



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 02.IX.1967 (P. 122 435)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 10.VII.1973

Kl. 12p,13

MKP C07d 43/00

UKD

Współtwórcy wynalazku: Rolf Banholzer, Alex Heusner, Otto Korn-
dörfer, Werner Schulz, Gerhard Walther, Karl
Zeile

Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem (Nie-
miecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu tropowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarza-
nia pochodnych kwasu tropowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę $-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$ oraz grupę o wzorze 2,
 R_2 oznacza nasyconą albo nienasyconą resztę ali-
fatyczną o prostym albo rozgałęzionym łańcuchu
o 1—16 atomach węgla, która może być podsta-
wiona grupą cykloalkilową, lub resztą benzyłową
ewentualnie podstawioną chlorowcem lub grupą
fenyłową albo grupą cykloalkilową o 3—8 ato-
mach węgla. R_3 oznacza grupę o wzorze 3 lub
o wzorze 4, w których to wzorach R_4 oznacza atom
wodoru albo resztę acylową.

Niektóre związki o wzorze 1 zostały już opisane.
Ich otrzymywanie według stosowanych dotąd spo-
sobów jest trudne, udaje się tylko ze stosunkowo
niskimi wydajnościami i często nie prowadzi do
czystych produktów. I tak otrzymywanie estru tro-
powego kwasu α -formylofenylooctowego znane
jest z publikacji I. Asahina i H. Nogami. Proce-
dings of the Empirical Academy of Japan 16, 230
(1940). W tym celu działa się estrem etylowym
kwasu mrówkowego na ester tropowy kwasu fe-
nylooctowego w obecności sodu w eterze. C. A
Friedmann i inni (J. Chem. Soc. 1956, 310 reakcję
tę prowadził w obecności etanolanu sodu w ksyle-
nie. Wskutek nietrwałości estru tropowego kwasu
 α -formylooctowego lub produktów wyjściowych
wydajności w obu tych procesach wynosiły tylko
około 40% wydajności teoretycznej.

2

Redukcję estru tropowego kwasu α -formylofe-
nylooctowego prowadzi się według opisu patento-
wego NRF 1 102 106 przez uwodornienie w obecno-
ści niklu Raney'a. Sposób ten jest jednak bardzo
nieekonomiczny, gdyż wymaga stosowania 60 g
katalizatora na 16 g produktu wyjściowego, przy
czym wydajność wynosi około 60% zanieczyszczono-
nego apotropiną produktu z tych względów tech-
niczne stosowanie tej metody, praktycznie nie jest
brane pod uwagę.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że pochodne kwasu
tropowego można wytwarzać łatwo w skali tech-
nicznej z dobrą wydajnością o dużym stopniu
czystości, nawet w przypadku podstawionych przy
azocie związków o wzorze 1, które były dotąd w
ogóle niedostępne lub tylko bardzo trudno dostę-
pne.

Według wynalazku ester alkilowy kwasu alfa-
formylofenylooctowego poddaje się przeestryfiko-
waniu alkoholem o wzorze $R_5\text{OH}$, w którym R_5
odpowiada grupie o wzorze 5, po czym otrzymany
ester kwasu alfa-formylofenylooctowego ze zwią-
zkiem o wzorze $R_5\text{OH}$ redukuje się borowodorkiem
metal.

Sposób według wynalazku przebiega według
schematu reakcji przedstawionego na załączonym
rysunku: Pierwszy etap polega na reakcji estru
alkilowego kwasu alfaformylofenylooctowego, ko-
rzystnie estru z niższym alkilem, jak np. estru
metylowego, z alkoholem o wzorze $R_5\text{OH}$, korzys-

tnie w temperaturze 100–140°C i przy zastosowaniu obojętnego rozpuszczalnika, jak toluen lub ksylen, jako środowiska reakcji. Wydajność wynosi ponad 80% wydajności teoretycznej. W drugim etapie następuje redukcja do związku o wzorze 6. Jako środek redukujący służy borowodorek metalu w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika. Takimi rozpuszczalnikami są, obok wody, rozpuszczalniki organiczne, jak metanol, etanol, eter, benzen i ich mieszaniny. Odpowiednimi borowodorkami metali są np. borowodorek litowy, sodowy i potasowy.

W przypadku wytwarzania związku o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 oznacza grupę o wzorze 4, w której R_4 oznacza grupę acylową, to otrzymany związek o wzorze 1 zawierający wolną grupę hydroksylową acyluje się w znany sposób np. przez traktowanie halogenkiem kwasowym lub bezwodnikiem kwasowym.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się jako produkty końcowe początkowo zawsze racematy. Dla otrzymania czystych stereoisomerów przeprowadza się w znany sposób rozdzielanie racematu np. przez utworzenie soli z optycznie czynnymi kwasami, jak kwas winowy, kwas dwubenzoylowinowy, kwas kamforosulfonowy albo kwas bromokamforosulfonowy.

Związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w sole addycyjne z kwasami. Odpowiednimi kwasami są np. kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas octowy, kwas propionowy, kwas bursztynowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas askorbinowy, kwas toluenosulfonowy i 8-chloroteofilina.

Związki wyjściowe otrzymuje się znanymi metodami, np. nortropiny podstawione przy azocie można otrzymać przez reakcję dwualdehydu bursztynowego, kwasu acetonodwukarboksylowego i odpowiednich chlorowodorków amin według syntezy Robinsona-Schöpfy (J. Chem. Soc. tom 111, str. 762 1917) na nortropinony podstawione przy azocie i następującą potem redukcją. Jeżeli stosuje się przy tym wodór i nikiel Raney'a jako katalizator, to dochodzi się do postaci alfa nortropin podstawionych przy azocie (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 2 366 760), podczas gdy redukcja sodem w alkoholu albo amalgamatem sodu prowadzi do pseudotropinu (postać beta) podstawionego przy azocie (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft tom 29, str. 936 (1836)).

Zarówno jedno jak i drugie związki można stosować w sposobie według wynalazku.

Norskopiny podstawione przy azocie można otrzymywać z 0-acetyloskopiny przez odmetylowanie, np. metodą Schmidta, Wernera i Kumpke (Annalen der Chemie, tom 688, str. 288 (1965), podstawienie przy azocie i następujące potem zmydlenie.

Stosowane jako substancje wyjściowe tropen-(6)-ole-(3) otrzymuje się np. sposobem opisanym przez G. Fodora (J. Chem. Soc. (1959), str. 3461–5) z tropen-3 alfa, 6 beta-diolu.

Podstawione przy azocie granatanole otrzymuje się przez reakcję dwualdehydu glutarowego, kwa-

su acetonodwukarboksylowego i chlorowodorku odpowiedniej aminy według Robinsona-Schöpfy (J. Chem. Soc. (1924), str. 2169; Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, tom 29, str. 482; tom 38, str. 1989 i tom 86, str. 1544; J. Am. Chem. Soc. tom 72, str. 5079 (1950); Annalen der Chemie, tom 567, str. 31 (1950) i następującą potem redukcją wodorem i niklem Raney'a do postaci alfa, lub sodem w alkoholu do postaci beta (pseudo-postaci).

Podstawione przy azocie norskopiny otrzymuje się metodą K. Zeile i A. Heusnera, Chem. Ber. 90, 2800 i 2809 (1957) przy zastosowaniu odpowiedniej aminy, zaś podstawione przy azocie norteloidyny metodą Schöpfy, Arnolda, [Annalen der Chemie, 558, 109 (1947)], przy czym należy zastosować inne odpowiednie aminy.

Podstawione przy azocie 6-hydroksynortropiny otrzymuje się przy zastosowaniu odpowiednich amin według A. Stolla, B. Beckera, E. Juckera, [Helv. Chim. Acta 35, 1263 (1952)]; J. C. Sheehana, B. M. Blooma, [J. Am. Chem. Soc. 74, 3825 (1952)]; P. Nedenakov, N. Clauson-Kaasa, [Acta chem. scand. 8, 1295 (1954)].

Związki możliwe do otrzymania sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmaceutyczne, szczególnie wykazują działanie centralne antycholinergiczne i rozkurczowe, przy czym odznaczają się szczególnym działaniem przeciw chorobie Parkinsona.

Nowe związki o wzorze 1, jak i ich addycyjne sole z kwasami, mogą być stosowane same lub w połączeniu z innymi substancjami czynnymi. Stosowanymi postaciami użytkowymi są np. tabletki, kapsułki, czopki, roztwory, soki lub proszki, przy czym do ich sporządzania stosuje się zwykle w tej dziedzinie używane środki pomocnicze jak nośniki, środki rozpryskujące lub smarujące, albo środki dla osiągnięcia efektu przedłużonego działania. Sporządzanie takich postaci użytkowych prowadzi się w znany w produkcji sposób. Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek, nie ograniczając go.

Przykład I. 500 mg krystalicznego metylanu sodowego zawiesza się w 500 ml toluenu, doprowadza do wrzenia, wkrapla przy ciągłym mieszanin, równocześnie roztwór 58,8 g (0,33 mola) alfa-formylofenylooctanu metylu w 250 ml toluenu i roztwór 35,3 g (0,25 mola) tropiny w 250 ml toluenu przy równoczesnym powolnym oddestylowywaniu mieszaniny toluenu z metanolem. Łażnię grzejną utrzymuje się przy tym w temperaturze około 135°C. Po całkowitym dodaniu roztworów reakcyjnych wkrapla się jeszcze 500 ml toluenu, który oddestylowuje się z powrotem w tej samej ilości. Po zakończeniu reakcji mieszaninę pozostawia się na noc, po czym wytrącony osad zbiera na naczyniu, przemywa toluenem oraz kilkakrotnie acetonem i suszy w próżni w 100°C. Otrzymuje się 57,5 g (alfa-formylofenylooctan tropiny) z wydajnością 79,8% wydajności teoretycznej, o temperaturze topnienia 222–223°C (rozkład).

28,7 g (0,1 mola) alfa-formylofenylooctanu tropiny zawiesza się w mieszaninie chlorku metylenu i metanolu i dodaje w temperaturze 20°C 1,9 g

(0,05 mola) borowodorku sodowego w trzech porcjach w ciągu 45 minut, przy czym po dodaniu ostatniej porcji alfa-formylofenylooctanu tropiny rozpuszcza się całkowicie w mieszaninie rozpuszczalników. Roztwór miesza się jeszcze przez godzinę, potem dodaje 50 ml wody i silnie miesza przez dalsze 15 minut. Oddzieloną warstwę organiczną suszy się siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z acetonu. Otrzymuje się atropinę o temperaturze topnienia 115–116°C z wydajnością 26,3 g, co odpowiada 91,0% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 500 ml toluenu ogrzewa się do wrzenia i przy ciągłym mieszaniu powoli dodaje równocześnie roztwór 58,8 g (0,33 mola), alfa-formylofenylooctanu metylu w 250 ml toluenu i roztwór 35,3 g (0,25 mola) tropiny w 250 ml toluenu. Podczas dodawania tego roztworu oddestylowuje się mieszaninę toluenu z metanolem. Temperatura łaźni grzejnej nie powinna przy tym przekraczać 135°C. Po zakończeniu dodawania obu składników reakcji wprowadza się w ciągu 1 1/2 godziny dodatkowo 500 ml toluenu i oddestylowuje mieszaninę toluenu z metanolem z tą samą szybkością. Po zakończeniu reakcji pozostawia się na noc, po czym zbiera się osad na nuczy, przemywa toluenem i kilkakrotnie acetonem. Wilgotny osad po odsączeniu na nuczy poddaje się dalszej obróbce.

28,7 g (0,1 mola) osuszonego na powietrzu osadu alfa-formylofenylooctanu tropiny rozpuszcza się w 100 ml 1 n kwasu solnego i wprowadza 20 ml 1,5 n roztworu amoniaku doprowadzając roztwór do wartości pH=7, po czym dodaje się 150 ml chlorku metylenu. Następnie w ciągu 50 minut wprowadza się w temperaturze 20°C 1–9 g (0,05 mola) borowodorku sodowego w pięciu porcjach i pozostawia do przereagowania jeszcze przez 15 minut, po czym doprowadza mieszaninę reakcyjną 2 n ługiem sodowym do wartości pH 10, oddziela fazę chlorku metylenu po krótkim mieszaniu, a fazę wodną trzykrotnie ekstrahuje chlorkiem metylenu. Połączone ekstrakty w chlorku metylenu suszy się nad siarczanem sodowym, oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość przekrystalizowuje z acetonu. Tak otrzymaną atropinę suszy się w temperaturze 60°C. Wydajność: 23,9 g=82,7% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia 114–115°C.

Przykład III. 143,7 g (0,5 mola) alfa-formylofenylooctanu tropiny otrzymanego analogicznie jak w przykładzie I albo II, zawiesza się w 200 ml wody i 800 ml chlorku metylenu i dodaje w w temperaturze 20°C przy silnym mieszaniu początkowo 5,4 g borowodorku sodowego, a następnie w odstępach godzinnych przy stałym mieszaniu jeszcze trzy razy po 5,4 g borowodorku sodowego, przy czym alfa-formylofenylooctan tropiny stopniowo się rozpuszcza. Po 6 godzinnej reakcji oddziela się warstwę chlorku metylenu, fazę wodną wytrząsa się pięciokrotnie z chlorkiem metylenu, użytego w porcjach po 100 ml, ekstrakty łączy się i suszy nad siarczanem sodowym. Pozostałość po oddestylowaniu rozpuszczalnika rozciera się z acetonem, oziębia się do temperatury 0°C, kryształy zbiera się na nuczy i przemywa miesza-

niną acetonu i eteru naftowego. Białą, czystą atropinę suszy się w temperaturze 60°C w próżni i uzyskuje się 122,7 g (84,8% wydajności teoretycznej) tego związku o temperaturze topnienia 114–115°C.

Przykład IV. W 100 litrowym urządzeniu z mieszadłem umieszcza się 62,5 litra toluenu i 17 g metanolanu sodowego i ogrzewa się do wrzenia, po czym wprowadza powoli 7,05 kg tropiny i 11,6 kg alfa-formylofenylooctanu metylu rozpuszczonych oddzielnie w 62,5 litra toluenu. Równocześnie oddestylowuje się mieszaninę toluenu z metanolem, tak, że w reaktorze znajduje się zawsze w przybliżeniu stała ilość rozpuszczalnika. Temperaturę w mieszaninie reakcyjnej utrzymuje się na poziomie 100–115°C. Po zakończeniu dopływu dodaje się dalsze 20 litrów toluenu i równocześnie oddestylowuje z powrotem tę samą ilość rozpuszczalnika. Pozostałość w urządzeniu miesza się aż do oziębienia. Wytrącone kryształy alfa-formylofenylooctanu tropiny odsysa się i przemywa 10 litrami toluenu, po czym po przekrystalizowaniu z acetonu suszy w suszarce szafkowej. Otrzymuje się 12,9 kg (89,8% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 197,5–198,5°C.

48 litrów chlorku metylenu, 12 litrów wody i 8–62 kg alfa-formylofenylooctanu tropiny umieszcza się w 100-litrowym mieszalniku, po czym do powstałej zawiesiny wprowadza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 20–25°C 1,36 kg borowodorku sodowego. Wytwarzający się podczas reakcji wodór usuwa się z mieszalnika przez odessanie. Po zakończeniu reakcji oddziela się warstwę chlorku metylenu, a warstwę wodną miesza w naczyniu o pojemności 100 l z 15, a następnie z 7 litrami chlorku metylenu. Fazy organiczne łączy się, miesza z 20 litrami wody, suszy nad siarczanem sodowym, po czym oddestylowuje częściowo rozpuszczalnik i otrzymaną pozostałość przekrystalizowuje z acetonu. Odsączoną atropinę przemywa się acetonem i suszy w suszarce szafkowej. Otrzymuje się 7,1 kg (81,7% wydajności teoretycznej) atropiny o temperaturze topnienia 111–112°C.

Przykład V. Do zawiesiny 500 mg metylenu sodowego w 500 ml wrzącego toluenu wkrapla się roztwory 53,5 g (0,3 mola) alfa-formylofenylooctanu metylu i 31,0 g (0,2 mola) skopiny, każdy w 250 cm³ toluenu i równocześnie oddestylowuje się mieszaninę toluenu z metanolem w temperaturze wrzenia 108–110°C. Następnie do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się 500 ml toluenu przy równoczesnym oddestylowaniu go w takiej samej objętości. Roztwór toluenowy, zawierający alfa-formylofenylooctan skopiny, zagęszcza się w próżni do 300 cm³, dodaje 100 ml wody i zadaje mieszaninę borowodorkiem sodowym w ilości 13,1 g (0,4 mola) podczas mieszania, w ten sposób, że w ciągu 4 godzin dodaje się co godzinę jedną czwartą całkowitej ilości. Po zakończeniu redukcji warstwę wodną oddziela się od warstwy toluenowej, wielokrotnie wytrząsa z chloroformem i ekstrakty chloroformowe dołącza się do fazy toluenowej. Po osuszeniu i oddestylowaniu rozpuszczalników pozostaje 47,4 g (78,2% teoretycznej wydajności) bezbarwnego oleju, który rozpuszcza się w etanolu, zobojętnia 1 n HBr i odparowuje do sucha. Po jedno-

krotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu z eterem otrzymuje się 59,4 g d,l-skopolaminy o temperaturze topnienia 180—182°C. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu związku jego temperatura topnienia wzrasta do 183—185°C. Podana w literaturze temperatura topnienia 185—186°C (KING; J. Chem. Soc. 115, 478 i 505). W chromatogramie bibulowym i w widmie w podczerwieni (IR) otrzymany związek jest identyczny z racemiczną skopolaminą. W sposób wyżej opisany otrzymuje się następujące związki:

Z N-propargilo-nortropiny (produkt surowy w postaci ciemnobrązowych kryształów) przez alfa-formylofenylooctan - N - propargilonortropiny, (ciemnobrązowe kryształy surowego produktu, temperatura topnienia 132—134°C, wydajność = 23,7% wydajności (teoretycznej) otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-propargilonortropiny, w postaci białych kryształów po krystalizacji z izopropanolu o temperaturze topnienia 172—174°C (wydajność 13,8%).

Z N-amylonortropiny, (jasnożółty olej, temperatura wrzenia 130—131°C przy ciśnieniu 0,1 mm/Hg przez alfa-formylofenylooctan N-amylonortropiny (żółte kryształy, surowego produktu, temperatura topnienia 130—131°C, wydajność 61,8% wydajności teoretycznej), otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-amylonortropiny; po przekrystalizowaniu z acetonitrylu, ma postać białych kryształów o temperaturze topnienia 161—162°C, (wydajność 71,2%).

Z N-izoamylonortropiny (bezbarny olej o temperaturze wrzenia 103—105°C) 0,1 mm Hg przez alfa-formylofenylooctan N-izoamylonortropiny stanowiącej produkt surowy w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 157—158°C, (wydajność 80,9% wydajności teoretycznej), otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-izoamylonortropiny w postaci białych kryształów po krystalizacji z acetonitrylu o temperaturze topnienia 168—170°C (wydajność = 41,4% wydajności teoretycznej)

Z N-heksylonortropiny (bezbarny olej o temperaturze wrzenia 125—127°C (0,01 mm/Hg), przez alfa-formylofenylooctan N-heksylonortropiny (produkt surowy w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 171—173°C o wydajności = 74,3%), otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-heksylonortropiny w postaci białych kryształów wykrystalizowanych z acetonu o temperaturze topnienia 144—147°C z wydajnością 18,6% wydajności teoretycznej; chlorowoderek estru acetylotropowego N-heksylonortropiny w postaci białych kryształów wytrączanych eterem o temperaturze topnienia 179—181°C o wydajności = 41,8% wydajności teoretycznej.

Z N-heptylonortropiny (bezbarny olej o temperaturze wrzenia 130—131°C (0,01 mm/Hg przez alfa-formylofenylooctan N-heptylonortropiny stanowiący produkt surowy w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 122—123°C, wydajność 63,4% wydajności teoretycznej) otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-heptylonortropiny w postaci białych kryształów z acetonitrylu wydajność = 56,6% wydajności teoretycznej).

Z N-oktylonortropiny (jasnożółty olej o tempe-

raturze wrzenia (132—134°C) 0,005 mm/Hg przez alfa-formylofenylooctan N-oktylonortropiny stanowiący surowy produkt w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 110—111°C i wydajności = 77% wydajności teoretycznej) otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-oktylonortropiny w postaci białych kryształów wykrystalizowanych z acetonitrylu o temperaturze topnienia 139—140°C z wydajnością 65,5% wydajności teoretycznej.

Z N-nonylonortropiny (produkt surowy w postaci jasnożółtego oleju przez alfa-formylofenylooctan N-nonylonortropiny stanowiący produkt surowy w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 98—99°C o wydajności 73,4% wydajności teoretycznej), otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-nonylonortropiny w postaci białych kryształów wykrystalizowanych z acetonitrylu o temperaturze topnienia 137—139°C z wydajnością 70% wydajności teoretycznej.

Z N-decylo-nortropiny (produkt surowy w postaci żółtego oleju przez alfa-formylofenylooctan N-decylo-nortropiny stanowiący produkt surowy w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 89—93°C o wydajności 53,3% wydajności teoretycznej), otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-decylo-nortropiny w postaci białych kryształów wykrystalizowanych z acetonitrylu o temperaturze topnienia 132—133°C z wydajnością 59,5% wydajności teoretycznej.

Z N-undecylo-nortropiny (produkt surowy) w postaci brązowego oleju przez alfa-formylofenylooctan N-undecylo-nortropiny stanowiący produkt surowy w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 98—98°C i wydajności = 60,9% wydajności teoretycznej) otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-undecylo-nortropiny w postaci białych kryształów wykrystalizowanych z acetonitrylu, o temperaturze topnienia 117—120°C z wydajnością 66,7% teoretycznej.

Z N-dodecylo-nortropiny (produkt surowy w postaci brązowego oleju przez alfa-formylofenylooctan N-dodecylo-nortropiny stanowiący (produkt surowy w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 100—102°C o wydajności = 95,5% wydajności teoretycznej) otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-dodecylo-nortropiny w postaci białych kryształów wykrystalizowanych z acetonitrylu o temperaturze topnienia 129—131°C z wydajnością 76,2% wydajności teoretycznej.

Z N-cetylo-nortropiny (produkt surowy w postaci brązowego oleju przez alfa-formylofenylooctan N-cetylo-nortropiny stanowiący produkt surowy w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 82—84°C o wydajności 77,5% wydajności teoretycznej), otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-cetylo-nortropiny w postaci białych kryształów wykrystalizowanych z acetonitrylu o temperaturze topnienia 123—124°C z wydajnością 79,4% wydajności teoretycznej.

Z N-cykloheksylometylonortropiny (produkt surowy w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 108—109°C przez alfa-formylofenylooctan N-cykloheksylometylonortropiny stanowiący produkt surowy w postaci żółtych kryształów

o temperaturze topnienia 170—171°C o wydajności 91% wydajności teoretycznej), otrzymuje się chlorowodorek estru tropowego N-cykloheksylometylonortropiny w postaci białych kryształów wykryształizowanych z acetonu o temperaturze topnienia 173—176°C z wydajnością 65,1% wydajności teoretycznej.

Z N-p-chlorobenzylonortropiny (produkt surowy w postaci żółtych kryształów przez alfa-formylofenylooctan-N-p-chlorobenzylonortropiny stanowiący produkt surowy w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 134—138°C o wydajności 75,4% wydajności teoretycznej), otrzymuje się chlorowodorek estru tropowego N-p-chlorobenzylonortropiny, w postaci białych kryształów wykryształizowanych z alkoholu o temperaturze topnienia 204—207°C z wydajnością 63,0% wydajności teoretycznej; chlorowodorek estru acetylotropowego N-izopropylonortropiny w postaci białych kryształów wykryształizowanych z izopropanolu, o temperaturze topnienia 150—152°C z wydajnością 62,0% wydajności teoretycznej; chlorowodorek estru 0-benzoilotropowego N-izopropylonortropiny w postaci białych kryształów wykryształizowanych z acetonitrylu o temperaturze topnienia 178—179°C z wydajnością 60,0% wydajności teoretycznej.

Z N-izopropylpseudonortropiny (żółtawe kryształy wykryształizowane z octanu etylu o temperaturze topnienia 112—117°C przez alfa-formylofenylooctan N-izopropylpseudonortropiny w postaci żółtych kryształów z toluenu o temperaturze topnienia 203°C o wydajności 79,3% wydajności teoretycznej), otrzymuje się chlorowodorek estru tropowego N-izopropylpseudonortropiny w postaci białych kryształów wykryształizowanych z izopropanolu o temperaturze topnienia 152—154°C z wydajnością 80,8% wydajności teoretycznej.

N-etylonortropinę, wydajność 75% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia zasady: 67—70°C; temperatura topnienia chlorowodorku 151—153°C, temperatura topnienia bromowodorku: 195—196°C. N-n-propylonoratropinę, wydajność: 78% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia chlorowodorku: 161—162°C; temperatura topnienia bromowodorku: 160—161,5°C.

N-izopropylonoratropinę, wydajność 76% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia zasady: 114—116°C; temperatura topnienia chlorowodorku: 196—198°C; temperatura topnienia bromowodorku 221—223°C. N-n-butylonoratropina, wydajność: 66,2% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia chlorowodorku: 159—161°C.

N-allilonratropinę, wydajność: 54,5% wydajności teoretycznej, temperatura topnienia zasady: 75—77°C; temperatura topnienia chlorowodorku 144—146°C.

N-cykloheksylonoratropinę, wydajność 75,0% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia chlorowodorku 166—167°C.

N-cykloheksylonoratropinę, wydajność 75,0% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia zasady: 96—98°C; temperatura topnienia chlorowodorku 197—199°C.

N-cykloooktylonratropinę, wydajność: 87,0% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia za-

sady: 114—116°C, temperatura chlorowodorku: 215—217°C. Pseudoatropinę, wydajność: 86,5% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia chlorowodorku 198—199°C.

(-)-N-etylonorskopolaminę, wydajność 80,1% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia chlorowodorku 188—190°C; $[\alpha]_{21}^D = -26,3^\circ$ ($c=2,0$).

(-)-N-propylonorskopolaminę, wydajność: 83,0% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia chlorowodorku: 177—178°C; $[\alpha]_{21}^D = -30^\circ$ ($c=2,0$).

(±)-N-izopropylonorskopolaminę, wydajność: 18% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia chlorowodorku: 213—214°C (rozkład).

(-)-N-izopropylonorskopolaminę, wydajność: 27,1% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia chlorowodorku 214—216°C (rozkład); $[\alpha]_{20}^D = -27,3$.

(±)-N-butylonorskopolaminę, wydajność: 24,5% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia chlorowodorku 133—134°C.

(-)-N-butylonorskopolaminę, wydajność 31,5% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia chlorowodorku: 146—148°C, $[\alpha]_{20}^D = -28,5^\circ$ ($c=2,0$).

(-)-N-amylonorskopolaminę, wydajność: 81,3% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia chlorowodorku: 160—162°C; $[\alpha]_{21}^D = -29,5^\circ$ ($c=2,0$).

(-)-N-izoamylonorskopolaminę, wydajność: 86,7% wydajności teoretycznej, temperatura topnienia chlorowodorku: 186—188°C; $[\alpha]_{20}^D = -28,0^\circ$.

(+)-N-heksylonorskopolaminę, wydajność: 10,0% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia chlorowodorku 153°C. (-)-N-heksylonorskopolaminę, wydajność: 55,5% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia bromowodorku: 150—152°C; $[\alpha]_{20}^D = -25^\circ$ ($c=2,0$).

(-)-N-heksylo-O-acetylonorskopolaminę, wydajność 53,6% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia chlorowodorku: 126—127°C.

(-)-N-cetylonorskopolaminę, wydajność 61% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia chlorowodorku: 151—152°C. (-)-N-allilonorskopolaminę, wydajność: 49% wydajności teoretycznej, temperatura topnienia chlorowodorku: 165—166°C; $[\alpha]_{20}^D = -27,5^\circ$.

(-)-N-benzylonorskopolaminę, wydajność: 94,5% wydajności teoretycznej, temperatura topnienia zasady: 85—86°C.

(-)-N-4-fenylbenzylonorskopolamina, wydajność: 96,5% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia chlorowodorku: 215°C (rozkład).

Przy związkach optycznie czynnych wartości dotyczące wydajności odnoszą się do zawartej w racemacie postaci optycznie czynnej.

Przykład VI. Ester tropowy N-metylogranatanolu.

500 mg krystalicznego metylanu sodowego zawieszona się w 625 ml absolutnego toluenu i do wrzącej zawiesiny metylanu sodowego wkrapla się równocześnie roztwór 77,5 g (0,5 mola) N-metylogranatanolu w 625 ml absolutnego toluenu i roztwór 116 g alfa-formylofenylooctanu metylu (0,65 mola) w 625 ml absolutnego toluenu w ciągu 8 godzin. Przy tym równocześnie oddestylowuje się

część rozpuszczalnika aby objętość mieszaniny reakcyjnej pozostawała stała. Po zakończeniu reakcji mieszaninę pozostawia się na noc. Podczas oziębiania się mieszaniny reakcyjnej wytrąca się lepki brązowy olej, który po oddzieleniu od roz-
5 tworu toluenowego ogrzewa się krótko z 400 ml acetonu na łaźni wodnej. Przy oziębianiu wykry-
stalizowuje alfa-formylofenylooctan N-metylogra-
natanolu. Wydajność: 70 g (46,6%) temperatura
topnienia=174°C.

60 g (0,2 mola) alfa-formylofenylooctanu N-me-
tylogranatanolu zawieszają się w mieszaninie 300 ml
chlorku metylenu i 80 ml wody, po czym do za-
wiesiny wprowadza się w temperaturze około 20°C
9,1 g (0,24 mola) borowodoru sodowego w małych
porcjach w ciągu 3 godzin. Podczas dodawania bo-
rowodoru zawieszony alfa-formylofenylooctan-N-
metylogranatanolu ulega rozpuszczeniu.

Po zakończeniu dodawania borowodoru sodowe-
go roztwór rozdziela się na dwie warstwy, które
miesza się jeszcze przez 1 godzinę. Następnie od-
dziela się górną warstwę wodną i wytrząsa dwu-
krotnie z 50 ml porcjami chlorku metylenu. Po-
łączone wyciągi w chlorku metylenu wytrząsa się
z wody, suszy nad siarczanem magnezowym i od-
destylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza
się w acetonie i odsysa wykrystalizowany osad.
Otrzymuje się 44,8 g (74%) estru tropowego N-me-
tylogranatanolu, o temperaturze topnienia 102—
103°C; jego chlorowodorek topnieje w temperatu-
rze 172—173°C.

Wyżej podanym sposobem można otrzymywać
następujące związki:

Z N-propargilogranatoliny (produkt surowy w
postaci brązowego oleju przez alfa-formylofenylo-
octan N-propargilogranatoliny, stanowiący produkt
surowy w postaci żółtych kryształów o tempera-
turze topnienia 120—122°C o wydajności 27,8% wy-
dajności teoretycznej), otrzymuje się chlorowodo-
rek estru tropowego N-propargilogranatoliny w
postaci lekko brązowych kryształów wykrystaliz-
zowanych z acetonitrylu o temperaturze topnienia
189—191°C, z wydajnością 20,2% wydajności teore-
tycznej.

Z N-amylogranatoliny w postaci jasnożółtego
oleju o temperaturze wrzenia 120—122°C, (0,1
mm/Hg przez alfa-formylofenylooctan N-amylogra-
natoliny produkt surowy w postaci żółtych kry-
ształów o wydajności 90,5% wydajności teoretycz-
nej), otrzymuje się chlorowodorek estru tropowe-
go N-amylogranatoliny w postaci białych kryszta-
łów wykrystalizowanych z acetonitrylu o tempe-
raturze topnienia 165—166°C z wydajnością 58,2%
wydajności teoretycznej.

Z N-izoamylogranatoliny w postaci jasnożółtego
oleju o temperaturze wrzenia 115—116°C (0,01
mm/Hg przez alfa-formylofenylooctan N-izoamylo-
granatoliny produkt surowy w postaci żółtych kry-
ształów o wydajności 79% wydajności teoretycz-
nej), otrzymuje się chlorowodorek estru tropowe-
go N-izoamylogranatoliny w postaci białych kry-
ształów wykrystalizowanych z mieszaniny acetonitrylu
i estru o temperaturze topnienia 173—174°C
z wydajnością 47% wydajności teoretycznej.

Z N-heksylogranatoliny w postaci żółtego oleju

o temperaturze wrzenia 141—143°C (0,05 mmHg
przez alfa-formylofenylooctan N-heksylogranatoli-
ny (produkt surowy w postaci żółtych kryształów
o wydajności 82,2% wydajności teoretycznej), otrzy-
muje się chlorowodorek estru tropowego N-heksy-
logranatoliny w postaci białych kryształów wykry-
stalizowanych z acetonu o temperaturze topnienia
167—168°C z wydajnością 61% wydajności teore-
tycznej; chlorowodorek estru acetylotropowego N-
heksylogranatoliny w postaci białych kryształów
z acetonitrylu o temperaturze topnienia 198—201°C
z wydajnością 59,4% wydajności teoretycznej.

Z N-heptylogranatoliny w postaci żółtego oleju
o temperaturze wrzenia 162—165°C 0,1 mmHg
przez alfa-formylofenylooctan N-heptylogranatoli-
ny (produkt surowy w postaci żółtych kryształów
o wydajności 31,2% wydajności teoretycznej), otrzy-
muje się chlorowodorek estru tropowego N-hepty-
logranatoliny w postaci białych kryształów wykry-
stalizowanych z acetonu o temperaturze topnienia
140—141°C z wydajnością 38% wydajności teore-
tycznej.

Z N-oktylogranatoliny w postaci brązowego ole-
ju przez alfa-formylofenylooctan N-oktylogranato-
liny (produkt surowy w postaci żółtych kryształów
o wydajności 80% wydajności teoretycznej), otrzy-
muje się chlorowodorek estru tropowego N-okty-
logranatoliny w postaci białych kryształów wykry-
stalizowanych z acetonitrylu o temperaturze
topnienia 140—142°C z wydajnością 41,5% wydaj-
ności teoretycznej.

Z N-nonylogranatoliny, produktu surowego w
postaci brązowego oleju przez alfa-formylofenylo-
octan N-decylogranatoliny (produkt surowy w
postaci żółtych kryształów o temperaturze topnie-
nia 95—98°C o wydajności 59% wydajności teore-
tycznej), otrzymuje się chlorowodorek estru tro-
powego N-nonylogranatoliny w postaci białych
kryształów wykrystalizowanych z acetonitrylu,
o temperaturze topnienia 140—141°C z wydajno-
ścią 51,8% wydajności teoretycznej.

Z N-decylogranatoliny, produktu surowego w
postaci brązowego oleju, przez alfa-formylofenylo-
octan N-decylogranatoliny (produkt surowy w
postaci żółtych kryształów o temperaturze topnie-
nia 90—93°C o wydajności 72,5% wydajności teore-
tycznej), otrzymuje się chlorowodorek estru tro-
powego N-decylogranatoliny w postaci białych
kryształów wykrystalizowanych z acetonu o tem-
peraturze topnienia 130—132°C z wydajnością 56,7%
wydajności teoretycznej.

Z N-undecylogranatoliny, produktu surowego w
postaci brązowego oleju, przez alfa-formylofenylo-
octan N-undecylogranatoliny, (produkt surowy w
postaci żółtych kryształów o temperaturze topnie-
nia 105—108°C o wydajności 67,5% wydajności teore-
tycznej), otrzymuje się chlorowodorek estru tro-
powego N-undecylogranatoliny w postaci białych
kryształów wykrystalizowanych z acetonu o tem-
peraturze topnienia 122—124°C z wydajnością 70%
wydajności teoretycznej.

Z N-dodecylogranatoliny, produktu surowego w
postaci brązowego oleju, przez alfa-formylofenylo-
octan N-dodecylogranatoliny (produkt surowy w
postaci żółtych kryształów o temperaturze topnie-

nia 98–100°C, o wydajności 80% wydajności teoretycznej), otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-dodecylogranatoliny w postaci białych kryształów wykrystalizowanych z acetonu o temperaturze topnienia 132–133°C z wydajnością 76,5% wydajności teoretycznej.

Z N-cetylogranatoliny, produktu surowego w postaci brązowego oleju przez alfa-formylofenylooctan N-cetylogranatoliny (produkt surowy w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 84–86°C o wydajności 73,4% wydajności teoretycznej), otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-cetylogranatoliny w postaci białych kryształów wykrystalizowanych z acetonu o temperaturze topnienia 127–128°C z wydajnością 74% wydajności teoretycznej.

Z N-cykloheksylometylogranatoliny produktu surowego w postaci żółto zabarwionego oleju, przez alfa-formylofenylooctan N-cykloheksylometylogranatoliny (produkt surowy w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 120°C o wydajności 82,5% wydajności teoretycznej), otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-cykloheksylometylogranatoliny w postaci białych kryształów wykrystalizowanych z acetonu o temperaturze topnienia 163–165°C z wydajnością 35% wydajności teoretycznej.

Z N-p-chlorobenzyllogranatoliny, produktu surowego w postaci brązowego oleju przez alfa-formylofenylooctan N-p-chlorobenzyllogranatoliny (produkt surowy w postaci brązowego oleju o wydajności 98% wydajności teoretycznej), otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-p-chlorobenzyllogranatoliny w postaci białych kryształów wykrystalizowanych z mieszaniny alkoholu i eteru o temperaturze topnienia 218–220°C z wydajnością 10,5% wydajności teoretycznej; chlorowoderek estru benzoilotropowego N-izopropylogranatoliny w postaci białych kryształów wykrystalizowanych z acetonitrylu o temperaturze topnienia 178–180°C.

Z N-izopropylpseudogranatoliny w postaci żółtych kryształów wykrystalizowanych z octanu etylu o temperaturze topnienia 89–90°C przez alfa-formylofenylooctan N-izopropylpseudogranatoliny w postaci żółtych kryształów wykrystalizowanych z mieszaniny toluenu z acetonem o temperaturze topnienia 141–143°C o wydajności 79% wydajności teoretycznej), otrzymuje się chlorowoderek estru tropowego N-izopropylpseudogranatoliny w postaci białych kryształów wykrystalizowanych z acetonitrylu o temperaturze topnienia 143–144°C z wydajnością 74% wydajności teoretycznej. Ester tropowy N-etylogranatolu z wydajnością 54% wydajności teoretycznej o temperaturze topnienia zasady 62–64°C oraz temperaturze topnienia chlorowodoru 161–163°C.

Ester tropowy N-n-propylogranatolu z wydajnością 47% wydajności teoretycznej o temperaturze topnienia zasady 70–72°C oraz temperaturze topnienia chlorowodoru 134–136°C. Ester tropowy N-izopropylogranatolu z wydajnością 54,2% wydajności teoretycznej o temperaturze topnienia zasady 110–111°C oraz temperaturze topnienia chlorowodoru 173–174°C. Ester tropowy N-n-butyllogranatolu z wydajnością 57% wydajności

teoretycznej o temperaturze topnienia zasady 62–64°C oraz temperaturze topnienia chlorowodoru 146–148°C. Ester tropowy N-n-propylpseudogranatolu z wydajnością 77% wydajności teoretycznej o temperaturze topnienia chlorowodoru 178–180°C.

Przykład VII. 6,7-dehydroatropina.

Do ogrzanej do wrzenia zawiesiny 83 mg metylanu sodowego w 90 ml absolutnego toluenu wkrapla się podczas mieszania w ciągu kilku godzin, równocześnie roztwór 10 g (0,072 mola) tropen — (8)-olu-(3 alfa) w 90 ml absolutnego toluenu i roztwór 16,25 g (0,093 mola) krystalicznego alfa-formylofenylooctanu metylu w 90 ml toluenu, przy równoczesnym oddestylowywaniu takiej samej objętości mieszaniny toluenu i metanolu, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jeszcze przez godzinę pod chłodnicą zwrotną. Roztwór reakcyjny zagęszcza się a pozostałość zadaje acetonem. Wykrystalizowujący przy rozcieraniu ester odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i osad przemywa kilkakrotnie acetonem. Otrzymuje się alfa-formylofenylooctan tropen-(8)-olu(3) z wydajnością 14,5 g (70,9%) w postaci lekko żółtawo zabarwionych kryształów o temperaturze topnienia 161–163°C (rozkład).

11,4 g (0,04 mola) otrzymanego formyloestru zawieszają się w mieszaninie 60 ml chlorku metylenu i 16 ml wody, i dodaje podczas silnego mieszania, w temperaturze pokojowej, w ciągu 2–3 godzin 1,8 (0,048 mola) borowodoru sodowego w małych porcjach. Formyloester w miarę postępującej redukcji stopniowo rozpuszcza się, po czym miesza się jeszcze przez jedną godzinę. Następnie fazę organiczną oddziela się, przemywa dwoma porcjami po 20 ml wody, suszy bezwodnym siarczanem sodowym i sączy przez węgiel, po czym zagęszcza się w próżni. Po przekrystalizowaniu z acetonu albo octanu etylu otrzymuje się 9,8 g (85,4%) czystej 6,7-dehydroatropiny o temperaturze topnienia 102–105°C. Winian topnieje w temperaturze 139–141°C (po krystalizacji z alkoholem), a pikrynian topnieje w temperaturze 155–157°C (po krystalizacji z alkoholem).

4,0 g (13,9 mola) 6,7-dehydroatropiny przeprowadza się za pomocą obliczonej ilości metanolowego roztworu kwasu solnego (roztwór chlorowodoru w metanolu) w chlorowoderek. Po zateżeniu metanolowego roztworu w próżni ogrzewa się surowy chlorowoderek z 28 ml chlorku benzoilu przez 2 godziny do temperatury 110–115°C. Oziębioną mieszaninę reakcyjną zadaje się eterem, przy czym wytrąca się chlorowoderek O-benzolilo-6,7-dehydroatropiny, który wkrótce krystalizuje. Po kilkakrotnym przekrystalizowaniu z octanu etylu albo z mieszaniny metanolu z eterem otrzymuje się substancję analitycznie czystą, w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 149–151°C.

Przykład VIII. Ester tropowy N-etylonortrop-(6)-en-3 alfa-olu otrzymuje się wychodząc z N-etylonortrop-(6)-en-3 alfa-olu w sposób opisany w przykładzie VII. Surową zasadę estru przeprowadza się w znany sposób w chlorowoderek, który po przekrystalizowaniu z acetonu, w postaci

białych kryształów topnieje w temperaturze 172—173°C. Wyodrębniony jako produkt pośredni surowy alfa-formylofenylooctan N-etylonortrop-(6)-en-3 alfa-olu topnieje w temperaturze 171—174°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa N-etylonortrop-(6)-on-3-alfa-olu otrzymuje się przez alkilowanie nortrop-(6)-en-3-alfa-olu bromkiem etylu. Produkt wrze w temperaturze 104—106°C (13 mm Hg temperatura topnienia wynosi 56,5—58°C. Nortrop-(6)-en-3-alfa-olu otrzymuje się przez odmetylowanie 3 alfa-acetoksytrop-(6)-onu za pomocą fosgeny poprzez N-chlorokarbonylo-3 alfa-acetoksytrop-(6)-en o temperaturze topnienia 85—86°C, a następnie zmydlenie. Otrzymany chlorowodorek nortrop-(6)-en-3 alfa-olu topnieje w temperaturze 279—280°C (rozkład), wydzielona z niego zasada topnieje po przekrystalizowaniu z cykloheksanu w temperaturze 175,5—176,5°C.

Przykład IX. Chlorowodorek pseudo-6,7-dehydroatropiny.

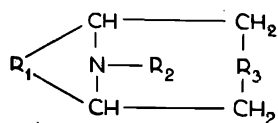
Surowy alfa-formylofenylooctan trop-(6)-en-3 beta-ol wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VII wychodząc zamiast z trop-(6)-en-3 alfa-olu, z izomerycznego trop-(6)-en-3-beta-olu o temperaturze topnienia 225—227°C (rozkład).

8,0 g (0,028 mola) otrzymanego wyżej estru formylowego rozpuszcza się w mieszaninie 27,85 ml 1 n kwasu solnego i 120 ml chlorku metylenu i zadaje podczas energicznego mieszania za pomocą mieszadła magnetycznego, w otwartym naczyniu, w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, 5,57 g (0,146 mola) borowodoru sodowego, po czym miesza się jeszcze przez 15 minut. Następnie oddziela się warstwę organiczną, przemywa dwukrotnie wodą i zateża osuszony roztwór w chlorku metylenu pod próżnią wytwarzaną za pomocą pompy wodnej strumieniowej. Otrzymany surowy produkt traktuje się 2n kwasem solnym i eterem. Fazę

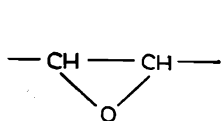
kwaśną alkalizuje się amoniakiem i wytrząsa kilkakrotnie z chlorkiem metylenu. Ekstrakty organiczne łączy się i po osuszeniu zateża się w próżni. Surową pseudo-6,7-dehydroatropinę rozpuszcza się w eterze, rafinuje węglem i wytrąca chlorowodorek po dodaniu metanolowego roztworu kwasu solnego przez dalszy dodatek eteru. Otrzymana początkowo sól w postaci oleju wkrótce krystalizuje, po czym przekrystalizowuje się ją z izopropanolu. Otrzymuje się białe kryształy o temperaturze topnienia 169—172°C.

Zastrzeżenie patentowe

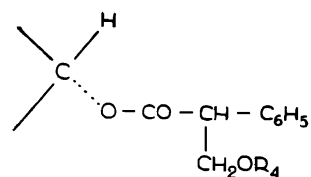
Sposób wytwarzania pochodnych kwasu tropowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, lub grupę o wzorze 2, R_2 oznacza nasyconą lub nienasyconą resztę alifatyczną o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu o 1—16 atomach węgla, ewentualnie podstawioną grupą cykloalkilową, grupę benzyłową ewentualnie podstawioną chlorowcem lub grupą fenyłową lub resztą cykloalkilową o 3—8 atomach węgla, R_3 oznacza grupę o wzorze 3 lub o wzorze 4, przy czym R_4 oznacza atom wodoru lub resztę acylową, **znamienny tym**, że ester kwasu alfa-formylofenylooctowego, korzystnie zawierający w grupie estrowej niższy alkil, poddaje się przeestryfikowaniu alkoholem o wzorze $R_5\text{OH}$, w którym R_5 oznacza grupę o wzorze 5, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, po czym w otrzymanym związku grupę formylową redukuje się borowodorkiem metalu, korzystnie borowodorkiem metalu alkalicznego do grupy alkoholowej, którą ewentualnie acyluje się w znany sposób i otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 w postaci racematów ewentualnie rozdziela się w znany sposób i ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.



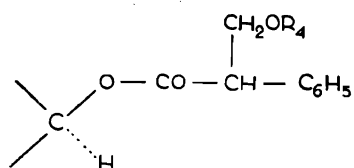
WZÓR 1



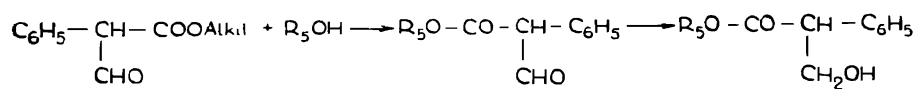
WZÓR 2



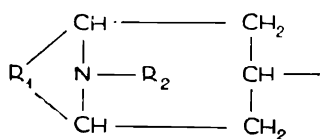
WZÓR 3



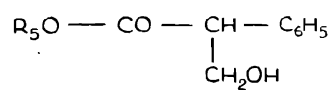
WZÓR 4



Schemat



WZÓR 5



WZÓR 6

ERRATA

Lam 9, wiersz 57
jest: wydajność 75,0%
powinno być: wydajność 72,0%

Lam 10, wiersz 52
jest: czynnych wartości
powinno być: czynnych o wartości

Lam 12, wiersz 33
jest: alfa-Lormylofenylo-
powinno być: alfa-formylofenylo-

Lam 12, wiersz 34
jest: octan N-decylogranatoliny
powinno być: octan N-nonylogranatoliny

Lam 12, wiersz 43
jest: alfa-formylofeny-
powinno być: alfa-formylofenylo-