu _____

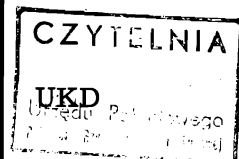
Zgłoszono: 29.I.1969 (P. 131 444)

Pierwszeństwo: 30.I.1968 Japonia

Opublikowano: 20.IX.1973

Kl. 12o,16

MKP C07c 103/30



Współtwórcy wynalazku: Yasushi Nakamura, Michio Kimura, Yoshio Suzuki, Noritaka Hamma, Toshitsugu Fukumaru, Shunji Aono, Hidaki Fukushima, Katsuyuki Toki, Hiroshi Nakatani

Właściciel patentu: Sumitomo Chemical Company, Ltd., Osaka (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych amidowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych amidowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza nasycony lub nienasycony rodnik alifatyczny o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 15—25 atomów węgla, ewentualnie podstawiony grupą wodorotlenową, otrzymany z surowców naturalnych lub syntetycznych, a R_1 , R_2 , R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe, przy czym równocześnie nie oznaczają one atomów wodoru. Związki te mają właściwość obniżania poziomu cholesterolu we krwi i zapobiegania miażdżycy naczyń krwionośnych, toteż stanowią składniki czynne wielu preparatów leczniczych i mogą być dodawane do pokarmów. Badania przeprowadzane w ciągu kilku lat wykazały, że związki te nie mają niepożądanego toksycznego działania ostrego lub przewlekłego.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku podaje się pacjentom w ilości 0,1—10,0 g dziennie, w postaci czystego związku lub jako mieszaniny z nośnikami, przy czym korzystnie stosuje się je w postaci kapsułek, tabletek, proszków itp.

Na rysunku przedstawiono krzywe absorpcji w podczerwieni kilku związków amidowych otrzymanych sposobem według wynalazku, a mianowicie fig. 1 przedstawia krzywą dla związku o wzorze 2, otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie II, fig. 2 — krzywą dla związku o wzorze 3, otrzymanego w sposób opisany w przykła-

2

dzie XIV, fig. 3 — krzywą dla związku o wzorze 4, otrzymanego w sposób podany w przykładzie XV i fig. 4 — krzywą dla związku o wzorze 5, którego sposób wytwarzania opisano w przykładzie III.

Do wytwarzania związków o wzorze 1 zgodnie z wynalazkiem stosuje się następujące nasycone kwasy tłuszczowe lub ich zdolne do reakcji pochodne: kwas palmitynowy, kwas stearynowy, izostearynowy, arachidowy, behenowy, lignocerynowy, pentakozanowy, heksakozanowy, a także nienasycone kwasy tłuszczowe, takie jak kwas oleopalmitynowy, zoomarynowy, olejowy, petrozelinowy, elaidynowy, wakcenyowy, gadoleinowy, erukowy, brasydynowy, zelacholeinowy, linolowy, linoelaidynowy, rycynowy, oleostearynowy, linolenowy, parinarzynowy, eikozatetraenowy, arachidonowy, eikozapentaenowy oraz dokozapentaenowy. Kwasy te mogą być stosowane oddzielnie lub w mieszaninie.

Mogą być również stosowane kwasy tłuszczowe, zwłaszcza ciekłe, otrzymane z naturalnych olejów, ich pochodne reaktywne, a także glicerydy tychże kwasów. Korzystnie stosuje się kwasy tłuszczowe otrzymane z następujących olejów naturalnych: konopnego, lnianego, perilla, oiticica, kaya, z orzechów włoskich, mاکowego, krokoszowego, z nasion arbuza, sojowego, słonecznikowego, ryżowego, kaoliang, sezamowego, kukurydzianego, rzepakowego, bawelnianego, oliwnego, z indyjskich orzechów cashew, oleju tsubaki, ergotowego, rycynowego, arachidowego, palmowego, z ziarn palmowych, kokosowego,

łoju wołowego, smalcu wieprzowego, oleju kostnego, łożu końskiego, oleju z grochodrzewia, chryzalinowego, tranu rekiniego, oleju z mątwy, oleju sardynkowego, makrelowego, oleju z jaszczurek, oleju śledziowego, ostrolinowego, tranu z dorsza, oleju z szarej barweny, tuńczyka, olei menuke i menhaden, oleju węgorzowego, tranu z płaszczy, tranu wielorybiego, oleju wątrobowego i oleju odpadkowego. Jako reaktywne pochodne kwasów tłuszczowych w sposobie według wynalazku stosuje się halogenki, niższe estry alkilowe i mieszaniny bezwodników kwasów tłuszczowych z estrami kwasu chloromrówkowego.

Aminy stosowane w sposobie według wynalazku to benzylobenzyloamina, w której przynajmniej jedna z grup fenyłowych jest podstawiona niższym rodnikiem alkilowym, takim jak metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, III. rz.-butyl, niższą grupą alkoksylową taką jak metoksylowa, etoksylowa, n-propoksylowa, izopropoksylowa, n-butoksylowa, izobutoksylowa i III. rz.-butoksylowa, atomem chlorowca, takim jak atom fluoru, chloru, bromu lub jodu. Podstawione aminy mogą być stosowane pojedynczo lub w mieszaninie. Te związki aminowe można otrzymać sposobem opisanym na przykład w „Organic Synthesis” Tom II, str. 318 lub 503, albo w „Journal of American Chemical Society” Tom 68, str. 1866 (1946). Te związki aminowe można rozdzielać na ich izomery optyczne sposobem opisanym na przykład w „Journal für Praktische Chemie” Tom 101, str. 296 (1921). Otrzymane aminy optycznie czynne mogą być stosowane do wytwarzania pochodnych amidowych sposobem według wynalazku.

Związki amidowe o wzorze 1 wytwarza się według wynalazku w ten sposób, że kwasy tłuszczowe o wzorze 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo ich pochodne o wzorze 7, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a A oznacza grupę wodorotlenową, niższy rodnik alkilowy lub atom chlorowca, albo bezwodniki kwasów o wzorze 8, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, a B oznacza niższą grupę alkoksylową lub też reaktywne pochodne albo glicerydy tych kwasów, poddaje się reakcji z pochodną benzylobenzyloaminy o ogólnym wzorze 9, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane wyżej.

Sposoby przeprowadzenia tej reakcji opisano poniżej.

Pierwszy z nich polega na zastosowaniu dwupodstawionego karbodwuimidu jako czynnika odwadniającego w reakcji kondensacji kwasu i aminy. Jako dwupodstawione karbodwuimidy stosuje się takie związki, jak dwuizopropylókarbodwuimid, dwucykloheksylokarbodwuimid, dwufenylokarbodwuimid i tym podobne. Najczęściej stosuje się dwucykloheksylokarbodwuimid. Według tej metody rozpuszcza się oddzielnie w obojętnym rozpuszczalniku kwas tłuszczowy, aminę i dwupodstawiony karbodwuimid. Następnie miesza się wszystkie trzy substraty w temperaturze pokojowej lub niższej od pokojowej, po czym tak otrzymaną mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej na kilka do kilkudziesięciu godzin, aż do zakończenia reakcji. W powyższej reakcji dwupodsta-

wiony karbodwuimid przechodzi w dwupodstawiony mocznik, który może być uzyskany i przetworzony z powrotem na dwupodstawiony karbodwuimid oraz ponownie użyty. Sposób ten więc jest ekonomiczny.

Drugim sposobem jest sposób odwodnienia termicznego, polegający na kondensacji mieszaniny kwasu tłuszczowego z równomolową lub większą ilością aminy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperaturze 100—300°C w czasie od kilku do kilkudziesięciu godzin. Jeżeli zachodzi potrzeba, można stosować kwaśny katalizator, taki jak kwas borowy, który w pewnych przypadkach umożliwia skrócenie czasu trwania reakcji.

Innym sposobem jest sposób odwodnienia katalitycznego, polegający na rozpuszczeniu kwasu tłuszczowego i aminy w odpowiednim rozpuszczalniku i dodaniu tego roztworu do związku odwadniającego, takiego jak kwas siarkowy, kwas p-hydroksybenzenosulfonowy, kwas p-toluenosulfonowy, chlorek kwasu p-toluenosulfonowego lub do anionowego albo kationowego wymieniaacza jonowego, takiego jak IRA-400, IR-50, IR-120, Amberlyst 15, 21, 26 lub 27. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie i przy użyciu separatora wody usuwa powstającą wodę, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość oczyszcza. Otrzymuje się produkt z wysoką wydajnością. Pochodną amidową można również otrzymać przez proste ogrzewanie mieszaniny kwasu, aminy i środka odwadniającego w środowisku trzeciorzędowej aminy organicznej, takiej jak pirydyna, pikolina lub lutydyna.

Czwarta metoda polega na stosowaniu halogenku kwasu tłuszczowego. przy czym możliwe jest stosowanie zarówno chlorków jak i bromków i jodków kwasów tłuszczowych. Największe znaczenie praktyczne ma stosowanie chlorków kwasów tłuszczowych, które otrzymuje się w prosty sposób. Reakcję przeprowadza się przez rozpuszczenie lub rozproszenie pochodnej benzyloaminowej i alkalicznego czynnika kondensującego w odpowiednim rozpuszczalniku i przez powolne wkraplanie do tego roztworu lub zawiesiny odpowiedniego halogenku kwasu tłuszczowego.

Dalszy sposób polega na zmieszaniu glicerydu lub niższego estru alkilowego kwasu tłuszczowego z wspomnianą wyżej pochodną benzylobenzyloaminy w stosunku molowym od 1:1 do 1:10 i na ogrzewaniu mieszaniny w podwyższonej temperaturze. Reakcję można prowadzić w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego. Czas trwania reakcji wynosi zazwyczaj 20—200 godzin, jeżeli reakcję prowadzi się w temperaturze poniżej temperatury wrzenia aminy. W celu skrócenia czasu trwania reakcji, można ją prowadzić w autoklawie w temperaturze wyższej od temperatury wrzenia aminy albo prowadzić reakcję pod ciśnieniem atmosferycznym, usuwając z układu alkohol, taki jak metylowy, etylowy lub propylowy. Odmianą tego sposobu jest dodawanie do mieszaniny reakcyjnej zasadowego katalizatora, bądź dodawanie alkoholowego lub wodnego roztworu katalizatora do substratów. Zastosowanie katalizatora znacznie skraca czas trwania reakcji.

Innym jeszcze sposobem jest poddawanie reakcji

w niskiej temperaturze wspomnianej wyżej przedstawionej pochodnej benzylobenzyloaminowej z mieszanym bezwodnikiem kwasowym estru chloromrówkowego z kwasem tłuszczowym.

Poza sposobami wymienionymi wyżej można w sposób według wynalazku korzystać z innych, znanych sposobów syntezy amidów.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że wszystkie amidy otrzymane sposobem według wynalazku posiadają wysoką aktywność biologiczną. Badania dokonane na myszach, szczurach i królikach wykazały, że związki te znacznie obniżają poziom cholesterolu we krwi i wątrobie tych zwierząt, zapobiegając w znacznym stopniu wytwarzaniu się złożeń na ścianach naczyń krwionośnych i mimo długich okresów stosowania nie wykazują żadnych właściwości toksycznych.

Sposoby te znajdują zastosowanie w przypadku użycia amin optycznie czynnych.

Przykładami środków żywności, do których możliwe jest dodawanie pochodnych amidowych otrzymywanych sposobem według wynalazku są produkty mleczne, takie jak masło, margaryna, sery, śmietanka, lody, mleko odtłuszczone, mleko w proszku i mleko pełne, oleje jadalne, takie jak olej do smażenia, olej sałatkowy, olej do majonezu, tłuszcze zwierzęce, takie jak smalec wieprzowy, produkty mączne, takie jak mąka pszenna, kasza manna, chleb, bułki, suchary i biszkopty, słodycze, takie jak czekolada, guma do żucia i cukierki, produkty mięsne takie jak szynka i kielbasy, a także inne środki żywnościowe.

Dawki pochodnych amidowych dodawane do środków żywności, mogą wahać się w szerokich granicach, ze względu na niską toksyczność tych pochodnych z jednej strony, z drugiej zaś strony ilość stosowanego związku zależy od ilości i częstotliwości spożywanego środka żywności. Na przykład śmietanka stosowana w małych ilościach może zawierać więcej związku, natomiast mąka, której stosuje się dużo powinna zawierać mniej pochodnej amidowej.

Przy mieszaniu środków żywności z pochodnymi amidowymi można stosować dodatek powszechnie używanych środków pomocniczych takich jak emulgatory dla żywności, na przykład lecytyna, sorbitan, estry sacharozy, monoglicerydy kwasów tłuszczowych, a także takie antyutleniacze do żywności jak PHT, BHA, tokoferole, galusan propylu, NDGA, niezależnie od koniecznych dodatków do żywności jak barwniki, substancje aromatyzujące, przyprawy itp.

Sposób mieszania pochodnych amidowych z margaryną jest następujący: tłuszcz stały, taki jak łój wołowy, smalec lub utwardzony olej, miesza się w mieszalniku z ciekłym olejem na przykład sojowym, arachidowym, bawełnianym czy szafranowym w stosunku wymaganym dla otrzymania odpowiedniej temperatury topnienia. Tak otrzymaną mieszaninę miesza się następnie z odpowiednią ilością pochodnej amidowej, po czym dodaje się dalsze składniki margaryny, takie jak pigment, wodny roztwór chlorku sodu, emulgator, antyutleniacz i inne dodatki. Otrzymaną mieszaninę miesza się energicznie w urządzeniu do emulgowania w

temperaturze nieco powyżej temperatury jej topnienia, po czym ochładza się szybko, mieszając i otrzymuje wzbogaconą margarynę.

Mieszanie związków amidowych z olejami jadalnymi odbywa się w mieszalniku w temperaturze pokojowej lub nieco wyższej od pokojowej, ponieważ związki amidowe bardzo dobrze rozpuszczają się w olejach.

W przypadku mieszania pochodnych amidowych z mąką pszenną lub innymi sypkimi środkami żywności, miesza się po prostu mąkę z omawianym związkiem w mieszalniku lub młynie ciernym, bądź dodaje się do mąki w postaci roztworu w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak alkohol etylowy lub olej roślinny.

Wzbogacany chleb, sucharki, biszkopty i inne pieczywo przygotowuje się z już spreparowanej mąki i poddaje normalnemu procesowi wytwarzania.

Jeżeli pochodna amidowa ma być zmieszana z mieloną pszenicą lub innym zbożem, odpowiednią ilość produktu pokrywa się powierzchniuowo tą pochodną i miesza z produktem nietraktowanym. W inny sposób zaprawia się produkt, zagniatając pochodne amidowe z mąką pszenną, octanem celulozy lub gumą arabską i granulując ciasto na ziarno o odpowiedniej wielkości. Ziarno to miesza się następnie z produktem nietraktowanym.

Omówione wyżej środki żywności, wzbogacone dodatkiem związku amidowego, wytworzonego sposobem według wynalazku, nie tylko nie zmieniają swego oryginalnego smaku, ale zyskują na nim i dlatego związki amidowe mogą służyć również jako środki wzmagające apetyt.

Związki amidowe, wytworzone sposobem według wynalazku, posiadają wysoką temperaturę rozkładu i nie ulegają zmianom w trakcie smażenia w normalnie stosowanych temperaturach. Związki te są również trwałe na alkalia i kwasy i nie hydrolizują z wydzieleniem wolnych amin.

Toksyczność i działanie biologiczne związków amidowych, wytworzonych sposobem według wynalazku, zbadano na zwierzętach doświadczalnych, podając grupom po 10 myszy pokarm o wysokiej zawartości cholesterolu. W tym samym czasie podaje się w mieszaniu z takim samym pokarmem dawki po 0,05% każdego z omawianych związków amidowych. Po 10 dniach podawania pokarmu mierzy się poziom cholesterolu w serum krwi i wątrobach myszy. Stwierdza się, że podawanie związku amidowego obniża poziom cholesterolu w serum krwi i wątrobie. W tablicy 1 są przedstawione przypadki typowe, wybrane z wielu zbadanych przypadków.

Sposób według wynalazku jest wyjaśniony w następujących przykładach.

Przykład I Do roztworu 4 g α -(p-metoksyfenylo)- β -fenyloetyloaminy i 2,7 g trójetiloaminy w 100 ml bezwodnego eteru, wkrapla się w czasie 90 minut przy stałym mieszaniu, w temperaturze 20°C, roztwór 5,8 g chlorku kwasu linolowego w 20 ml bezwodnego eteru. Po wkropleniu miesza się roztwór w ciągu 2 godzin, po czym pozostawia na okres 12 godzin w temperaturze pokojowej,

Tablica 1

Związek	zawartość cholesterolu w serum krwi w mg %	zawartość cholesterolu w wątrobie w mg/100 g
pokarm bez dodatku związku amidowego.	394	2840
Kwas linolowy	361	3225
Wzór 10	208	629
Wzór 11	224	444
Wzór 12	230	500
Wzór 13	200	423
Wzór 14	255	731
Wzór 15	231	509
Wzór 16	218	475
Wzór 17	259	763
Wzór 18	213	531
Wzór 19	221	507

a następnie ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po zakończeniu reakcji, roztwór eterowy przemywa się kolejno 5% roztworem wodnym kwasu chlorowodorowego, wodą, 5% wodnym roztworem węgla sodu i na koniec wodą. Roztwór suszy się bezwodnym siarczanem sodu, oddestylowuje eter i otrzymuje 8 g amidu kwasu N-(α -p-metoksyfenilo(- β -fenyloetylo)-linolowego w postaci bezbarwnej pasty.

Analiza elementarna wykazała w tym produkcie zawartość 81,05% węgla wobec zawartości wyliczonej wynoszącej 80,92%, zawartość wodoru wynoszącą 10,05% wobec zawartości wyliczonej — 9,69% i zawartość azotu 3,06% wobec zawartości wyliczonej — 2,86%.

Przykład II. Do roztworu 10 g α -(p-chlorofenilo)- β -fenyloetyloaminy i 4,6 g trójetiloaminy w 150 ml bezwodnego eteru wkrapla się w czasie 90 min. przy stałym mieszaniu i w temperaturze 20°C roztwór 13,5 g kwasu linolowego w 20 ml bezwodnego eteru. Postępując dalej jak w przykładzie I, otrzymuje się 19 g amidu kwasu N-(α -p-chlorofenilo(- β -fenyloetylo)-linolowego w postaci bezbarwnej półpłynnej pasty.

Analiza elementarna wykazała w produkcie zawartość 77,91% C, 8,88% H, 2,66% N i 6,92% Cl, podczas gdy wzorowi tego związku odpowiada skład: 77,78% C, 8,98% H, 2,83% N i 7,18% Cl.

Przykład III. Do roztworu 4 g α -(p-tolilo)- β -fenyloetyloaminy i 2,9 g trójetiloaminy w 100 ml bezwodnego eteru wkrapla się mieszając w ciągu 2 godzin w temperaturze 20°C 6,3 g chlorku kwasu linolowego, rozpuszczonego w 20 ml bezwodnego eteru.

Postępując dalej jak w przykładzie I, otrzymuje się 7,3 g amidu kwasu N-(α -p-tolilo(- β -fenyloetylo)-linolowego w postaci bezbarwnej półpłynnej pasty.

Analiza elementarna produktu wykazuje zawartość 84,34% C, 10,10% H i 3,23% N, podczas gdy

z wyliczenia wynika skład: 83,65% C, 10,01% H i 2,96% N.

Przykład IV. Do mieszaniny 1,1 g trójetiloaminy, 50 ml eteru i 4 g α -fenylo- β -(p-metoksyfenylo)-etyloaminy wkrapla się w czasie 1 godziny w temperaturze pokojowej 3,3 g chlorku kwasu linolowego, miesza się w ciągu 2 godzin, pozostawia na przeciąg 12 godzin w spokoju, a następnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w czasie 1 godziny. Następnie mieszaninę ekstrahuje się eterem, ekstrakt eterowy przemywa kolejno 5% wodnym roztworem kwasu chlorowodorowego, 5% wodnym roztworem wodorotlenku sodu i wodą, po czym suszy. Po oddestylowaniu eteru otrzymuje się amid kwasu N-(α -fenylo- β -(p-metoksyfenylo)-etylo)-linolowego w postaci białej półpłynnej pasty.

Analiza elementarna produktu wykazuje zawartość 81,32% C, 9,90% H i 2,27% N wobec zawartości wyliczonej wynoszącej: 80,93% C, 9,67% H i 2,86% N.

Przykład V. Mieszaninę 4 g α -(p-tolilo)- β -fenyloetyloaminy i 5,3 g kwasu linolowego ogrzewa się w temperaturze 180°C w czasie 72 godzin, odprowadzając jednocześnie powstającą wodę. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w eterze, roztwór eterowy przemywa kolejno zasadą, kwasem i wodą, a po wysuszeniu i zateżeniu otrzymuje się 7,1 g żadanego związku, identycznego ze związkiem otrzymywanym w przykładzie III.

Analiza elementarna produktu wykazała zawartość 83,99% C, 10,09% H i 3,20% N.

Przykład VI. Mieszaninę 4,7 g α -(p-etylofenylo)- β -fenyloetyloaminy i 5,8 g oleju saflorowego ogrzewa się przy stałym mieszaniu w czasie 70 godzin w temperaturze 180°C. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę reakcyjną poddaje się operacjom opisanym w przykładzie V i otrzymuje się 6,9 g żadanego produktu w postaci półpłynnej pasty.

Przykład VII. Mieszaninę 7 g α -(p-bromofenilo)- β -(p,m-dwuchlorofenilo)-etyloaminy i 5,8 g estru metylowego oleju oliwnego ogrzewa się w temperaturze 190°C w czasie 80 godzin przy stałym mieszaniu. Jednocześnie z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się powstający alkohol metylowy. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę reakcyjną poddaje się normalnie stosowanym operacjom i otrzymuje 7,6 g żadanego produktu w postaci półpłynnej pasty.

Przykład VIII. Mieszaninę 2,3 g α -fenylo- β -(2,5-ksylilo)-etyloaminy, 2,8 g kwasu izostearynowego i 0,2 g kwasu p-toluenosulfonowego w 100 ml ksylenu ogrzewa się w temperaturze wrzenia w czasie 12 godzin w urządzeniu zaopatrzonym w oddzielną wodę. Mieszaninę reakcyjną poddaje się normalnie stosowanym operacjom i otrzymuje 4,5 g białego produktu o konsystencji półstałej.

Analiza elementarna produktu wykazała zawartość 83,22% C, 10,91% H i 2,70% N, podczas gdy skład wyliczony z wzoru jest: 83,63% C, 10,86% H i 2,85% N.

Przykład XLI. Mieszaninę zawierającą 70—80% oleju sojowego, 10—20% utwardzonego oleju, 1—5% d(—) amidu kwasu N-(α -p-metylobenzylol)-benzylolinolowego, 1% sorbitanu, około 10% wodnego roztworu chlorku sodu, antyutleniacz BHT, środek zapachowy i barwnik miesza się energicznie w urządzeniu do emulgowania w temperaturze 50°C. Mieszaninę reakcyjną ochładza się szybko w urza-

rodniki alkilowe lub alkoksylowe, przy czym równocześnie nie oznaczają one atomów wodoru, **znamienny tym**, że kwas lub pochodną kwasu o wzorze 7, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a A oznacza grupę wodorotlenową, niższą grupę alko-

ksylową lub atom chlorowca, albo bezwodnik kwasu o wzorze 8, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a B oznacza niższą grupę alkoksylową, poddaje się reakcji z aminą o wzorze 9, w którym R₁, R₂, R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie.

Tablica 2
Analiza elementarna

Przykład	Wzór otrzymanego związku	Temperatura topnienia, postać fizyczna, współczynnik refrakcji	Zawartość węgla w %		Zawartość wodoru w %		Zawartość azotu w %		Zawartość chlorowca w %	
			wyliczona	stwierdzona	wyliczona	stwierdzona	wyliczona	stwierdzona	wyliczona	stwierdzona
XII	wzór 20	półstały	83,70	83,48	10,14	10,18	2,87	3,07	7,17	6,84
XIII	wzór 21	półstały	77,76	78,33	8,99	8,81	2,83	2,20		
XIV	wzór 3	79—81°C	81,05	81,22	9,82	9,98	2,78	2,76		
XV	wzór 4	83—84,5°C	83,72	84,10	10,13	10,10	2,87	2,32		
XVI	wzór 22	81—83°C	83,67	83,32	10,00	9,88	2,96	2,67		
XVII	wzór 23	półstały	83,65	83,94	10,01	10,11	2,96	3,03		
XVIII	wzór 24	półstały	83,65	83,90	10,01	10,90	2,96	3,17		
XIX	wzór 5	półstały	84,45	84,59	9,52	9,67	2,81	3,01		
XX	wzór 25	półstały	82,88	83,03	10,65	10,83	3,02	3,14		
XXI	wzór 26	półstały	82,96	83,15	10,76	10,76	2,93	2,77		
XXII	wzór 27	półstały								
XXIII	wzór 28	półstały								
XXIV	wzór 29	półstały								
XXV	wzór 30	półstały								
XXVI	wzór 31	półstały								
XXVII	wzór 32	półstały								
XXVIII	wzór 33	półstały								
XXIX	wzór 34	półstały								
XXX	wzór 35	półstały								
XXXI	wzór 36	półstały								
XXXII	wzór 37	półstały								
XXXIII	wzór 38	półstały								
XXXIV	wzór 39	$n_D^{23,5}$ 1,5250	83,77	84,08	10,26	10,38	2,79	2,81		
XXXV	wzór 40	$n_D^{28,5}$ 1,5300	83,82	83,83	10,36	10,45	2,72	2,76		
XXXVI	wzór 41	50—51°C	83,67	83,59	10,00	9,86	2,96	2,86		
XXXVII	wzór 42	$\alpha_D + 18,0$ 80—82°C	83,67	83,80	10,00	10,23	2,96	2,88		
XXXVIII	wzór 43	$\alpha_D - 17,8$ 81—83°C	83,67	83,77	10,00	9,94	2,96	3,06		
XXXIX	wzór 44	półstały	84,02	83,88	9,62	9,49	2,97	3,13		
XL	wzór 45	półstały	83,31	83,21	10,38	10,15	2,94	3,10		

FIG. 1

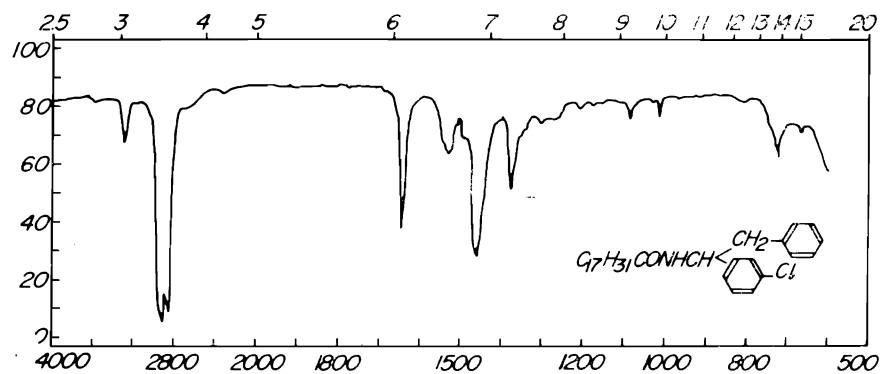


FIG. 2

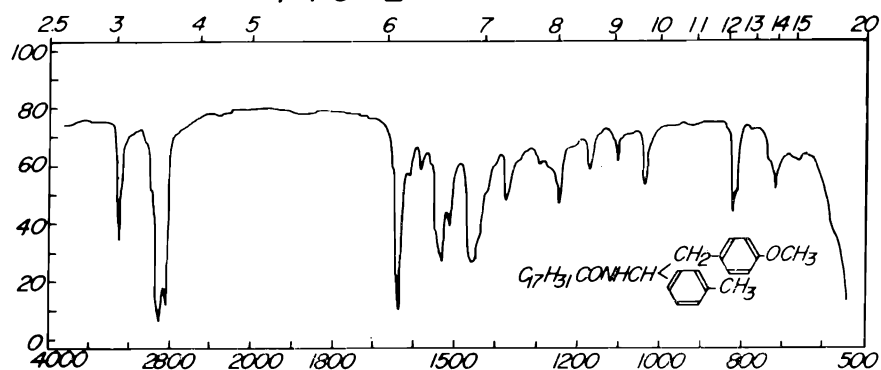


FIG. 3

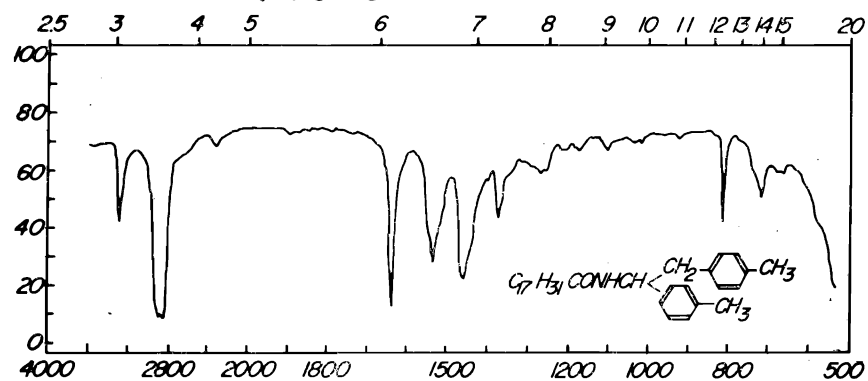
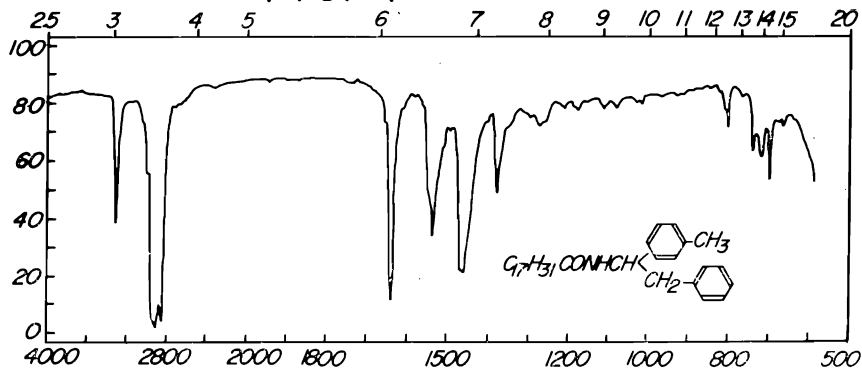
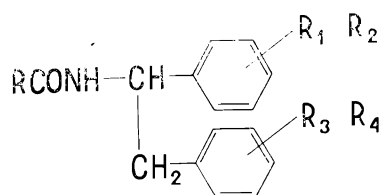
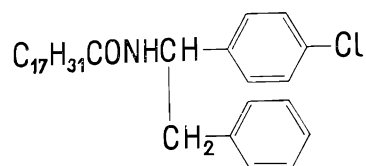


FIG. 4

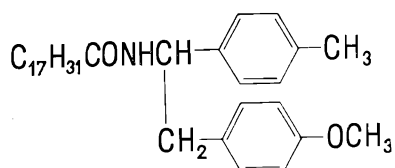




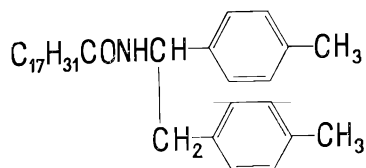
Wzór 1



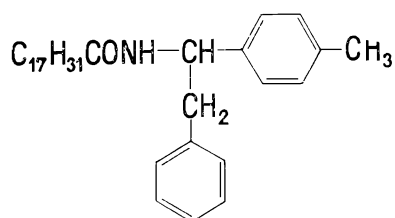
Wzór 2



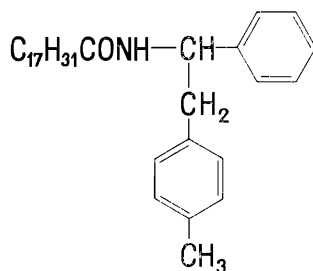
Wzór 3



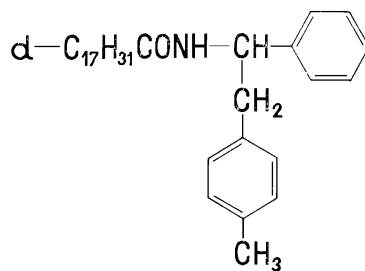
Wzór 4



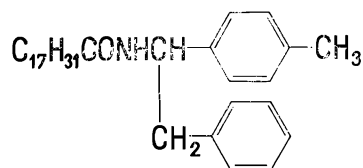
Wzór 10



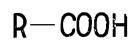
Wzór 11



Wzór 12



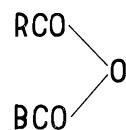
Wzór 5



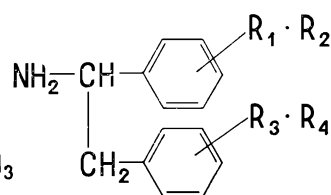
Wzór 6



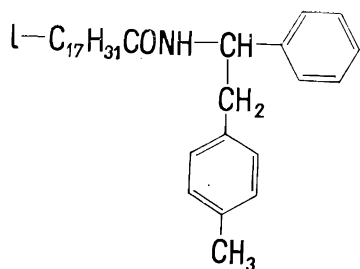
Wzór 7



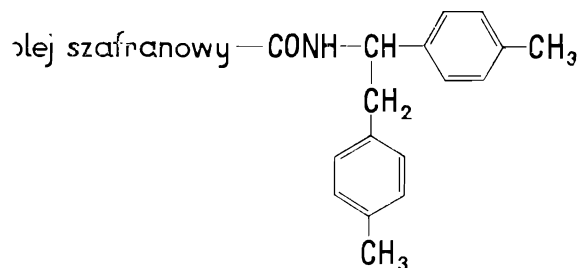
Wzór 8



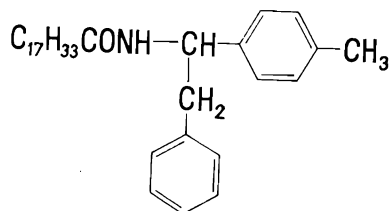
Wzór 9



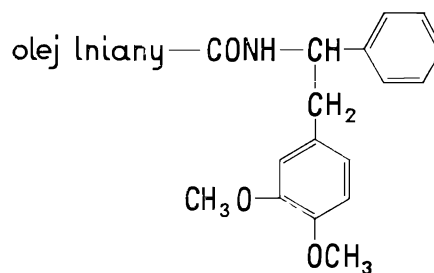
Wzór 13



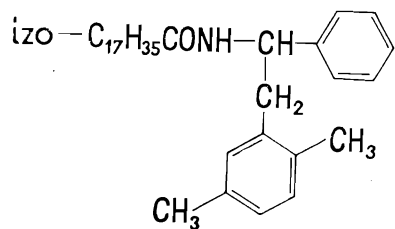
Wzór 16



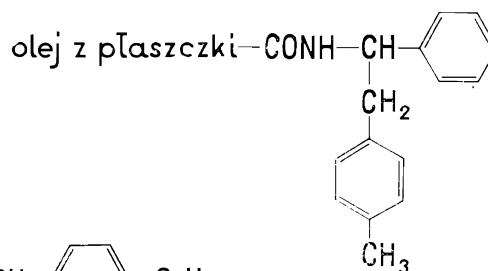
Wzór 14



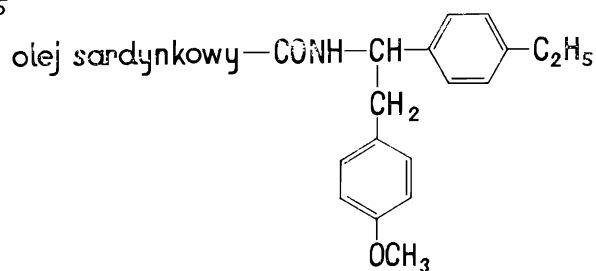
Wzór 17



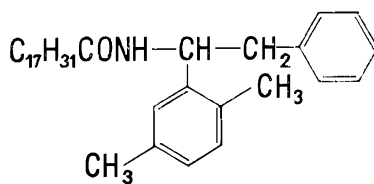
Wzór 15



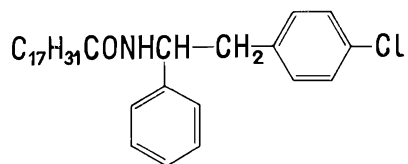
Wzór 18



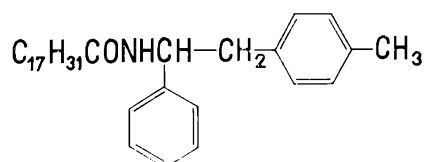
Wzór 19



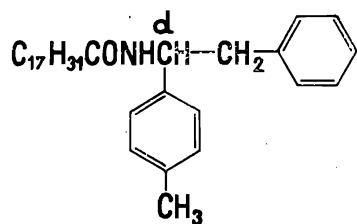
Wzór 20



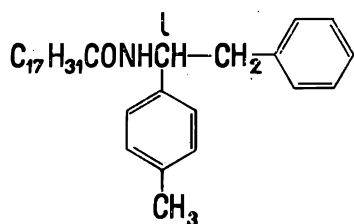
Wzór 21



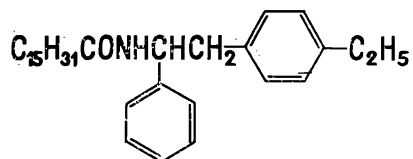
Wzór 22



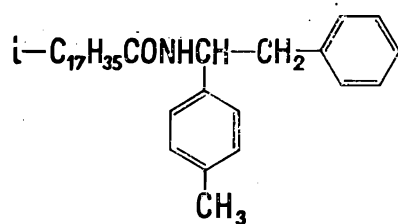
Wzór 23



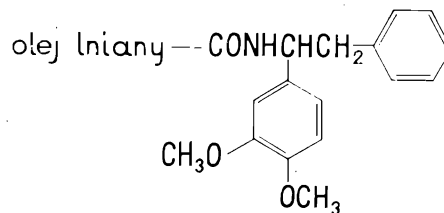
Wzór 24



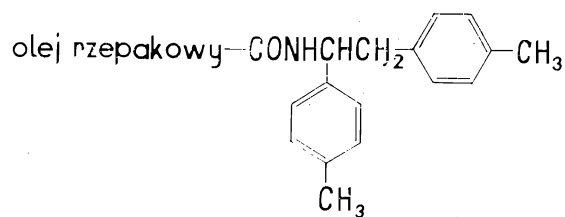
Wzór 25



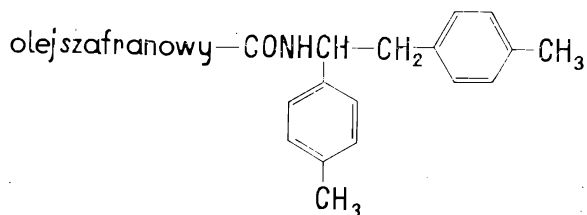
Wzór 26



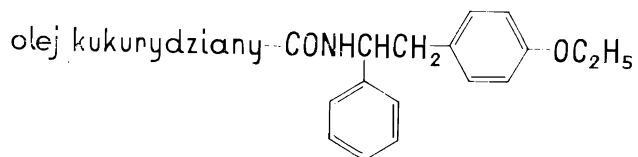
Wzór 27



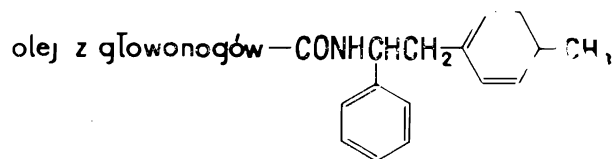
Wzór 28



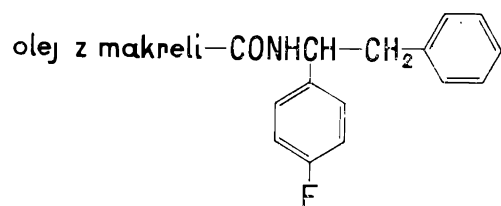
Wzór 29



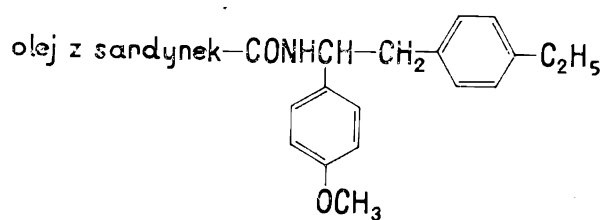
Wzór 30



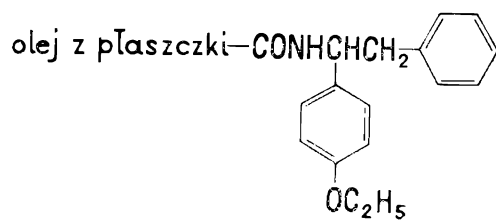
Wzór 31



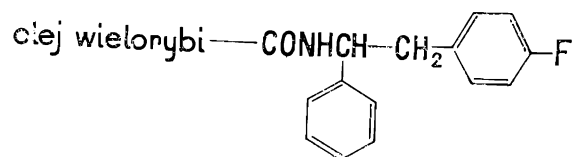
Wzór 32



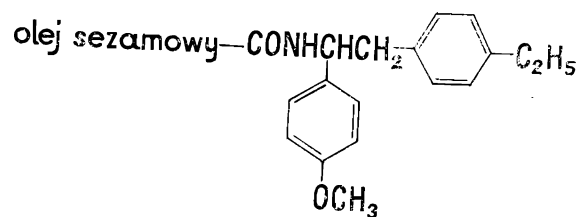
Wzór 33



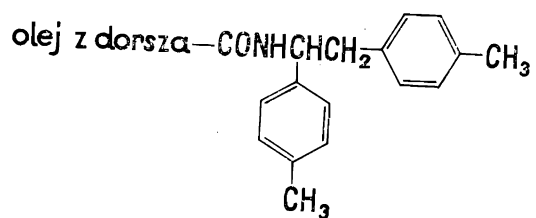
Wzór 34



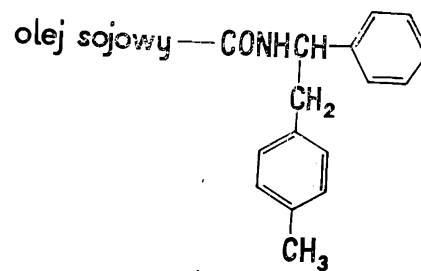
Wzór 35



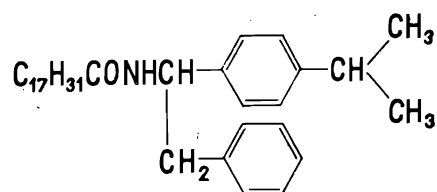
Wzór 36



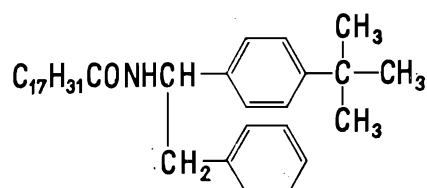
Wzór 37



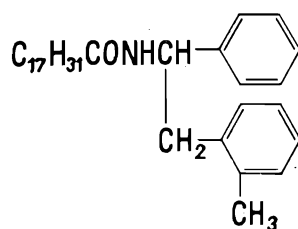
Wzór 38



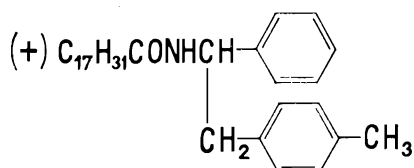
Wzór 39



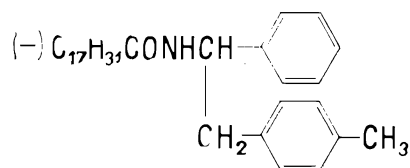
Wzór 40



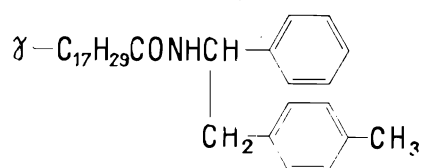
Wzór 41



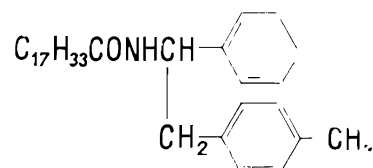
Wzór 42



Wzór 43



Wzór 44



Wzór 45