



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

212252

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 59/205

- (22) Přihlášeno 11 02 76
(21) (PV 900-76)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 10 12 75
(50630) Velká Británie
(40) Zveřejněno 31 07 81
(45) Vydáno 15 11 84

- (72) Autor vynálezu MIEVILLE ANDRÉ ing., LAUSANNE (Švýcarsko)
(73) Majitel patentu ORCHIMED S. A., FRIBOURG (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů kyselin fenoxalkylkarboxylových

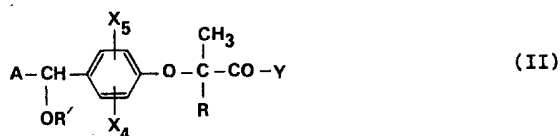
1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů kyselin fenoxalkylkarboxylových, které jsou zejména účinnými léčivy v kardiovaskulárním lékařství jakožto prostředky snižující množství tuků a cholesterolu v krvi a zvyšující vylučování žluče do střev.

Vynález se zejména týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce II, které jsou novými průmyslovými výrobky, použitelnými v lékařství.

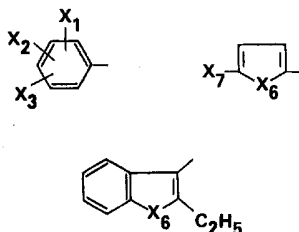
Způsobem podle vynálezu je možno získat kyseliny p-[(α-alkyl-α-hydroxy)methyl]-, p-[(α-cykloalkyl-α-hydroxy)methyl]-, p-[(α-aryl-α-hydroxy)methyl]-, p-[(α-heteroaryl-α-hydroxy)methyl]fenoxalkylkarboxylové, jakož i jejich deriváty.

Kyseliny a jejich deriváty vyrobitelné způsobem podle vynálezu je možno znázornit obecným vzorcem II,

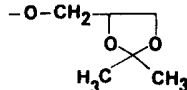


kde

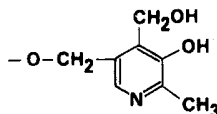
A znamená methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou, isobutylovou nebo cyklohexylovou skupinu nebo jednu ze skupin obecných vzorců



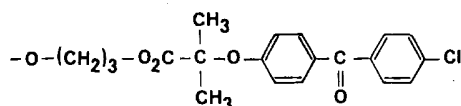
kde každý ze substituentů X_1 , X_2 a X_3 , které jsou shodné nebo různé, znamená vodík, chlor, brom, fluor, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyl-oxyskupinu, acetylaminoskupinu, acetoxykupinu, skupinu CHO , $COOH$, zbytek $-OC(CH_3)_M$, kde M znamená hydroxylovou skupinu nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, X_6 znamená kyslík nebo síru a X_7 znamená vodík, chlor nebo brom, každý ze substituentů R , X_4 a X_5 , které jsou shodné nebo různé, znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, Y znamená vodík, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 12 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci, cykloalkoxykupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 2,3-dihydroxypropyloxykupinu, 4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolanyl)methylenoxykupinu vzorce



fenoxykupinu, popřípadě substituovanou chlorem v poloze 4, dále 3-pyridylmethylenoxykupinu, 5-(2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl)pyridylmethylenoxykupinu vzorce



skupinu NZ_1Z_2 , $NHCH_2CH_2NZ_1Z_2$, $OCH_2CH_2NZ_1Z_2$, $O(CH_2)_mCONZ_1Z_2$, kde m znamená 1 až 4 atomy uhlíku a každý ze substituentů Z_1 a Z_2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo symboly Z_1 a Z_2 tvoří spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány, N-heterocyklickou skupinu o 5 až 7 členech, která popřípadě obsahuje jako další heteroatom kyslík nebo dusík a která je popřípadě substituována alkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovým zbytkem, popřípadě substituovaným halogenem, nebo skupinu vzorce



a R' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acetylovou skupinu.

Do rámce vynálezu spadá též příprava adičních solí uvedených kyselin.

Alkylové skupiny, alkoxykupiny a alkylthioskupiny představují uhlovodíkové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Z nižších alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku je výhodnou skupinou pro substituenty X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , R a R' methylová skupina, výhodnými skupinami pro Z_1 a Z_2 jsou methylová, ethylová, isopropylová a n-butylová skupina, a výhodnými atomy pro X_6 jsou kyslík a síra.

Z alkoxy skupin s 1 až 12 atomy uhlíku jsou výhodnými skupinami methoxy-, ethoxy-, isopropoxy-, isobutyloxy-, terc.butyloxy-, 2-pentyloxy-, 3-pentyloxy-, 1-oktyloxy- a 1-decyloxy skupina.

Výhodnými cykloalkyloxy skupinami se 3 až 8 atomy uhlíku jsou zejména cykopentyloxy-, cyklohexyloxy- a cyklooktyloxy skupina.

N-heterocyklickými, popřípadě substituovanými skupinami NZ , Z_2 o 5 až 7 členech se rozumějí zejména skupiny pyrrolidinová, morfolinová, piperidinová, 4-methylpiperidinová, 4-methylpiperazinová, 4-fenylpiperazinová, 4-p-chlorfenylpiperazinová a hexamethyleniminová.

Ze skupin Y obsahujících nejméně jeden atom dusíku jsou výhodnými skupinami pro $Y = NZ, Z_2$ skupiny $N(CH_3)_2$, $N(C_2H_5)_2$, $N(n-C_4H_9)_2$, piperidinová a morfolinová; výhodnými skupinami pro $Y = NHCH_2CH_2NZ, Z_2$ jsou 2-dimethylaminoethylamino a 2-dimethylaminoethylamino skupiny; výhodnými skupinami pro $Y = OCH_2CH_2NZ, Z_2$ jsou hexamethyleniminoethoxy skupina, morfolinoethoxy skupina, piperidinoethoxy skupina a 2-diethylaminoethoxy skupina.

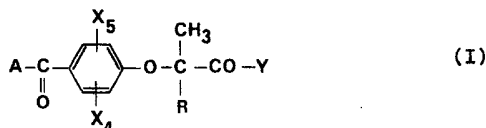
Adičními solemi se rozumějí soli amoniá a adiční soli s kyselinami vzniklé se sloučeninami obecného vzorce II, které obsahují nejméně jednu aminoskupinu. Adiční soli s kyselinami se mohou připravit reakcí zásady s minerální nebo organickou kyselinou, zejména s kyselinou chlorovodíkovou, fumarovou, maleinovou a šťavelovou.

Postup, při němž se použije sloučeniny, u níž A znamená substituovaný fenyl, je samozřejmě přímo použitelný i u sloučenin, u nichž A znamená heteroaryl.

Sloučeniny obecného vzorce II, připravené způsobem podle vynálezu, jsou uvedeny v tabulce II, výchozí sloučeniny obecného vzorce I v tabulce I a výchozí ketony, jež jsou společnými výchozími látkami pro všechny produkty připravené způsobem podle vynálezu, jsou uvedeny v tabulkách III a IV.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu jsou vhodné zejména pro léčení hyperlipemie; představují účinnou složku prostředků obsahujících spolu s fyziologicky vhodným nošem farmaceuticky účinné množství nejméně jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo II nebo netoxické adiční soli této sloučeniny.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů kyselin fenoxalkylkarboxylových obecného vzorce II, kde A, X_4 , X_5 , R, R' a Y mají výše uvedený význam, jakož i jejich adičních solí, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce I,



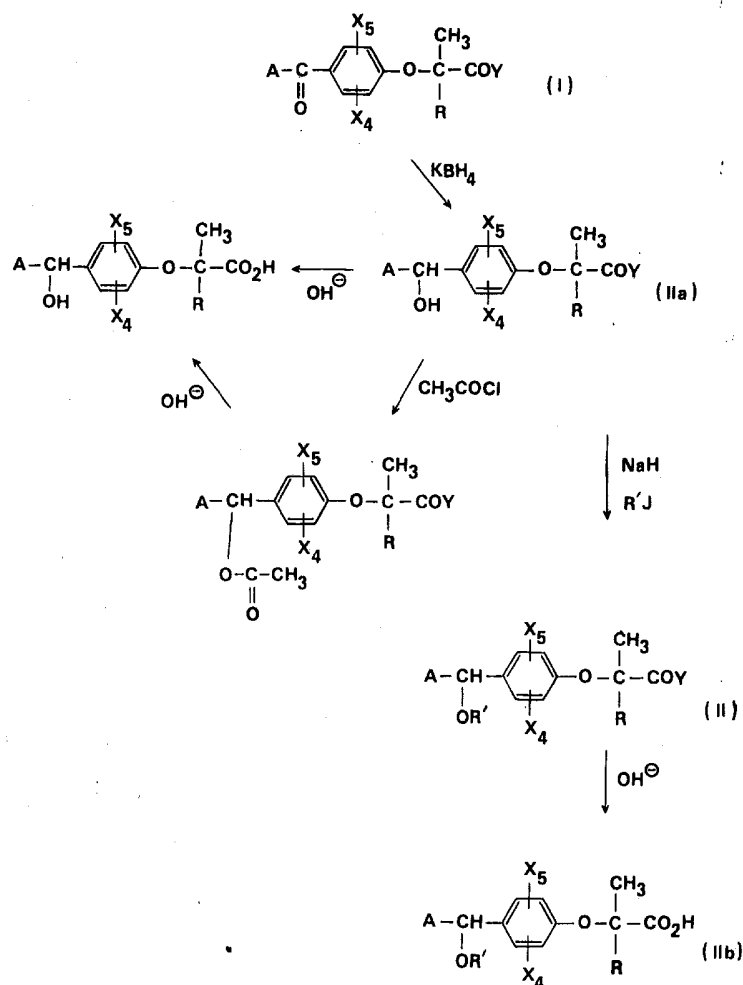
kde

A, X_4 , X_5 , R a Y mají výše uvedený význam,

redukuje působením redukčního činidla a výsledný produkt obecného vzorce II, kde R' znamená atom vodíku a A, X_4 , X_5 , R a Y mají výše uvedený význam, se popřípadě podrobí etherifikační nebo acetylační reakci, načež se získaný produkt popřípadě převede v adiční sůl.

Způsob podle vynálezu je objasněn v širších souvislostech dále.

Způsob podle vynálezu k výrobě sloučenin obecného vzorce II je možno znázornit tímto reakčním schématem:



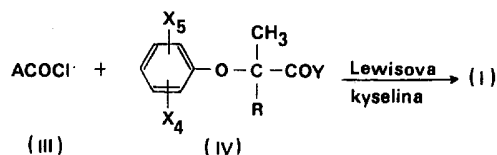
Při tomto postupu se redukce sloučeniny obecného vzorce I na sloučeninu obecného vzorce II provádí výhodně použitím borhydridu draslíku, je však rovněž možno použít isopropylátu některého kovu.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce I je možno získat těmito postupy:

A - Přímé získání sloučenin obecného vzorce I

a) Metody, používající Friedel-Craftsovy reakce

Metoda Aa1:



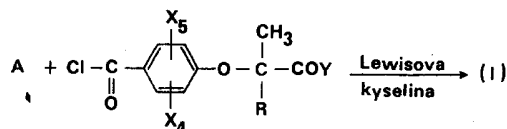
Uvedené reakční složky III a IV, které jsou známé a komerčně dostupné, se nechají reagovat v prostředí rozpouštědla obzvláště vhodného pro provádění Friedel-Craftsovy reakce (sirouhlík, dichlorethan, benzen, methylenchlorid, nitrobenzen, nitromethan, popřípadě samotná sloučenina IV). Katalyzátorem je Lewisova kyselina ze skupiny zahrnující chlorid hliníkový, chlorid cínčitý, chlorid titaničitý, fluorid boritý a fluorid antimoničný. Fluoridu antimoničného je nezbytné nutno použít tehdy, je-li jedním ze substituentů skupiny A, totiž substituentem X_1 , X_2 nebo X_3 , trifluormethylový zbytek.

Je-li jedním ze substituentů X_1 , X_2 nebo X_3 skupina NH_2 nebo OH , nelze tuto metodu použít přímo;

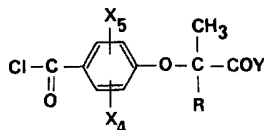
je třeba buď chránit tyto skupiny acetylem jakožto skupiny $NH-C(=O)-CH_3$ a $O-C(=O)-CH_3$,

nebo provádět Friedel-Craftsovu reakci se sloučeninou III, obsahující skupinu, z níž se snadno získá skupina NH_2 nebo OH : například skupinu NO_2 (převedení skupiny NO_2 na skupinu NH_2 představuje klasickou redukci, převedení skupiny NO_2 na skupinu OH je možno dosáhnout přímo o sobě známým postupem). Pokud jde o substituenty Y sloučeniny IV, které umožňují tento typ reakce, jsou výhodnými substituenty skupiny OCH_3 , OC_2H_5 , přičemž je nutno vyloučit skupinu OH .

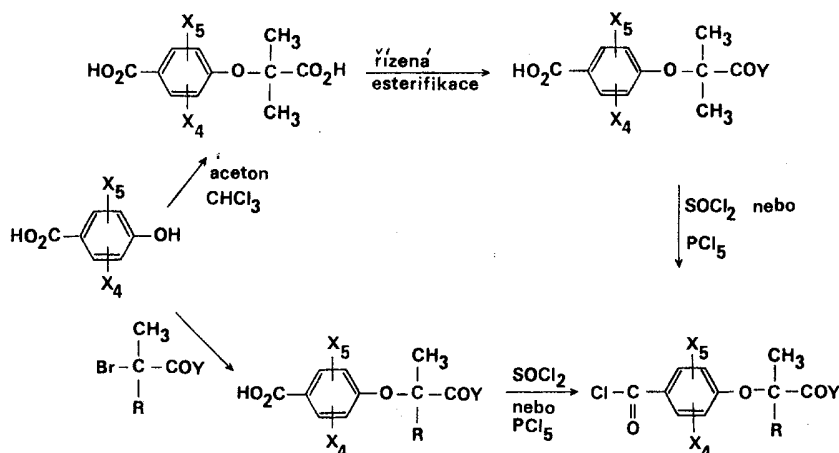
Metoda Aa2:



Veškeré poznámky uvedené u předchozí metody mají platnost i zde a při provádění postupu podle tohoto reakčního schématu je nutno se jimi obdobně řídit. Toto schéma platí pouze pro sloučeniny, u nichž A znamená arylovou a heteroarylovou skupinu. Pokud jde o sloučeninu vzorce



získá se známým způsobem jedním z těchto reakčních postupů:

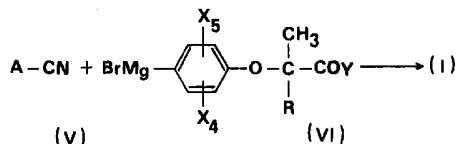


b) Postupy, při nichž se používá organohořečnaté sloučeniny

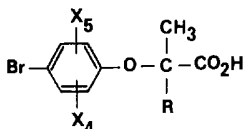
Při těchto postupech se využívá vlastnosti organohořečnatých sloučenin, že poskytují ketony při reakci s nitrily nebo chloridy kyseliny: získají se tím ketony I; nechá-li se s toutéž organohořečnatou sloučeninou reagovat místo nitrilu nebo chloridu kyseliny aldehyd, získá se přímo alkohol vzorce II.

Metoda Ab1:

Použití nitrilu

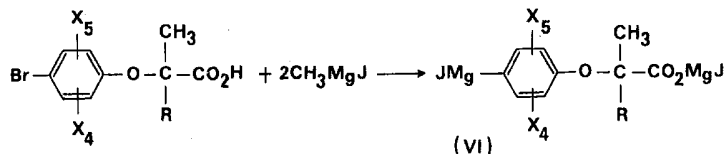


Kondenzace se provádí při teplotě v rozmezí -10 až $+30$ °C v prostředí rozpouštědla, v němž se připravila organohořečnatá sloučenina vzorce VI (ether nebo tetrahydrofuran). Tato organohořečnatá sloučenina vzorce VI se ve všech případech může připravit ze sloučeniny vzorce



po převedení na sůl působením hydroxidu sodného NaOH ($\text{Y} = \text{ONa}$) nebo lépe sloučeninou vzorce CH_3MgJ , popřípadě $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ ($\text{Y} = \text{OMgJ}$ popřípadě OMgBr).

Přípravy organohořečnaté sloučeniny, vlastně převedení Br na MgBr, se dosáhne tím, že se nechá reagovat takto chráněný bromový derivát s hořčíkem v prostředí etheru nebo bezvodého tetrahydrofuranu. Je však výhodné provádět oba tyto stupně současně výměnou s CH_3MgJ za získání derivátu podle rovnice



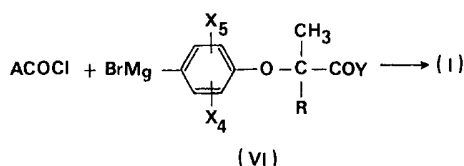
Příklad dokládající tuto metodu:

Příprava kyseliny 2-[(p-benzoyl)fenoxy]-2-methylpropionové

Do baňky o obsahu 500 ml se vnese 26 g (0,1 molu) kyseliny 2-[(p-brom)fenoxy]-2-methylpropionové, která se rozpustí ve 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Získaný roztok se ochladí v ledové lázni, načež se pomalu přidá 0,2 molu methylmagnesiumjodidu, připraveného v prostředí bezvodého tetrahydrofuranu. Po skončení přídavku se teplota nechá vystoupit na teplotu místnosti a roztok se při této teplotě míchá po 1,5 hodiny. Pak se pomalu přikape roztok 4,1 g (0,1 molu benzonitrilu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti po 2,5 hodiny, načež se vlije do 500 ml 10% kyseliny chlorovodíkové, ochlazené 500 g ledu. Směs se intenzívně míchá, načež se extrahuje etherem. Po promytí, vysušení a odbarvení etherové fáze se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a olejový zbytek se vloží do vakuového exsikátoru. Pomalu vykřystaluje vyráběná kyselina 2-[(p-benzoyl)fenoxy]-2-methylpropionová v množství 22 g, tj. 77 % teorie. Teplota tání je 130 °C.

Metoda Ab2:

Použití chloridu kyseliny



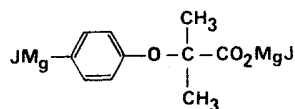
Tentokrát se kondenzace provádí při nižší teplotě, v rozmezí od -30 do $+10$ °C, přičemž je třeba dbát, aby chlorid kyseliny nebyl v reakční směsi nikdy v nadbytku; je proto třeba přidávat chlorid kyseliny do organohorečnaté sloučeniny.

Na druhé straně vede použití měďného halogenidu (bromidu měďného, chloridu měďného, jodidu měďného), který se nechá reagovat v molárním poměru se sloučeninou obecného vzorce VI, dříve než se přidá chlorid kyseliny, velmi často k velmi dobrým výtěžkům. Příprava sloučeniny obecného vzorce VI se provádí, jak popsáno výše.

Příklad

Příprava kyseliny 2-[(p-4'-fluorbenzoyl)fenoxy]-2-methylpropionové

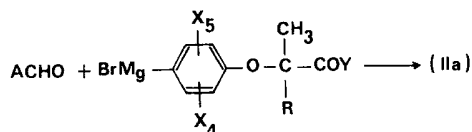
Výše popsaným postupem se v baňce o obsahu 500 ml připraví 0,1 molu sloučeniny vzorce



obsah baňky se pak ochladí na teplotu -25 °C a přidá se 19 g (0,1 molu) jodidu měďného. Během 30 minut se pak přikape bromovací nálevkou roztok 10,7 g (0,1 molu) p-fluorbenzoylchloridu v 50 ml tetrahydrofuranu. Teplota reakčního prostředí se pak nechá vystoupit až na 15 až 20 °C a reakční směs se vlije do 500 ml směsi 10% kyseliny chlorovodíkové s 500 g ledu. Po extrakci etherem, promytí, vysušení a odbarvení spojených etherových fází se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Získá se 20 g vyráběné kyseliny ve formě tuhého zbytku o teplotě tání 160 °C. Výtěžek činí 68 % teorie.

Metoda Ab3:

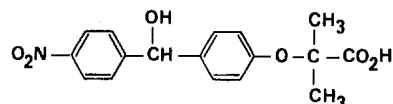
Použití aldehydu



Kondenzace se provádí při teplotě v rozmezí -10 až $+30$ °C v prostředí rozpouštědla, kterého bylo použito k přípravě organohorečnaté sloučeniny obecného vzorce VI (ether nebo tetrahydrofuran). Sloučenina obecného vzorce VI se připraví výše popsaným postupem.

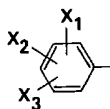
P ř í k l a d

Příprava kyseliny 2-[p-(α -p-nitrobenzyl- α -hydroxy)methyl]fenoxy-2-methylpropionové vzorce



Výše popsaným postupem se v baňce o obsahu 500 ml připraví 0,1 molu sloučeniny uvedené výše. Reakční prostředí se pak ochladí ledovou lázní a při této teplotě se pomalu přidá roztok 15 g (0,1 molu) p-nitrobenzaldehydu ve 30 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se pak míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, načež se hydrolyzuje a zpracuje, jak výše uvedeno. Získá se 21 g vyráběné kyseliny ve formě tuhé látky o teplotě tání 148 °C. Výtěžek činí 64 % teorie.

Metodami Ab1, Ab2 nebo Ab3 není možno přímo získat sloučeniny obecného vzorce I nebo II, u nichž substituent A znamená skupinu

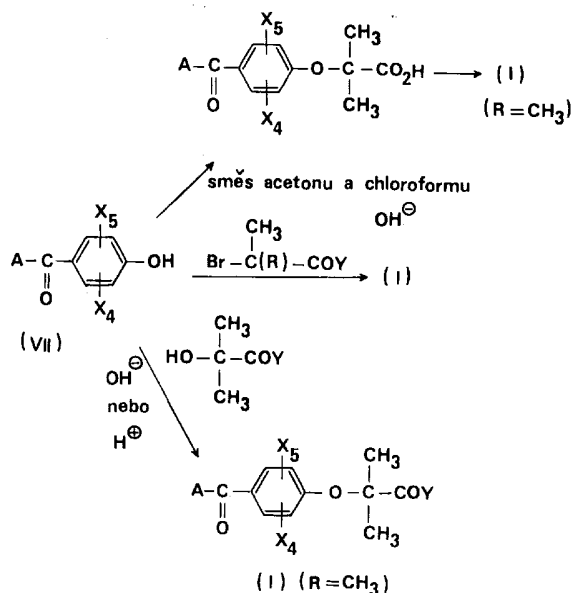


kde X_1 , X_2 nebo X_3 by nebyly kompatibilní s organochořecnatou reakcí. To je případ, kdy X_1 , X_2 nebo X_3 znamenají skupiny NH_2 a OH . V tomto případě se sloučeniny obecného vzorce I a II připravují přes intermediární sloučeninu, kde X_1 , X_2 nebo X_3 znamenají nitroskupinu, jak je to popsáno u metody Aa1.

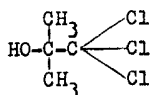
c) Postupy používající fenolu

Přímý přístup k derivátu kyseliny isomásečné

V níže uvedeném reakčním schématu jsou znázorněny tři možnosti:



Metoda Ac1, používající směsi acetonu s chloroformem, je výhodná, když R znamená methyl, neboť se jí dosáhne dobrých výtěžků; při jedné její obměně je možno přechodně izolovat produkt reakce acetonu s chloroformem vzorce



který se pak nechá reagovat s hydroxyacetonem obecného vzorce VII v alkalickém prostředí.

P ř í k l a d

Příprava kyseliny 2-[4-(p-chlorbenzoyl)fenoxy]-2-methylpropionové

Do baňky o obsahu 20 l se vnese 12 l bezvodého acetonu, 1,395 kg 4'-chlor-4-hydroxybenzofenonu a 1,44 kg (36 molů) hydroxidu sodného. Směs se zahřívá po 2 hodiny pod zpětným chladičem, čímž vznikne fenolát, načež se ihned, po odstranění zdroje tepla, přidá směs 2,16 kg (18 molů) chloroformu, zředěného 3,5 l acetonu.

Tento přírůstek postačuje k udržení zpětného toku, který zůstane zachován nejméně po 6 hodin. Pak, když zbývá ještě přidat 1/4 směsi, se vzhledem ke zmenšující exotermnosti reakce opět počne reakční směs zahřívát, aby se zpětný tok udržel 6 až 8 hodin po skončení přírůstku. Reakční směs se poté ochladí, vyloučený chlorid sodný se odfiltruje, přičemž sodná sůl vyráběné kyseliny zůstává rozpuštěna v acetonu. Aceton se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v co nejmenším množství vlažné vody o teplotě asi 35 °C. Tato vodná fáze se pečlivě, tři až čtyřikrát, promyje dichlorethanem, načež se za chlazení okyslí kyselinou chlorovodíkovou na pH 1. Reakční směs, z níž se počne vylučovat vyráběná kyselina, se 30 minut důkladně míchá, načež se kyselina odsaje, důkladně promyje vodou, načež se vysuší. Výtěžek činí 1,61 kg, tj. 85 % teorie. Teplota tání kyseliny je 182 °C.

Tato kyselina obsahuje ještě malé množství (3 až 4 %) nezreagovaného fenolu, přičemž všechny ostatní nečistoty se výše uvedeným jednoduchým zpracováním odstraní. Čištění získané kyseliny hydrogenuhlíčitanem sodným k odstranění nezreagovaného fenolu se ukazuje zcela zbytečným, což je průmyslově velmi výhodné. K přečištění se získaná kyselina překrystaluje z toluenu, čímž se její teplota tání zvýší na 185 °C.

Metoda Ac2, při níž se používá sloučeniny $\text{Br}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{R})-\text{COY}$, kde brom může být nahrazen chlorem

nebo jodem, je obzvláště vhodná, když R znamená vodík nebo když jeden ze substituentů X_1 , X_2 nebo X_3 skupiny A znamená zbytek NO_2 nebo CF_3 .

Tato kondenzace se provádí v ethylalkoholu nebo isobutylmethylketonu v přítomnosti uhličitanu draselného.

P ř í k l a d

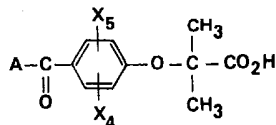
Příprava ethyl-2-[4-(p-chlorbenzoyl)fenoxy]propionátu

Do baňky o obsahu 2 l se vnese 0,75 molu (175 g) 4'-chlor-4-hydroxybenzofenonu, 1,5 l methylisobutylketonu, 0,975 molu (134 g) uhličitanu draselného a 0,8 molu (145 g) ethyl-2-brompropionátu. Směs se zahřívá po 8 hodin za velmi intenzivního míchání pod zpětným chladičem, načež se ochladí a filtruje přes Büchnerovu nálevku. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a zbytek se předestiluje. Vyráběný ester se jímá při teplotě 198 až 201 °C za tlaku 1,33 Pa. Výtěžek je 190 g, tj. 76 % teorie.

Pokud jde o reakci, při níž se používá kyseliny 2-hydroxyisomáselné (metoda Ac3), jde o dehydrataci, která se může provádět v prostředí dimethylformamidu nebo toluenu za kyselých

podmínek (H_2SO_4 , kyselina p-toluensulfonová) nebo za alkalických podmínek, přičemž první provedení je výhodnou obměnou. Tento postup je popsán v německém zveřejňovacím spisu DOS P 2112 272 5.

Při výhodné obměně, při níž se používá směsi acetonu s chloroformem, se získá kyselina obecného vzorce



která se popřípadě přemění v amid nebo ester.

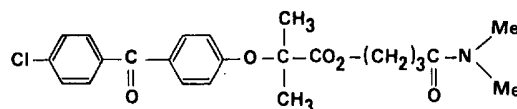
Přeměna kyselin obecného vzorce I v amidy a estery je obecně popsána níže.

Přeměna v amid nebo ester (případ terciárního alkoholu, alkoholemidu nebo 3-pyridylmethanolu)

Z příslušné kyseliny a chloridu fosforečného se při nízké teplotě (0 až +5 °C) nejprve připraví chlorid kyseliny. Ten se pak nechá reagovat s požadovaným aminem nebo alkoholem v přítomnosti terciárního aminu (triethylaminu nebo pyridinu), určeného pro zneutralizování vzniklé kyseliny chlorovodíkové.

P ř í k l a d

Příprava amidoesteru vzorce



32 g (0,1 molu) kyseliny 2-[4-(p-chlorbenzoyl)fenoxy]-2-methylpropionové se suspenduje ve 250 ml bezvodého toluenu, vzniklá suspenze se ochladí na ledové lázni a po malých dávkách se přidá 20 g chloridu fosforečného. Směs se ponechá míchat při této teplotě a jakmile se vše rozpustí, odpaří se toluen a vzniklý oxychloridfosforečný za sníženého tlaku. Tuhý zbytek o teplotě tání 80 °C, kterým je chlorid kyseliny, se překrystaluje z hexanu. Po přečištění se rozpustí v co nejmenším množství toluenu, přidá se 8 g (0,1 molu) pyridinu a po malých dávkách 13 g (0,1 molu) 4-hydroxy-N,N-dimethylbutyramidu. Reakce se dokončí zahříváním na vodní lázni při teplotě 50 °C po 1 hodinu, načež se reakční směs ponechá zchladnout, pyridinhydrochlorid se odfiltruje, organická fáze se promyje vodou, vysuší, odbarví a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odpařením vykřystaluje 35 g (výtěžek 22 % teorie) vyráběného esteru o teplotě tání 92 °C.

Přeměna v ester (ze sekundárního nebo primárního alkoholu)

Pracuje se přímou esterifikací, která byla důkladně studována a přizpůsobena použití sekundárního alkoholu a později i primárního alkoholu s rychlejší kinetikou; tato metoda spočívá v esterifikování poměrně malým množstvím zvoleného alkoholu: 1 až 1,5 l alkoholu na 1 kg kyseliny vzorce I a 0,6 kg kyseliny sírové na 1 kg kyseliny vzorce I.

P ř í k l a d

Příprava isopropyl-2-[4-(p-chlorbenzoyl)fenoxy]-2-methylpropionátu

1 kg předchozí kyseliny se suspenduje v 1,5 l isopropanolu. K suspenzi se pomalu přidá 600 g kyseliny sírové a směs se zahřívá po 12 hodin pod zpětným chladičem. Pak se reakční

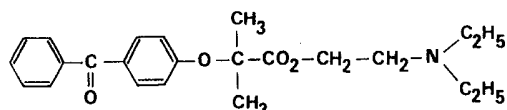
směs nechá ochladit, čímž vykřystaluje ester, který se odsaje, za intenzivního míchání promyje 1 N roztokem hydroxidu sodného, znovu odsaje a překrystaluje z 1,5 l isopropanolu v přítomnosti aktivního uhlí. Získá se 1,020 kg překrystalovaného čistého produktu o teplotě tání 80 °C. Výtěžek činí 85 % teorie.

Přeměna v ester (za použití aminoalkoholu nebo "alkoholamidu")

Je možno samozřejmě postupovat přes chlorid kyseliny, avšak výhodnou metodou je přesterifikace, která se provádí z jednoduchého esteru (například methylesteru) a zvoleného aminoalkoholu nebo "alkoholamidu". Katalyzátorem může být sodík, isopropylát kovu (s výhodou isopropylát titaničitý) nebo kyselina p-toluensulfonová.

Příklad

Příprava diethylaminoethyl-2-(p-benzoylfenoxy)-2-methylpropionátu



Do baňky o obsahu 500 ml se vnese 299 g (1 mol) methyl-2-(p-benzoylfenoxy)-2-methylpropionátu, 30 g isopropylátu titaničitého a 117 g (1 mol) diethylaminoethanolu. Směs se zahřívá po 45 minut při teplotě 120 °C (vnitřní teplota), přičemž se destilací odstraňuje vznikající alkohol. Pak se směs ponechá zchladnout a vlije se do 10% kyseliny chlorovodíkové v přítomnosti etheru. Vodná fáze se po zalkalizování extrahuje methylenchloridem. Tato organická fáze se důkladně promyje vodou, načež se vysuší, odbarví a zahustí za sníženého tlaku. Olejový zbytek je vyráběným esterem. Výtěžek činí 264 g, tj. 69 % teorie. Po přeměně v maleát má teplotu tání 62 °C.

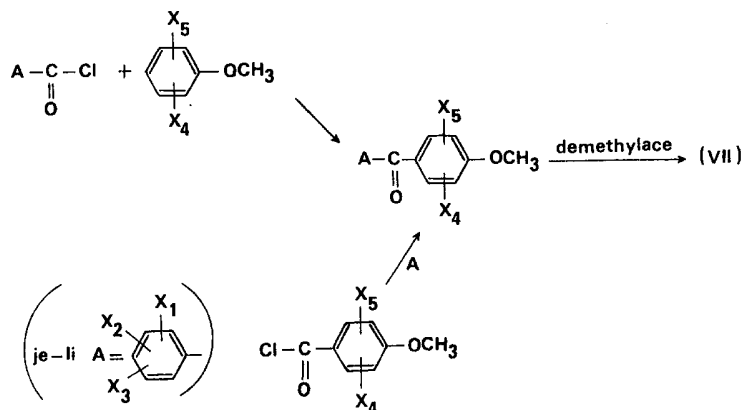
Pokud jde o hydroxyketony vzorce



společné výchozí látky pro všechny produkty připravené popsanými metodami Ac se získají jednou z níže uvedených metod:

α) - Metoda Friedel-Craftsova:

Jde o použití jedné z těchto dvou metod:



Takováto metoda, pokud jde o první stupeň, byla již popsána v odstavci Aa.

Druhý stupeň, demethylace, se provádí za použití 48% kyseliny bromovodíkové nebo chloridu hlinitého nebo pyridinhydrochloridu.

Dále uvedený příklad tuto metodu blíže objasňuje, aniž ji však omezuje.

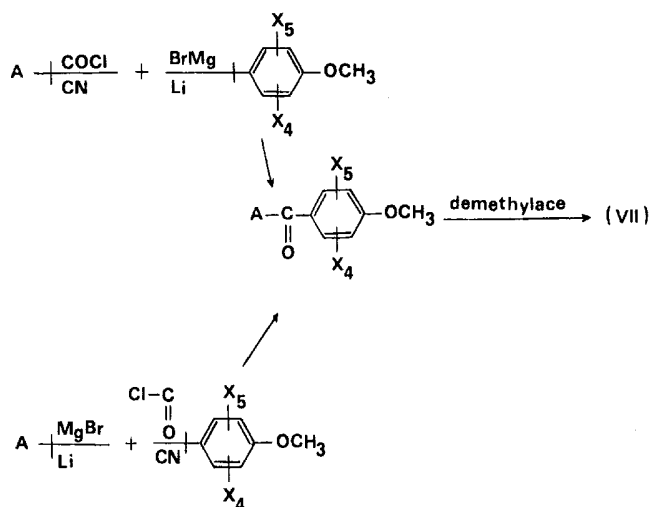
P ř í k l a d

Příprava 4'-chlor-4-hydroxybenzofenonu

Do reakční nádoby o obsahu 5 l se vnese 510 g (3,82 molu) chloridu hlinitého, pak 3,5 l bezvodého methylenchloridu a pomalu se přidá 430 g (4 molu) anisolu. Reakční směs se chladí, aby se teplota udržela kolem 25 °C, načež se přikape 600 g (3,44 molu) 4-chlorbenzoylchloridu. Směs se zahřívá po 6 hodin pod zpětným chladičem, pak se nechá zchladnout na 25 °C, načež se reakční prostředí vlije na směs 5 kg ledu a 0,5 l koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Během této hydrolyzy se směs intenzivně míchá. Methylenchloridová fáze se dekantuje, promyje jedenkrát vodou a přelije do jiné reakční nádoby o obsahu 5 000 ml. Methylenchlorid se oddestiluje a nahradí 2 l chlorbenzenu. Nasadí se chladič s Dean-Starkovou jímkou a směs se zahřívá k dehydrataci. Jakmile je tento stupeň ukončen, směs se ochladí na teplotu 50 °C a přidá se 800 g (6 molů) chloridu hlinitého. Směs se zahřívá po 1,5 hodiny při velmi mírném zpětném toku. Demethylace probíhá rychle. Směs se ochladí a vlije na směs 6 kg ledu s 0,5 l koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po 1,5 hodinovém míchání se vyloučená sraženina odfiltruje, promyje vodou, pak methylenchloridem, načež se vysuší. Výtěžek činí 720 g, tj. 90 % teorie. Teplota tání je 178 °C.

β) - Metody, při nichž se používá organokovové sloučeniny

Jde o použití metod popsaných v předchozím odstavci Ab nebo v následujícím odstavci Ba (organolithné sloučeniny). Níže je uvedeno reakční schéma těchto metod a příklad, který je blíže objasňuje, aniž jsou tyto metody na něj omezeny.



P ř í k l a d

Příprava 3'-trifluormethyl-4-hydroxybenzofenon

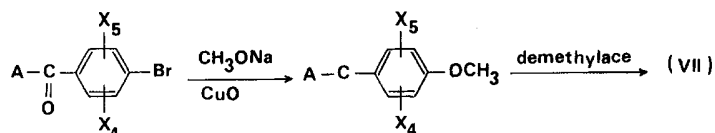
90 ml (0,15 molů) n-butyllithia v etheru se ochladí na teplotu -70 °C a přikape se 34 g (0,15 molu) 3-trifluormethylbrombenzenu. Směs se míchá 5 minut po skončení přidávku při teplotě -70 °C a stále za této teploty se přidá 23 g (0,15 molu) 4-methoxyfenylkarboxy-

látku sodného. Teplota směsi se nechá vystoupit na teplotu místnosti, načež se při této teplotě směs míchá 16 hodin. Pak se hydrolyzuje, extrahuje etherem a etherová fáze se promyje vodou, vysuší, odbarví a odpaří. Jako zbytek se získá olej, který vykřystaluje v hexanu. Výtěžek činí 32 g, tj. 76 % teorie. Teplota tání je 65 °C.

Pro demethylaci se získaných 32 g krystalického produktu zahřívá spolu se 170 g pyridinhydrochloridu po 30 minut pod zpětným chladičem. Pak se směs ponechá zchladnout, vyjme 10% kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje etherem. Etherová fáze se pak extrahuje 2 N hydroxidem sodným, načež se okyslí. Vyloučí se produkt o teplotě tání 129 °C. Výtěžek činí 28 g.

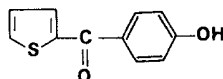
γ) - Metoda, při níž se používá bromovaného derivátu

Tuto metodu je možno znázornit reakčním schématem:



Příklad

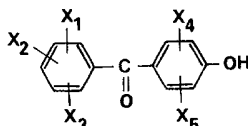
Příprava 4-(α-thenoyl)fenolu



V baňce o obsahu 250 ml se 20 hodin zahřívá pod zpětným chladičem směs 20 g 4-(α-thenoyl)-brombenzenu, 4 g bezvodého kysličníku měďnatého a 10 g methylátu sodného ve 130 ml bezvodého methanolu. Nazítří se směs filtruje a methanol se odpaří. Získá se 15,3 g 4-(α-thenoyl)anisolu o teplotě tání 73 °C, který se demethyluje chloridem hlinitým v chlorbenzen, jak bylo výše popsáno. Získá se 13 g (85 % teorie) vyráběného fenolu o teplotě tání 86 °C.

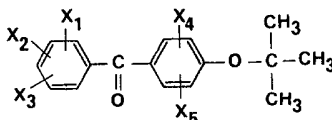
δ) - Zvláštní případ

Příprava sloučeniny vzorce



kde nejméně dva ze substituentů znamenají methoxyskupiny.

V prvním stupni nemůže být použitým etherem methylether, připraví se proto jednou ze tří uvedených metod (α, β nebo γ) terc.butylether:

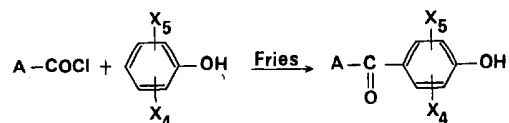


z něhož se snadno získá, například pomocí kyseliny p-toluensulfonové, hydroxyketon vzorce VII, u něhož X_1 , X_2 nebo X_3 znamenají methoxyskupinu.

e) - Metody, při nichž se nepostupuje přes ether

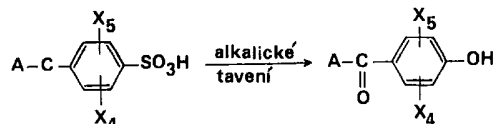
Skupina OH sloučeniny vzorce VII je již obsažena ve výchozí sloučenině;

ϵ_1 : přímo podle reakčního schématu

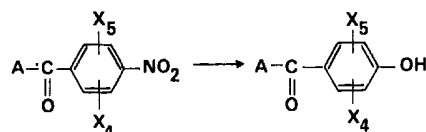


Touto metodou se získají velmi dobré výtěžky, znamená-li A alkylový zbytek.

ϵ_2 : přes derivát obsahující sulfoskupinu jakožto meziprodukt



ϵ_3 : přes meziprodukt obsahující skupinu NO_2



Tato metoda je zajímavá tím, že jí lze získat též produkt vzorce I s OH skupinou jakožto substituentem (například X_1 , X_2 nebo X_3 ze skupiny A). Byla již několikrát uvedena a je v dalším doložena dvěma příklady.

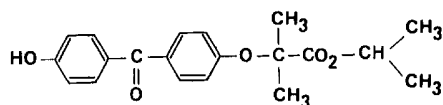
P ř í k l a d

Příprava 4'-chlor-4-hydroxybenzofenonu

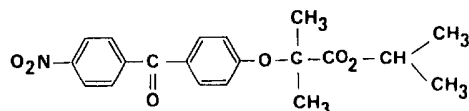
Do bečky o obsahu 500 ml se vnese 250 ml dimethylsulfoxidu, 4,8 g (0,2 molu) hydridu sodíku, načež se směs zahřívá při teplotě 70 °C po 1 hodinu, až se roztok stane průzračným. Pak se přikape 24,2 g (0,2 molu) benzaldoximu ve 100 ml dimethylsulfoxidu. Směs se udržuje po 1 hodinu při teplotě 70 °C, načež se ponechá zchladnout na 15 °C. Pak se přidá roztok 26 g (0,1 molu) 4'-chlor-4-nitrobenzofenonu ve 150 ml dimethylsulfoxidu. Směs se míchá po 20 hodin při teplotě místnosti, načež se vlije do okyselené vody, extrahuje etherem, načež se ether extrahuje 2 N hydroxidem sodným. Po okyselení se vyloučí 15 g (výtěžek 65 % teorie) produktu o teplotě tání 178 °C.

P ř í k l a d

Příprava isopropyl-2-[4-(4-hydroxybenzoyl)-2-fenoxy]-2-methylpropionátu



Postup je shodný s výše uvedeným postupem; aby se však zabránilo zmydlnění esterové skupiny výchozí sloučeniny vzorce

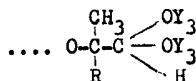


rozpuští se tato při teplotě $+8^{\circ}\text{C}$ v dimethylsulfoxidu a po malých dávkách se přidá sodná sůl benzaldoximu, suspendovaná v dimethylsulfoxidu (první stupeň přípravy). Další zpracování je stejné jako v předchozím příkladu a vyráběný produkt se získá ve výtěžku 76 % teorie. Teplota tání je 124°C

V dále uvedené tabulce IV jsou shrnuty všechny použité hydroxyketony, způsob jejich přípravy a jsou vyznačeny ty, které jsou nové.

B - Příprava sloučenin obecného vzorce I přes meziprodukty s potenciální karboxylovou skupinou

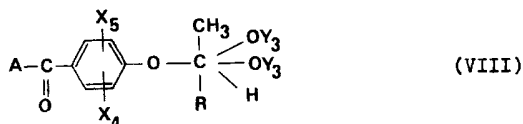
Potenciální karboxylovou skupinou je skupina, v níž může vzniknout karboxylová skupina. Zvolenou potenciální karboxylovou skupinou je isobutyraldehyd, chráněný ve formě acetalu



kde Y_3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou ethylovou skupinu, aby bylo možno použít dále uvedených postupů a) a b).

Ba1 - Postupy, při nichž se používá organokovové sloučeniny

Využívá se vlastností organokovových sloučenin, které podle své povahy poskytují ketony, nechají-li se reagovat s nitrilem, chloridem kyseliny nebo solí karboxylové kyseliny; tím se jako meziprodukty získají ketony vzorce VIII

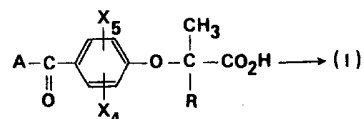
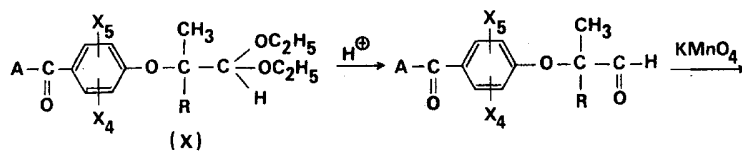
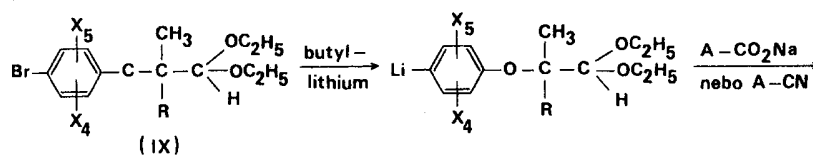


Hydrolyzou acetalu vzorce VIII se regeneruje aldehyd, který se oxidaže na kyselinu, jež se pak podrobí esterifikaci nebo amidifikaci.

Metoda Ba1:

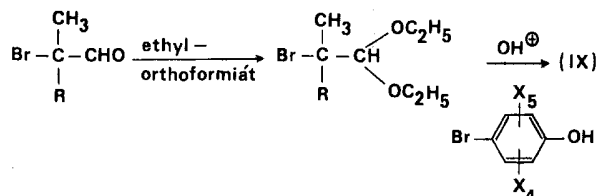
Použití organolithné sloučeniny

Reakční postup je znázorněn dále uvedeným schématem (příčímž Y_3 znamená ethylovou skupinu).

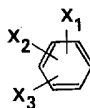


Do sloučeniny obecného vzorce IX se vnese lithium pomocí butyllithia v etheru při teplotě v rozmezí -70 až 0 $^{\circ}\text{C}$; takto získaný produkt se nechá reagovat se sodnou solí kyseliny $\text{A}-\text{CO}_2\text{H}$ (nebo s příslušným nitrilem) při teplotě místnosti. Z takto získaného ketonu obecného vzorce X se kyselým zpracováním uvolní keton-aldehyd, který se oxidaže manganistanem draselným. Získaná kyselina se pak esterifikuje nebo amidifikuje výše popsanými postupy.

Sloučeniny obecného vzorce IX jsou nové a získají se obecně podle níže uvedeného reakčního schématu:



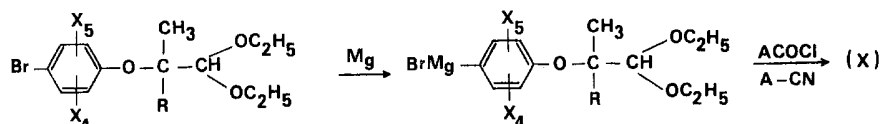
Jak již bylo výše uvedeno (v odstavci Ab), je možno touto metodou získat přímo sloučeniny obecného vzorce X, u nichž A znamená skupinu vzorce



kde X_1 , X_2 nebo X_3 znamená skupinu NH_2 nebo OH ; posledně jmenované se získají z příslušného nitrovaného derivátu (X_1 , X_2 nebo $\text{X}_3 = \text{NO}_2$).

Metoda Ba2:

Použití organohořečnaté sloučeniny

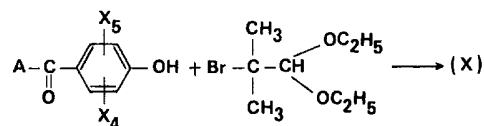


Organohořečnatá sloučenina se může získat ze sloučeniny vzorce IX buď přímo (Mg v etheru nebo tetrahydrofuranu), nebo reakcí s methylmagnesiumjodidem. O kondenzaci této organohořečnaté sloučeniny s chloridem nebo nitrilem kyseliny platí totéž, co bylo uvedeno v odstavci Ab.

Je samozřejmé, že sloučeniny obecného vzorce X, kde X_1 , X_2 nebo X_3 znamená skupinu OH nebo NH_2 , se mohou připravit jen z příslušného nitrovaného derivátu.

Bb - Postupy, při nichž se používá hydroxyketonu

Jde o jednoduchou kondenzaci hydroxyketonu s bromovaným acetalem v alkalickém prostředí podle reakčního schématu



při níž se postupuje, jak popsáno v odstavci Ac pro sloučeninu vzorce $\text{Br}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COY}$. Takto získaný kondenzační produkt vzorce X se zpracuje jak výše uvedeno, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I.

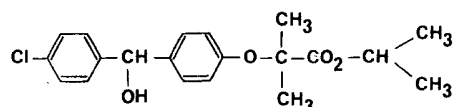
C - Metoda, již se získají sloučeniny obecného vzorce I, u nichž X_0 znamená skupinu $-O(CH_2)_2-O-$ (1,3-dioxolanylderiváty)

Tyto sloučeniny se získají působením ethylenglykolu v přítomnosti kyseliny p-toluen-sulfonové na sloučeniny obecného vzorce I, u nichž X_0 znamená kyslík a Y neznámá hydroxylovou skupinu. Poněvadž se získají 1,3-dioxolanylderiváty, není možno dospět k příslušným kyselinám ($Y = OH$) zmýdelněním například "dioxolanylesteru". Je třeba přestat u alkalické soli ($X_0 = -O(CH_2)_2-O-$, $Y = OK, ONa$), neboť okyselením této soli se otevře dříve vytvořený dioxolanový kruh, čímž opět vznikne kyselina-ke-ton.

Způsob podle vynálezu k výrobě derivátů kyselin fenoxalkylkarboxylových obecného vzorce I je doložen dále uvedenými příklady.

P ř í k l a d 1

Isopropylester kyseliny 2-[4-(α -p-chlorfenyl)- α -hydroxymethyl]fenoxy-2-methylpropionové



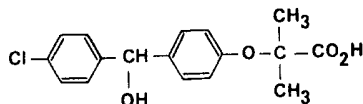
V Erlenmayerově baňce se ve 4 200 ml methanolu rozpustí 350 g isopropylesteru kyseliny 2-[4-(p-chlorbenzoyl)fenoxy]-2-methylpropionové. Ke vzniklému roztoku se přidá 60 g borhydridu draslíku KBH_4 a směs se míchá při teplotě místnosti 8 hodin. Pak se methanol odpaří a zbytek se vyjme vodou a methylenchloridem. Organická fáze se promyje vodou do neutrální reakce, načež se vysuší a methylenchlorid se odpaří za sníženého tlaku.

Velmi čirý olejovitý zbytek má téměř vždy vysokou čistotu a může být použit pro veškeré účely ve stavu, v jakém se získá. Výtěžek je kvantitativní (zbývá-li malé množství výchozího ketonu, lze jej snadno odstranit jednoduchým zpracováním s Girardovým činidlem).

$$n_D^{20} = 1,5428$$

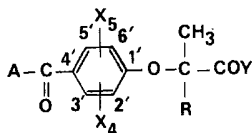
P ř í k l a d 2

Kyselina 2-[4-(α -p-chlorfenyl)- α -hydroxymethyl]fenoxy-2-methylpropionová

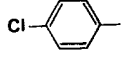
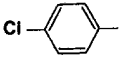
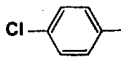
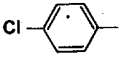
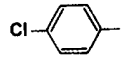
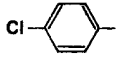
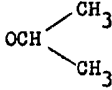
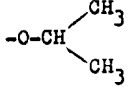
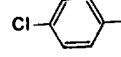
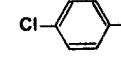


Ester získaný v příkladu 1 se hydrolyzuje 4 N roztokem hydroxidu sodného 6 hodin při teplotě v rozmezí od 80 do 85 °C, čímž se získá v záhlaví uvedená kyselina výše uvedeného vzorce o teplotě tání 132 °C.

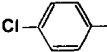
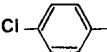
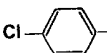
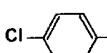
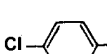
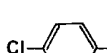
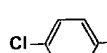
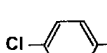
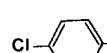
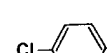
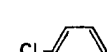
T a b u l k a I



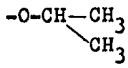
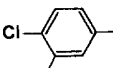
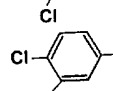
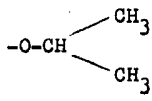
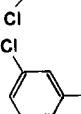
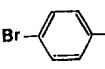
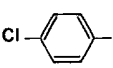
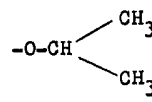
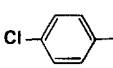
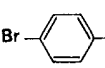
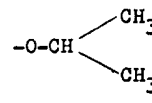
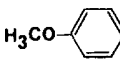
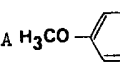
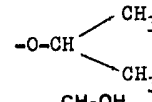
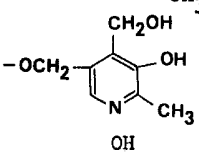
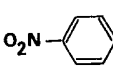
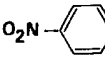
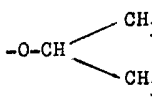
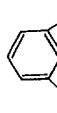
pokračování tabulky I

Produkt	kódové číslo	A	X ₄	X ₅	R	Y	bod tání (°C) nebo jiná fyzikální vlastnost, jak uvedeno
A-1	88		H	H	CH ₃	OH	130
A-2	153		H	H	CH ₃	OH	185
A-3	162		H	H	CH ₃	OCH ₃	89
A-4	163		H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	79
A-5	170		H	H	CH ₃		160
A-6	171		H	H	CH ₃		148
A-7	178		H	H	CH ₃		80
A-8	180		H	H	CH ₃	OCH ₃	58
A-9	186		H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	87
A-10	190		H	H	CH ₃		84
A-11	208		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N  , fumarát	100
A-12	209		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N  , fumarát	118
A-13	211		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N  , fumarát	115
A-14	212		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N  , maleát	62
A-15	217		H	H	CH ₃	-O- 	135
A-16	229		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N  , fumarát	122

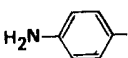
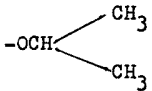
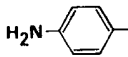
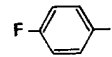
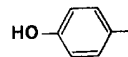
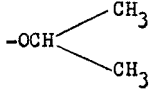
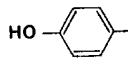
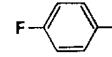
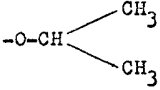
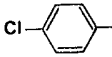
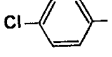
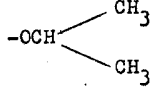
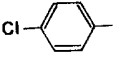
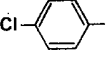
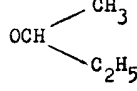
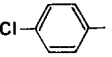
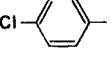
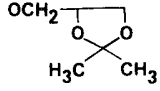
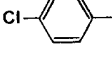
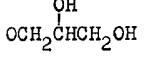
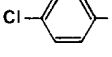
pokračování tabulky I

Produkt	kódové číslo	A	X ₄	X ₅	R	Y	bod tání (°C) nebo jiná fyzikální vlastnost, jak uvedeno
A-17	230		H	H	CH ₃	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$, HCl	104
A-18	231		H	H	CH ₃	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_{11} \end{smallmatrix}$, fumarát	116
A-19	238		H	H	CH ₃	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, HCl	144
A-20	239		H	H	CH ₃	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_4\text{H}_8\text{O} \end{smallmatrix}$, HCl	145
A-21	253		3'-CH ₃	H	CH ₃	$-\text{O}-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	bod varu: 220 °C/0,1 toru
A-22	259		H	H	CH ₃	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3-\text{O}_2\text{C}-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	olej
A-23	328		H	H	CH ₃	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$, fumarát	176
A-24	340		H	H	CH ₃	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_{11} \end{smallmatrix}$, oxalát	125
A-25	384		H	H	CH ₃	$-\text{O}-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{C}_7\text{H}_{14} \end{smallmatrix}$	90
A-26	385		H	H	CH ₃	$-\text{O}-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	47
A-27	386		H	H	CH ₃	$-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$	49
A-28	387		H	H	CH ₃	$-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	117
A-29	388		H	H	CH ₃	$-\text{OC}_8\text{H}_{17}$	$n_{20}^D = 1,535$
A-30	401		H	H	CH ₃	OH	196
A-31	402		H	H	CH ₃	$-\text{O}-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	115

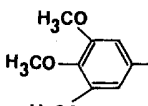
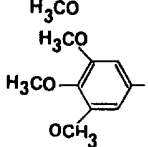
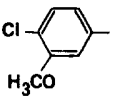
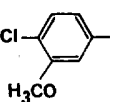
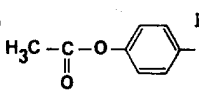
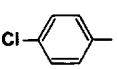
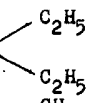
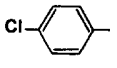
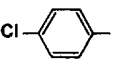
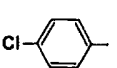
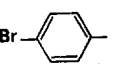
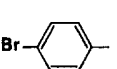
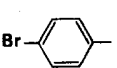
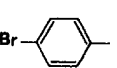
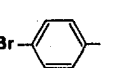
pokračování tabulky I

Produkt	kódové číslo	A	X ₄	X ₅	R	Y	bod tání (°C) nebo jiná fyzikální vlastnost, jak uvedeno
A-32	403		H	H	CH ₃		79
A-33	404		H	H	CH ₃	OH	155
A-34	405		H	H	CH ₃		69
A-35	406		H	H	CH ₃	OH	121
A-36	507		H	H	CH ₃	OH	182
A-37	512		3-CH ₃	5-CH ₃	CH ₃		67
A-38	517		3-CH ₃	5-CH ₃	CH ₃	OH	92
A-39	518		H	H	CH ₃		98
A-40	573		H	H	CH ₃	OH	144
A-41	573 A		H	H	CH ₃		95
A-42	575		H	H	CH ₃		130
A-43	590		H	H	CH ₃	OH	114
A-44	602		H	H	CH ₃	OH	129
A-45	606		H	H	CH ₃	OH	182
A-46	606A		H	H	CH ₃		120
A-47	607		H	H	CH ₃	OH	126

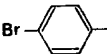
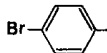
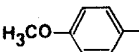
pokračování tabulky I

Produkt	kódové číslo	A	X ₄	X ₅	R	Y	bod tání (°C) nebo jiná fyzikální vlastnost, jak uvedeno
A-48	611		H	H	CH ₃		120
A-49	618		H	H	CH ₃	OH	158
A-50	619		H	H	CH ₃	OH	160
A-51	627		H	H	CH ₃		124
A-52	634		H	H	CH ₃	OH	192
A-53	-		H	H	CH ₃		68
A-54	398		H	H	H	OH	146
A-55	399		H	H	H		97
A-55bis	624		2-CH ₃	6-CH ₃	CH ₃	OH	120
A-56	632		H	H	CH ₃		70
A-57	643		H	H	CH ₃	OC(CH ₃) ₃	77
A-58	644		H	H	CH ₃		176
A-59	-		H	H	CH ₃		²⁰ n _D = 1,5535
A-60	645		H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂	90
A-61	642		H	H	CH ₃	OH	108
A-62	641		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	²⁰ n _D = 1,516

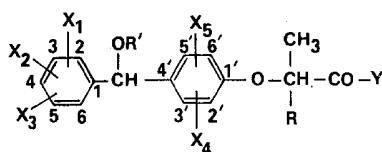
pokračování tabulky I

Produkt	kódové číslo	A	X ₄	X ₅	R	Y	bod tání (°C) nebo jiná fyzikální vlastnost, jak uvedeno
A-63	-		H	H	CH ₃	OH	129
A-64	-		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	38
A-65	-		H	H	CH ₃	OH	-
A-66	-		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	-
A-67	635		H	H	CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	85
A-68	559	(CH ₃) ₂ -CH-	H	H	CH ₃	OH	-
A-69	538	(CH ₃) ₂ -CH-	H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	-
A-70	637		H	H	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ -N 	64
A-71	639		H	H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₃ -CON 	92
A-72	-		H	H	CH ₃	-O-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	55
A-73	-		H	H	CH ₃	-O-CH(C ₂ H ₅) ₂	67
A-74	-		H	H	CH ₃	-O-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	82
A-75	-		H	H	CH ₃	-O-C ₈ H ₁₇	38
A-76	-		H	H	CH ₃	-O-CH ₂ -  , HCl	114
A-77	-		H	H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -N  , HCl	138
A-78	-		H	H	CH ₃	-N 	160

pokračování tabulky I

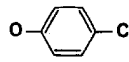
Produkt	kódové číslo	A	X ₄	X ₅	R	Y	bod tání (°C) nebo jiná fyzikální vlastnost, jak uvedeno
A-79	-		H	H	CH ₃	-O-C ₁₂ H ₂₅	37
A-80	-		H	H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -N  , HCl	hygroskopický
A-81	-		H	H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -N  , HCl	125
A-82	272		H	H	H	-O-(CH ₂) ₂ -N  , fumarát	110
A-83	391	cyklohexyl	H	H	CH ₃	OH	148
A-84	390	cyklohexyl	H	H	CH ₃	O-CH(CH ₃) ₂	67
A-85	-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	CH ₃	O-C ₁₂ H ₂₅	38
A-86	-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	CH ₃	O-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	74
A-87	-	4-ClC ₆ H ₄	2-CH ₃	6-CH ₃	CH ₃	O-CH(CH ₃) ₂	70

Tabulka II

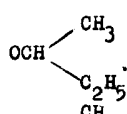
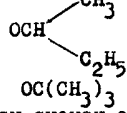


Produkt	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	R	R'	Y
B-1 (a)	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-2 (b)	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-3 (c)	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OH
B-4 (d)	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
B-5	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	COCH ₃	OCH(CH ₃) ₂
B-6	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH ₃
B-7	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
B-8	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	
B-9	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	
B-10	H	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-11	H	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH ₃
B-12	H	H	H	H	H	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
B-13	H	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂

pokračování tabulky II

Produkt	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	R	R'	Y
B-14	H	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ -N  , fumarát
B-15	H	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ -N  , fumarát
B-16	H	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ -N  , fumarát
B-17	H	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ , maleát
B-18	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	 O(CH ₂) ₂ -N  , fumarát
B-19	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ , HCl
B-20	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-21	4-Cl	H	H	3'-CH ₃	H	CH ₃	H	cyklooktyloxy
B-22	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₁₁ CH ₃
B-23	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₇ CH ₃
B-24	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-25	2-Cl	6-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-26	2-Cl	6-Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
B-27	2-Cl	6-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-28	2-Cl	6-Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OH
B-29	3-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-30	3-Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
B-31	3-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-32	3-Cl	4-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-33	3-Cl	4-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-34 (e)	4-Br	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-35	4-Br	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
B-36 (f)	4-Br	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-37	4-Cl	H	H	3'-CH ₃	5'-CH ₃	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-38	4-Cl	H	H	3'-CH ₃	5'-CH ₃	CH ₃	H	OH
B-39 (g)	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-40 (h)	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-41	2-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-42	2-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-43	2-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-44	2-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-45	4-NO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-46	4-NO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-47	2-CH ₃	6-CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-48	4-NH ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-49	4-NH ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-50	4-F	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-51	4-F	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-52	4-OH	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-53	4-OH	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-54	4-Cl	H	H	H	H	H	H	OH
B-55	4-Cl	H	H	H	H	H	H	OCH(CH ₃) ₂

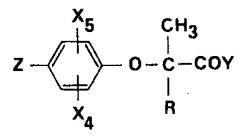
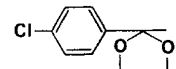
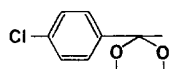
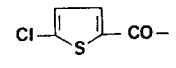
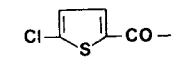
pokračování tabulky II

Produkt	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	R	R'	Y
B-56	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	
B-57	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	
B-58	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₃
B-59	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH ₂ CHOHCH ₂ OH
B-60	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂
B-61	3-CF ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-62	3-CF ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-63	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	H	CH ₃	H	OH
B-64	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-65	3-OCH ₃	4-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-66	3-OCH ₃	4-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂

Poznámka:

(a): $n_D^{20} = 1,5428$; (b): t. t. = 132 °C; (c): t. t. = 99 °C; (d): $n_D^{20} = 1,5532$;
 (e): t. t. = 122 °C; (f): $n_D^{20} = 1,550$; (g): t. t. = 120 °C; (h): $n_D^{20} = 1,543$.

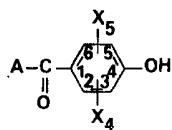
T a b u l k a III

							
Produkt	kódové číslo	Z	X ₄	X ₅	R	Y	bod tání (°C)
C-1	-		H	H	CH ₃	OH	-
C-2	-		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	-
C-3	574		H	H	CH ₃	OH	162
C-4	-		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	67

pokračování tabulky III

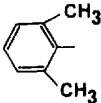
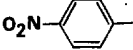
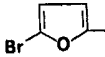
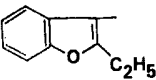
Produkt	kódové číslo	Z	X ₄	X ₅	R	Y	bod tání (°C)
C-5	-		H	H	CH ₃	OH	-
C-6	-		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	-
C-16	640		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	72
C-7	491		H	H	CH ₃	OH	156
C-8	493		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	63
C-9	515		H	H	CH ₃	OH	131
C-10	-		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	-
C-11	-		H	H	CH ₃	OH	-
C-12	541		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	72
C-13	612		H	H	CH ₃	OH	132
C-14	-		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	n _D ²⁰ = 1,5455
C-15	-		H	H	CH ₃	OH	185

T a b u l k a IV



A	X ₄	X ₅	bod tání (°C)	způsob přípravy
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	51	ϵ_1
	H	H	98	α
	H	H	133	α
	H	H	178	α
	2-CH ₃	6-CH ₃	140	α
	2-CH ₃	H	114	ϵ_1
	H	H	120	α
	H	H	164	α
	H	H	178	α
+	H	H	208	α
	H	H	192	α
	H	H	168	α
	H	H	165	ϵ_3
	H	H	104	α

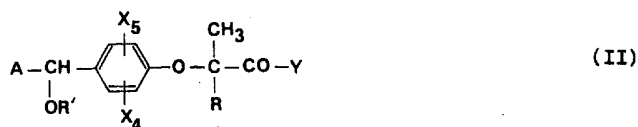
pokračování tabulky IV

A	X ₄	X ₅	bod tání (°C)	způsob přípravy
+ 	H	H	155	α
	H	H	190	α
	H	H	139	β
	H	H	98	β
+ 	H	H	164	β
+ 	H	H	190	β
	H	H	139	α, γ
	H	H	124	α
	H	H	88	α, γ
+ 4-chlorofenyl	3-CH ₃	5-CH ₃	98	α

Poznámka: + nové sloučeniny

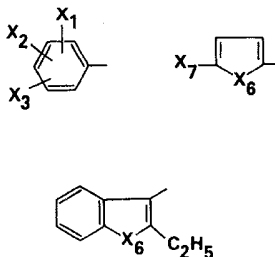
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových derivátů kyselin fenoxalkylkarboxylových obecného vzorce II,



kde

A znamená methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou, isobutylovou nebo cyklohexylovou skupinu nebo jednu ze skupin obecných vzorců

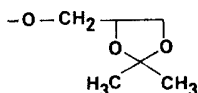


kde

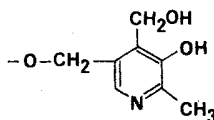
každý ze substituentů X_1 , X_2 a X_3 , které jsou shodné nebo různé, znamená vodík, chlor, brom, fluor, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxykupinu, acetylaminoskupinu, acetoxykupinu, skupinu CHO , $COOH$, zbytek $-OC(CH_3)_2-COM$, kde M znamená hydroxylovou skupinu nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, X_6 znamená kyslík nebo síru a X_7 znamená vodík, chlor nebo brom,

každý ze substituentů R , X_4 a X_5 , které jsou sodné nebo různé, znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

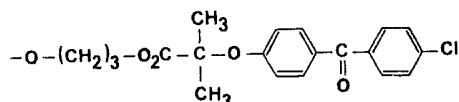
Y znamená vodík, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 12 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci, cykloalkyloxykupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 2,3-dihydroxypropyloxykupinu, 4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolenyl)methylenoxykupinu vzorce



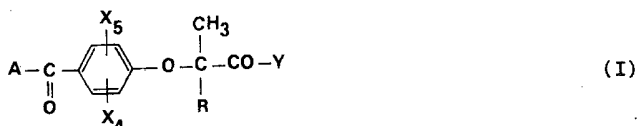
fenoxykupinu, popřípadě substituovanou chlorem v poloze 4, dále 3-pyridylmethylenoxykupinu, 5-(2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethylpyridyl)methylenoxykupinu vzorce



skupinu NZ_1Z_2 , $NHCH_2CH_2NZ_1Z_2$, $OCH_2CH_2NZ_1Z_2$, $O(CH_2)_mCONZ_1Z_2$, kde m znamená 1 až 4 a každý ze substituentů Z_1 a Z_2 buď znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo symboly Z_1 a Z_2 tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, N-heterocyklickou skupinu o 5 až 7 členech, která popřípadě obsahuje jako další heteroatom kyslík, dusík nebo síru, a která je popřípadě substituována alkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovým zbytkem, popřípadě substituovaným halogenem, nebo skupinu vzorce



a R' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acetylovou skupinu, jakož i jejich adičních solí, vyznačující se tím, že se působením redukčního činidla redukuje sloučenina obecného vzorce I,



kde

A, X_4 , X_5 , R a Y mají výše uvedený význam, a výsledný produkt obecného vzorce II, kde R' znamená atom vodíku a A, X_4 , X_5 a Y mají výše uvedený význam, se popřípadě podrobí etherifikační nebo acetylační reakci, načež se získaný produkt popřípadě převede v adiční sůl.