

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

86980

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 49/36

Zgłoszono: 28.09.72 (P. 157993)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl.² C07D 233/02

Zgłoszenie ogłoszono: 30.09.73

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1977

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu wykazujących cenne właściwości przeciwbakteryjne.

Nowe pochodne imidazolu otrzymywane sposobem według wynalazku przedstawia ogólny wzór 1, w którym R¹ i R² oznaczają atomy wodoru lub R¹ i R² razem tworzą pierścień benzenowy skondensowany z pierścieniem imidazolowym, R³ oznacza rodnik alkilowy o 6—14 atomach węgla, rodnik benzyłowy zawierający jako podstawniki 0—5 atomów chloru w pierścieniu benzenowym, lub oznacza rodnik 3-alkoksy-2-hydroksypropylowy, w którym część alkoksylowa zawiera 4—8 atomów węgla, R⁴ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, A oznacza grupę łączącą o wzorze $-\text{CH}_2/\text{n}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}/\text{OH}/\text{CH}_2/-$, $-\text{CH}_2/\text{z}-\text{OCH}_2\text{CH}_2/\text{p}/\text{O}/\text{CH}_2/-$, $-\text{CH}_2/\text{m}/\text{CONH}/\text{CH}_2/\text{n}/\text{NHCO}/\text{CH}_2/\text{m}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}/\text{CH}_2/\text{o}/\text{CH}_2/\text{s}/\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2/\text{r}/\text{Z}/\text{CH}_2/\text{r}-$ lub $-\text{CH}_2\text{CONH}/\text{CH}_2/\text{z}-\text{O}/\text{CH}_2/\text{z}-\text{O}/\text{CH}_2/\text{s}/\text{NHCOCH}_2-$, w których to wzorach m, n, p oraz r oznaczają liczby całkowite, przy czym m = 1—2, n = 2—12, p = 0—2, r = 1—4, Z oznacza rodnik fenylenowy, naftylenowy lub fenylenodwuoksyłowy, każdy z nich ewentualnie podstawiony atomami chloru, grupami metoksyłowymi lub metylowymi, lub oznacza rodnik alkilenodwuoksyłowy o 2—12 atomach węgla, a X¹ i X² niezależnie oznaczają reszty kwasu, takiego jak kwas chlorowcowodorowy, metanosulfonowy lub p-toluenosulfonowy.

Gdy we wzorze 1 R³ oznacza rodnik alkilowy ko-

2

rzystny jest rodnik o łańcuchu prostym, np. n-oktył, n-decyl lub n-dodecyl. Gdy R³ oznacza rodnik benzyłowy podstawiony atomami chloru, korzystny jest 4-chloro- lub 2,4-dwuchlorobenzyl. Gdy R³ oznacza rodnik 3-alkoksy-2-hydroksypropylowy, część alkoksylowa korzystnie jest o łańcuchu prostym zawierającym 4—8 atomów węgla.

Gdy R⁴ oznacza rodnik alkilowy, korzystnie jest nim metyl.

Gdy grupa wiążąca A oznacza $-\text{CH}_2/\text{n}-$ wówczas n oznacza korzystnie wartość liczbową 2, 4, 6, 8, 10 lub 12.

Gdy grupa A oznacza $-\text{CH}_2/\text{z}/\text{OCHCH}_2/\text{p}/\text{O}/\text{CH}_2/\text{z}-$, wówczas p oznacza korzystnie zero.

Korzystną grupą o wzorze $-\text{CH}_2/\text{m}/\text{CONH}/\text{CH}_2/\text{z}/\text{NHCO}/\text{CH}_2/\text{m}-$ oznaczoną symbolem A jest grupa o powyższym wzorze, w którym m oznacza 1, a symbol n oznacza 4, 6, 8, 10 lub 12.

Korzystną grupą o wzorze $-\text{CH}_2/\text{r}/\text{Z}/\text{CH}_2/\text{r}-$ jest grupa o powyższym wzorze, w którym r oznacza 1, 2 lub 3, a symbol Z oznacza rodnik fenylenowy, fenylenodwuoksyłowy lub naftylenowy, każdy ewentualnie podstawiony atomami chloru lub rodnikami metoksyłowymi lub metylowymi, np. rodnik o- lub p-fenylenowy, 2,5-dwumetylo-1,4-fenylenowy, 2,5-dwumetoksy-1,4-fenylenowy, 2,4,5,6-czterochloro-1,3-fenylenowy, 1,5-naftylenowy lub 1,4-fenylenodwuoksyłowy lub symbol Z oznacza rodnik alkilenodwuoksyłowy o łańcuchu prostym i

2—12 atomach węgla, np. rodnik heksylenodwuo-
ksylowy.

Szczególnie korzystną grupę związków wytwa-
rzanych sposobem według wynalazku stanowią te
związki o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2
oznaczają atomy wodoru lub R^1 i R^2 razem tworzą
sprzężony pierścień benzenowy, R^3 oznacza rodnik
alkilowy o łańcuchu prostym z 8—10 atomami wę-
gla, rodnik 4-chlorobenzylowy lub rodnik 2,4-dwu-
chlorobenzylowy, R^4 oznacza atom wodoru lub rodnik
metylowy, reszta anionowa o wzorze $/X^1X^2/^{2-}$
oznacza dwa monoaniony chlorkowe, bromkowe lub
metanosulfonianowe, a A oznacza jedną z wyżej
wymienionych grup wiążących.

Z określonej wyżej korzystnej grupy związków
wyróżnia się podgrupa związków o ogólnym wzorze
1, w którym R^1 , R^2 , R^3 i reszta anionowa o
wzorze $/X^1X^2/^{2-}$ mają wyżej podane znaczenia, a
A oznacza rodnik o-, m- lub p-fenylenowy, ewen-
tualnie podstawiony jednym lub kilkoma atomami
chloru lub rodnikami metoksyłowymi lub me-
tyłowymi.

Również z wyżej wymienionej grupy związków
wyróżnia się podgrupa stanowiąca związki o ogólnym
wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 i reszta anio-
nowa o wzorze $/X^1X^2/^{2-}$ mają wyżej podane zna-
czenia, a A oznacza grupę wiążącą o wzorze
— $/CH_2/_{m}CONH/CH_2/_{n}NHCO/CH_2/_{m}$ —, w którym m
oznacza 1, a n oznacza 4—12 oraz podgrupa
związków o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 , R^2 ,
 R^3 i reszta anionowa $/X^1X^2/^{2-}$ mają wyżej podane
znaczenia, a A oznacza grupę wiążącą o wzorze
— $/CH_2/_{n}$ —, w którym n oznacza 4—12.

Konkretne pochodne imidazolu otrzymane sposo-
bem według wynalazku opisano w przykładach I—
—III, z których szczególnie korzystne są związki
zawierające resztę anionową, stanowiącą dwa mo-
noaniony chlorkowe lub bromkowe, związane z
kationem dwuimidazolilowym, zwłaszcza związki
takie jak dwubromek 1,1'-/1,2-ksylileno/-dwu-/3-n-
decyloimidazoliowy/, dwuchlorek 1,1'-oktametyle-
no-dwu-/karbamoilometylo/-dwu-/3-n-decyloimida-
zoliowy/ (związek nr 20 w tablicy 1), dwuchlorek
1,1'-dwukametyleno-dwu-/karbamoilometylo/-dwu-
-/3-n-oktyloimidazoliowy/ (związek 21 w tablicy 1)
i dwubromek 1,1'-dekametyleno-dwu-/3-n-decylo-
-2-metyloimidazoliowy/ (związek nr 40 w tablicy 1).

Sposobem według wynalazku nowe związki o
wzorze ogólnym 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 i X^2
mają wyżej podane znaczenia, wytwarza się przez
poddanie czwartorzędowaniu związku o wzorze o-
gólnym 2, w którym R^1 , R^2 , R^4 i A mają wyżej
podane znaczenia, z co najmniej jednym równo-
ważnikiem cząsteczkowym środka czwartorzędują-
cego o wzorze ogólnym $R^3/X^1X^2/$, albo z co naj-
mniej dwoma równoważnikami cząsteczkowymi
środka czwartorzędującego o wzorze ogólnym R^3X^1
lub R^3X^2 albo z jednym równoważnikiem cząstecz-
kowym środka czwartorzędującego o wzorze ogólnym
 R^3X^1 i następnie z co najmniej jednym równo-
ważnikiem cząsteczkowym środka czwartorzędu-
jącego o wzorze ogólnym R^3X^2 , w których to wzor-
ach R^3 , X^1 i X^2 mają wyżej podane znaczenia, po-
czym w otrzymanym związku o wzorze 1 ewen-

tualnie wymienia się anion $/X^1X^2/^{2-}$ na inny anion
w reakcji podwójnej wymiany z odpowiednią solą,
np. solą rozpuszczalną w wodzie lub solą nie roz-
puszczalną w wodzie, taką jak żywica jonitowa.

Proces korzystnie prowadzi się w podwyższonej
temperaturze ewentualnie w środowisku rozpusz-
czalnika lub rozcieńczalnika.

Związki wytwarzane sposobem według wynalaz-
ku wykazują cenne właściwości przeciwbakteryjne
w szerokim zakresie zarówno przeciwko bakteriom
Gram-ujemnym jak i bakteriom Gram-dodatnim,
co zostało stwierdzone w licznych badaniach. Zwią-
zki te są użyteczne jako ogólne antyseptyki, jako
przedoperacyjne środki odkażające skórę, a także
w higienie zębów, np. do przeciwdziałania tworze-
niu się kamienia nazębnego oraz do zapobiegania
lub leczenia zapalenia dziąseł. Dzięki temu zwią-
zki te mogą być stosowane jako substancje czynne
w środkach odkażających stosowanych doustnie, w
mieszaniu z obojętnym rozcieńczalnikiem lub noś-
nikiem, np. w postaci pastylek, sterylnych płuka-
nek do ust, pasty do zębów, galaretek dentystycz-
nych lub emulsji, do utrzymania higieny zębów w
celu przeciwdziałania tworzeniu się nalotów dzią-
seł, również w postaci maści, kremów lub steryl-
nych wodnych albo olejowych roztworów lub za-
wiesin do stosowania miejscowego, a także jako
środki odkażające do ogólnego stosowania w postaci
wodnych lub olejowych roztworów lub zawiesin o-
raz w postaci aerozoli.

Środki odkażające zawierające związki czynne
wytwarzane sposobem według wynalazku mogą za-
wierać typowe zaróbki i nośniki i wytwarza się je
w znany sposób.

Środki odkażające, zawierające jako substancję
czynną wyżej opisane związki, korzystnie wytwa-
rza się w postaci pastylek o wadze 1 g, do stoso-
wania doustnie, zawierających 1—10 mg substan-
cji czynnej, proszków i tabletek do rozpuszczania
w wodzie i stosowania roztworu jako antyseptyk,
płukanek do ust zawierających 0,05—0,5% substan-
cji czynnej, past i galaretek do zębów zawierają-
cych 0,05—1,0% na ogół 0,1—0,5% substancji czyn-
nej oraz roztworów wodnych o zawartości 0,02—
—1,0% substancji czynnej do stosowania jako anty-
septyk. Środki odkażające, zawierające związek
przeciwbakteryjny wytwarzany sposobem według
wynalazku, mogą występować w postaci koncen-
tratu wodnego, zawierającego substancję czynną w
ilości od 1% do stopnia nasycenia.

Wynalazek objaśniają niżej podane przykłady.

Przykład I. Mieszanie 10,3 g metanosulfo-
nianu n-decyłu i 7,2 g 1,1'-oktametyleno-dwu-/kar-
bamoilometylo/-dwuimidazolu ogrzewano w tempe-
raturze 130°C, przy czym w początkowej fazie re-
akcji temperatura mieszaniny reakcji wzrosła do
165°C. Po upływie 15 minut mieszaninę ochłodzono
i otrzymany produkt w postaci żywicy rozpuszczo-
no we wrzącym acetonie, po czym roztwór pozo-
stawiono do krystalizacji na przeciąg 48 godzin.

Wytrącony biały osad odsączono i przemyto ace-
tonem i eterem.

Otrzymano dwumetanosulfonian 1,1'-aktametyl-

no-dwu-/karbamoilometylo-/dwu-/3-n-decyloimidazoliowy/ o temperaturze topnienia 84—87°C.

Powyższy proces powtórzono z tą różnicą, że zamiast 1,1'-oktametyleno-dwu-/karbamoilometylo-/dwuimidazolu i metanosulfonianu n-decyłu użyto 5 odpowiednio 1,1'-/1,2-ksylileno-/dwuimidazol i bromek n-decyłu. Otrzymano dwubromek 1,1'-/1,2-ksylileno-/dwu-/3-n-decyloimidazoliowy/ o temperaturze topnienia 198—200°C, po krystalizacji z acetonitrylu.

1,1'-oktametyleno-dwu-/karbamoilometylo-/dwuimidazol, stosowany jako związek wyjściowy, otrzymano jak następuje: 1,58 g 50% zawiesiny wodoru sodu w oleju odmyto z oleju eterem naftowym o temperaturze wrzenia 60—80°C, po czym dodano 10 ml dwumetyloformamidu i do otrzymanej zawiesiny wkroplono, przy mieszaniu i w atmosferze azotu, roztwór 3,54 g imidazolu w 10 ml dwumetyloformamidu. Po ustaniu wydzielania się wodoru do mieszaniny wkroplono roztwór 7,7 g (1/2 równoważnika) N,N-oktametyleno-dwu-/α-chloroacetamidu/ w 10 ml dwumetyloformamidu i pozostawiono na noc.

Po przesączeniu odparowano rozpuszczalnik, pozostałość zaś przekrystalizowano z acetonitrylu, o-

trzymując 1,1'-oktametyleno-dwu-/karbamoilometylo-/dwuimidazol o temperaturze topnienia 128—129°C.

1,1'-/1,2-ksylileno-/dwuimidazol otrzymano podobnie stosując 1/2 równoważnika 1,2-dwuchlorometylenobenzenu zamiast N,N-oktametyleno-dwu-/α-chloroacetamidu/. Tak otrzymany 1,1'-/1,2-ksylileno-/dwuimidazol wykazywał temperaturę topnienia 91,5—92,5°C po krystalizacji z octanu etylu.

Przykład II. Do roztworu 1,18 g dwuchloroku 1,1'-/1,2-ksylileno-/dwu-/3-n-decyloimidazolu/ w 20 ml wody dodano roztwór 0,58 g benzoesu sodu w 5 ml wody i otrzymaną zawiesinę mieszano w ciągu 30 minut. Wytrącony osad przekrystalizowano z acetonu otrzymując dwubenzoesan 1,1'-/1,2-ksylileno-/dwu-/3-n-decyloimidazoliowy/ o temperaturze topnienia 105—115°C.

Przykład III. Postępując jak w przykładzie I i stosując odpowiednią pochodną dwuimidazolu zamiast 1,1'-aktametyleno-dwu-/karbamoilometylo-/dwuimidazolu i odpowiedni środek czwartorzędowy o wzorze R³—X¹ lub R³—X² zamiast sulfonianu n-decylometanowego otrzymano związki o wzorze 3 zestawione w tablicy I i związki o wzorze 11 zestawione w tablicy II.

Tablica I
(Związki o wzorze 3)

Nr związku	A	R ³	R ⁴	X ² = X ¹	Rozpuszczalnik do krystalizacji	Temperatura topnienia (°C)
1	—/CH ₂ / ₂ —	n-decyl	H	Br	acetonitryl	250—253 (rozkład)
2	—/CH ₂ / ₄ —	n-decyl	H	Br	acetoctan etylu	63—65
3	—/CH ₂ / ₅ —	n-decyl	H	Br	aceton-octan etylu	91—92
4	—/CH ₂ / ₆ —	n-decyl	H	Br	aceton-octan etylu	55—58
5	—/CH ₂ / ₆ —	4-chlorobenzyl	H	Br	aceton-acetonitryl	125—128
6	—/CH ₂ / ₆ —	2,4-dwuchlorobenzyl	H	Br	aceton-acetonitryl	145—146
7	—/CH ₂ / ₁₀ —	n-decyl	H	Br	woda	66—68
8	—/CH ₂ / ₁₀ —	2,4-dwuchlorobenzyl	H	Br	woda	225—226,5
9	wzór 4	n-decyl	H	Cl	acetonitryl	116—118
10	wzór 4	4-chlorobenzyl	H	Cl	acetonitryl	245—248
11	wzór 4	2,4-dwuchlorobenzyl	H	Cl	etanol-eter	247—248
12	wzór 5	n-decyl	H	Cl	acetonitryl	223,5—225,5
13	wzór 6	n-decyl	H	Cl	acetonitryl	100—102
14	wzór 7	n-decyl	H	Cl	acetonitryl	203—205
15	wzór 8	n-decyl	H	Cl	woda	230 (rozkład)
16	wzór 9	n-decyl	H	Cl	acetonitryl-octan etylu	140—145
17	—CH ₂ CO.NH/CH ₂ / ₄ .NH. COCH ₂ —	n-decyl	H	Cl	aceton-woda	129—132
18	—CH ₂ CO.NH/CH ₂ / ₆ .NH. COCH ₂ —	n-oktyl	H	Cl	aceto-acetonitryl	112—114
19	—CH ₂ CO.NH/CH ₂ / ₆ .NH. COCH ₂ —	n-decyl	H	Cl	aceton-woda	115—118
20	—CH ₂ CO—NH/CH ₂ / ₈ .NH. COCH ₂ —	n-decyl	H	Cl	aceton-acetonitryl	101—104
21	—CH ₂ CO.NH/CH ₂ / ₁₀ .NH. COCH ₂ —	n-oktyl	H	Cl	aceton-woda	98,5—100
22	—CH ₂ CO.NH/CH ₂ / ₁₀ .NH. COCH ₂ —	n-decyl	H	Cl	aceton-woda	83—85,5
23	—CH ₂ CO.NH/CH ₂ / ₁₀ .NH. COCH ₂ —	n—C ₇ H ₁₅ C—CH ₂ . CH/OH/CH ₂ —	H	Cl	aceton-acetonitryl	112—113

Tablica I c.d.

Nr związ- ku	A	R ³	R ⁴	X ¹ = X ²	Rozpuszczalnik do krystalizacji	Temperatura topnienia (°C)
24	—CH ₂ CO.NH/CH ₂ /12.NH. COCH ₂ —	n-oktyl	H	Cl	acetonitryl	138—140
25	—CH ₂ CO.NH/CH ₂ /12.NH. COCH ₂ —	n-decyl	H	Cl	acetonitryl	144—146
26	—/CH ₂ /10—	n-oktyl	H	Br	aceton	90—93
27	—/CH ₂ /10—	n—C ₇ H ₁₅ O—CH ₂ CH/CH/CH ₂ —	H	Cl	—	90,5—92
28	—/CH ₂ /12—	n-decyl	H	Br	woda	65—68
29	—CH ₂ CH/CH/CH ₂ —	n-oktyl	H	Br	aceton-aceto- nitryl	152—154
30	—CH ₂ CH/CH/CH ₂ —	n-decyl	H	Br	aceton-aceto- nitryl	158—160
31	—CH ₂ CH/CH/CH ₂ —	n-dodecyl	H	Br	aceton-aceto- nitryl	154—157
32	—/CH ₂ /0/CH ₂ /2—	n-decyl	H	Cl	aceton	63—65
33	—CH ₂ CO.NH/CH ₂ /8.NH. COCH ₂ —	n-oktyl	H	Cl	aceton-aceto- nitryl	97—101
34	—CH ₂ CO.NH/CH ₂ /10.NH. COCH ₂ —	2,4-dwuchloro- benzyl	H	Cl	aceton-woda	252,5—253,5*)
35	—CH ₂ CO.NH/CH ₂ /12.NH. COCH ₂ —	2,4-dwuchloro- benzyl	H	Cl	aceton-woda	237—238,5
36	—CH ₂ CO.NH/CH ₂ /5O/CH ₂ /5 NH.COCH ₂ —	n-decyl	H	Cl	—	58—61
37	—CH ₂ CO.NH/CH ₂ /O/CH ₂ /6O/ /CH ₂ /3.NH.COCH ₂ —	n-oktyl	H	Cl	aceton	85,5—87
38	wzór 10	n-decyl	H	Cl	acetonitryl	201—205
39	—/CH ₂ /2—	n-decyl	CH ₃	Br	acetonitryl	296—298
40	—/CH ₂ /10—	n-decyl	CH ₃	Br	aceton	77—79
41	—CH ₂ CO.NH/CH ₂ /8.NH. COCH ₂ —	n-decyl	CH ₃	Cl	—	104—106
42	wzór 10	n-decyl	CH ₃	Br	—	210—213

*) solwat acetonowy

Tablica II
(Związek o wzorze 11)

Nr związ- ku	n	R ⁴	R ³	Rozpuszczalnik do krystalizacji	Temperatura topnienia (°C)
43	4	H	n-oktyl	acetonitryl	115—118
44	4	H	n-decyl	acetonitryl	117—121
45	6	H	n-oktyl	aceton	160—161,5
46	6	H	n-decyl	aceton	179—181

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ i R² oznaczają atomy wodoru lub R¹ i R² razem tworzą pierścień benzenowy skondensowany z pierścieniem imidazolowym, R³ oznacza rodnik alkilowy o 6—14 atomach węgla, rodnik benzylowy zawierający jako podstawniki 0—5 atomów chloru w pierścieniu benzenowym, lub oznacza rodnik 3-alkoksy-2-hydroksypropylowy, w którym część alkoksylowa zawiera 4—8 atomów węgla, R⁴ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, A oznacza grupę łączącą o wzorze —/CH₂/n—, —CH₂CH/OH/CH₂/—, —/CH₂/2/OCH₂CH₂/pO/CH₂/2—, —/CH₂/mCONH/CH₂/nNHCO/CH₂/m—, —CH₂CONH/CH₂/5O/CH₂/5NHCOCH₂—, —/CH₂/rZ/CH₂/r—, lub —CH₂CONH/CH₂/3O/CH₂/6O/CH₂/3NHCOCH₂—, w których to wzorach m, n, p oraz r oznaczają

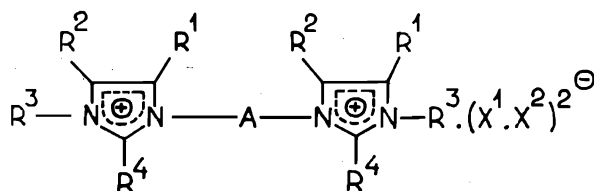
liczby całkowite, przy czym m=1—2, n=2—12, p=0—2, r=1—4, Z oznacza rodnik fenylenowy, nafitylenowy lub fenylendwuoksyowy, każdy z nich ewentualnie podstawiony atomami chloru, grupami metoksyłowymi lub metylowymi, lub oznacza rodnik alkenodwuoksyowy o 2—12 atomach węgla, a X¹ i X² niezależnie oznaczają reszty kwasu, takiego jak kwas chlorowcowodorowy, metanosulfonowy lub p-toluenosulfonowy, ~~znamienny tym~~, że pochodną imidazolu o ogólnym wzorze 2, w którym A, R¹, R² i R⁴ mają wyżej podane znaczenia, poddaje się czwartorzędowaniu z co najmniej jednym równoważnikiem cząsteczkowym środka czwartorzędującego o wzorze ogólnym R³/X¹X²/ albo z co najmniej dwoma równoważnikami cząsteczkowymi środka czwartorzędującego o wzorze ogólnym R³X¹ lub R³X² albo z jednym równoważnikiem cząsteczkowym środka czwartorzędującego o wzorze ogólnym R³X¹ i następnie z co najmniej jednym rów-

noważnikiem cząsteczkowym środka czwartorzędowego o wzorze ogólnym R^3X^2 , w których to wzorach R^3 , X^1 i X^2 mają wyżej podane znaczenia, po czym w otrzymanym związku ewentualnie wymienia się anion $/X^1X^2/^{2-}$ na inny anion w reakcji podwójnej wymiany z odpowiednią solą.

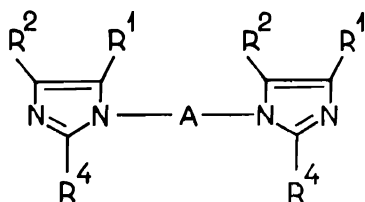
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

czwartorzędowanie prowadzi się przy ogrzewaniu reagentów, ewentualnie w obecności dodatkowego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.

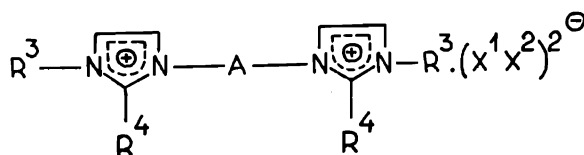
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję podwójnej wymiany prowadzi się przy użyciu soli rozpuszczalnej w wodzie lub żywicy jonitowej.



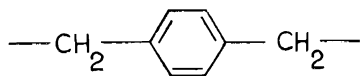
WZÓR 1



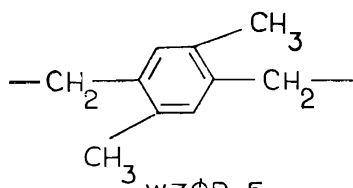
WZÓR 2



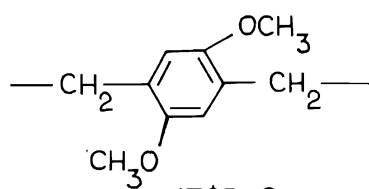
WZÓR 3



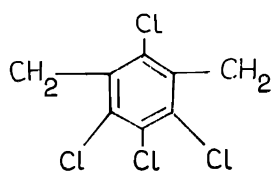
WZÓR 4



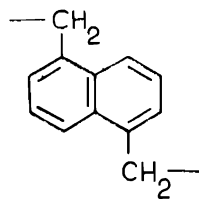
WZÓR 5



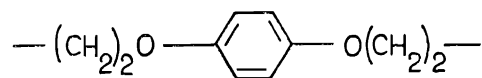
WZÓR 6



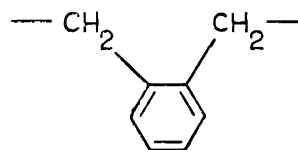
WZÓR 7



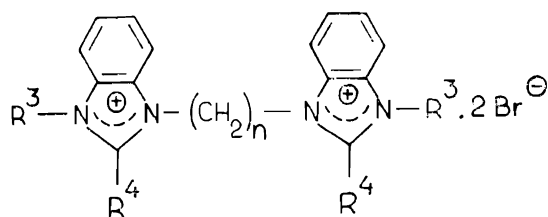
WZÓR 8



WZÓR 9



WZÓR 10



WZÓR 11