



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 62081

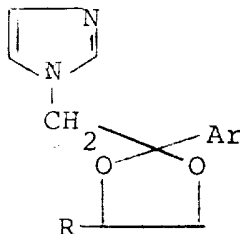
(45) Patentti myönnetty 10 11 1982
Patent m. 11012

(51) Kv. Ik.³/Int. Cl.³ C 07 D 405/06

(21) Patentihakemus — Patentansökn. ing	760175
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	26.01.76
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	26.01.76
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	28.07.76
(44) Nähtävääksipanon ja kuul. julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl. skriften publicerad	30.07.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	27.01.75
06.10.75 USA(US) 544157, 619863	

- (71) Janssen Pharmaceutica Naamloze Vennootschap, Turnhoutsebaan, 30, Beerse, Belgia-Belgien(BE)
- (72) Jan Heeres, Vosselaar, Belgia-Belgien(BE)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-(1,3-dioksolan-2-yyylimetyyli)-imidatsolijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 1-(1,3-dioxolan-2-ylmetyl)-imidazolderivat

Keksintö koskee menetelmää uusien 1-(1,3-dioksolan-2-yyylimetyyli)-imidatsolijohdannaisten, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happo-additiosuolojen ja optisesti aktiivisten isomeerien valmistamiseksi. Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia antimykoottisina aineina. Uusien imidatsolijohdannaisten kaava on



I

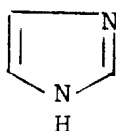
jossa Ar on fenyyli, substituoitu fenyyli, tienyyli, klooritienyyli tai naftyyli, jolloin substituoitussa fenyyli-ryhmässä on 1-3 substituenttia, jotka toisistaan riippumatta voivat olla halogeeniatomeja, C₁₋₄-alkyyli-, C₁₋₄-alkoksi-, nitro- tai syaaniryhmiä, ja R on 2-10 hiiliatomia sisältävä alkyyli, alkoksimetyyli, jonka alkoksiryhmässä

on 1-10 hiiliatomia, etenyyli, propenyylioksimetyyli, 2-propynyylioksimetyyli, hydroksimetyyli, halogeenimetyyli, aryyli, aryyli- C_{1-4} -alkyyli, aryylioksimetyyli, aryyliitiometyyli tai aryyliometoksimetyyli, jolloin aryyliiryhmä on fenyyli, substituoitu fenyyli, naftyyli tai mono- tai dihalogeeninaftyyli ja jolloin substituoitussa fenyyli-ryhmässä on 1-3 substituenttia, jotka toisistaan riippumatta voivat olla C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkoksi-, syaani-, nitro-, fenyyli-, fenyyli-metyyli-, bentsoyyli-, halogeenibentsoyyli-, C_{1-4} -alkyylikarbonyyli-, C_{1-4} -alkoksikarbonyyli- tai trifluorimetyyliryhmiä, sillä edellytyksellä, että kun läsnä on enemmän kuin yksi substituentti, vain yksi niistä voi olla fenyyli, bentsoyyli, bentsoyyli tai klooribentsoyyli.

US-patenttijulkaisussa 3 575 999 on kuvattu läheistä rakennetta olevia yhdisteitä, joiden antimykootin aktiivisuus in vitro on verrattavissa kaavan I mukaisten yhdisteiden aktiivisuuteen. Nyt kuvatut yhdisteet ovat kuitenkin huomattavasti aktiivisempia in vivo, etenkin vaginaalisen kandidiaasin suhteen, kuin em. tunnetut yhdisteet.

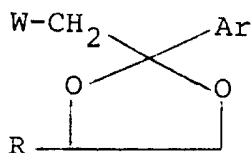
Kaavan I mukaisia imidatsolijohdannaisia, niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ja optisesti aktiivisia isomeerejä voidaan valmistaa

a) saattamalla yhdiste, jonka kaava on



II

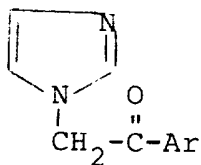
tai sen alkalimetallisuola reagoimaan, edullisesti korotetussa lämpötilassa, yhdisteen kanssa, jonka kaava on



III

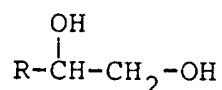
jossa W on halogeeni, sopivassa orgaanisessa liuottimessa, edullisesti alkalimetallijodidin läsnäollessa, tai

b) ketalisoimalla yhdiste, jonka kaava on



IV

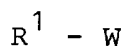
yhdisteellä, jonka kaava on



V

edullisesti alkoholin ja sopivan vahvan hapon läsnäollessa, tai

c) O-alkyloimalla sinänsä tunnetulla tavalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on HOCH_2- , yhdisteellä, jonka kaava on

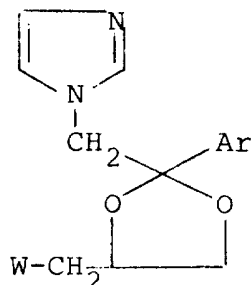


VI

jossa R^1 on alkyyli, alkenyyli, 2-propynylyli tai aryyylimetyyli ja W on halogeeni, edullisesti sopivan orgaanisen liuottimen ja sopivan vahvan emäksen läsnäollessa, kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa R on $\text{R}^1-\text{O}-\text{CH}_2$, tai

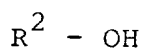
d) kondensoimalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on HOCH_2- , sopivan kaavan alkyyli-OH mukaisen alkanolin kanssa, edullisesti sopivassa orgaanisessa liuottimessa sopivan vahvan hapon läsnäollessa, kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa R on alkyyli-O- CH_2 -, tai

e) O-alkyloimalla sinänsä tunnetulla tavalla yhdiste, jonka kaava on



VII

jossa W on halogeeni, yhdisteellä, jonka kaava on



VIII

jossa R^2 on alkyyli, alkenyyli, 2-propynylyli, aryyylimetyyli tai aryyli, edullisesti sopivan orgaanisen liuottimen ja sopivan vahvan emäksen läsnäollessa, kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa R on $\text{R}^2-\text{O}-\text{CH}_2$, ja haluttaessa muutetaan saatu yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi saattamalla yhdiste reagoimaan sopivan hapon kanssa, ja/tai muutetaan yhdiste optisesti

aktiiviksi isomeeriksi sinänsä tunnetulla tavalla.

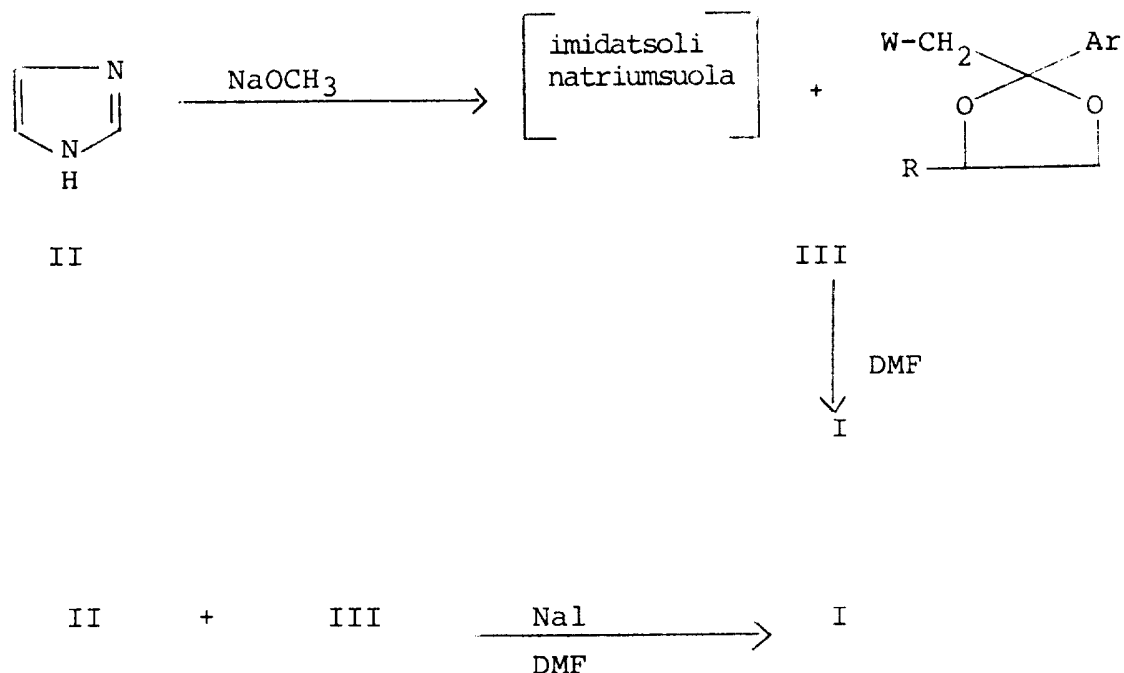
Menetelmässä a) kaavan II mukainen imidatsoli tai sen alkali-metallisuola saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa, jossa W on halogeeni, edullisesti bromi tai kloori.

Imidatsoli voidaan ensin muuttaa metallisuolaksi käsittelemällä sopivalla metalloivalla aineella, kuten metallialkoksidilla, esim. natrium- tai kaliummetanolaatilla tai metallihydridillä kuten natriumhydridillä. Näin saatu metallisuola saatetaan sitten reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa sopivassa orgaanisessa liuotuksessa, kuten dimetyyliformamidissa tai dimetyyliasetamidissa. Pieni määrä alkalimetallijodidia, kuten natrium- tai kaliumjodidia, voidaan edullisesti lisätä reaktiota edistämään. Vaihtoehtoisesti imidatsolin reaktio kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa muodostamatta edeltä käsin suolaa saattamalla reagoivat aineet kosketuksiin toistensa kanssa sopivassa orgaanisessa liuotuksessa kuten dimetyyliformamidissa tai dimetyyliasetamidissa. Näissä olosuhteissa on sopivaa käyttää imidatsoliylimäärää tai lisätä reaktioseokseen sopivaa emästä kuten natrium- tai kaliumkarbonaattia tai -bikarbonaattia sitomaan reaktion kuluessa vapautuva happo. Imidatsoliylimäärän käyttö on kuitenkin edullisempi. Edelleen on edullista suorittaa reaktio metallijodidin, kuten natrium- tai kaliumjodidin läsnäollessa.

Menetelmässä a) voidaan käyttää korotettua lämpötilaa nopeuttamaan reaktion kulkua ja reaktiot suoritetaan edullisesti reaktioseoksen kiehumislämpötilassa.

Tässä ja seuraavissa menetelmävaihtoehdoissa reaktiotuotteet voidaan eristää väliaineesta ja tarvittaessa puhdistaa edelleen alalla yleisesti tunnetuilla menetelmillä, kuten uuttamalla, hienoksi jauhamalla, kiteyttämällä, kromatografisesti, jne.

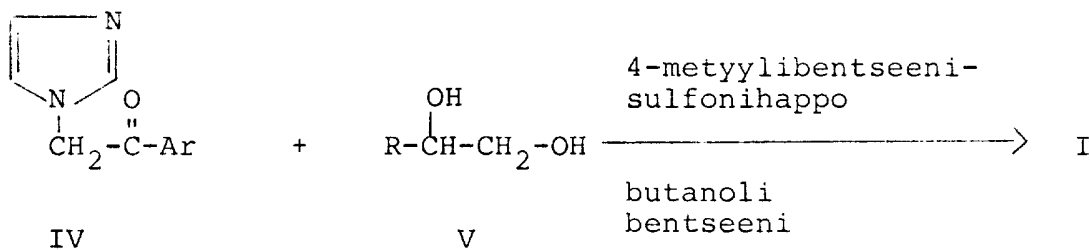
Menetelmä a) on täydellisemmin kuvattu seuraavassa reaktio-kaavion avulla.



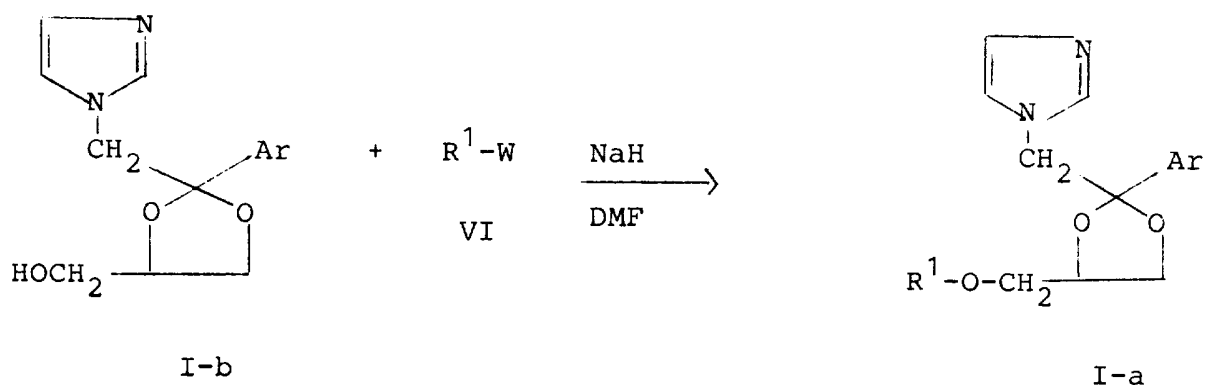
Menetelmän b) ketalisointireaktio voidaan suorittaa käyttämällä kirjallisuudessa kuvattuja analogisia menetelmiä, esim. 2-bromietyyli-2,4-difenyyli-1,3-dioksolaanin valmistamiseksi (Synthesis, 1974 (I), 23).

Suoritettaessa reaktio edullisella tavalla keitetään kumpaakin reagoivaa ainetta usean tunnin ajan poistaen vesi atseotrooppisesti sopivassa orgaanisessa liuottimessa, edullisesti yksinkertaisen alkoholin, kuten etanolin, propanolin, butanolin tai pentanolin, ja sopivan vahvan hapon, kuten 4-metyyllibentseenisulfonihapon läsnäollessa. Sopivia orgaanisia liuottimia ovat esim. aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, metyylibentseeni ja dimetyyllibentseeni ja tyydyttyt hiilivedyt, kuten sykloheksaani.

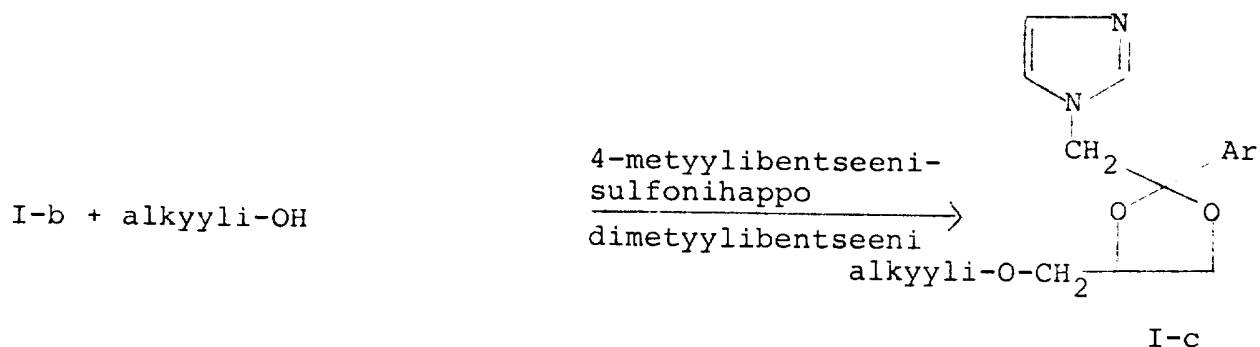
Edellä mainittu reaktio voidaan kuvata seuraavasti:



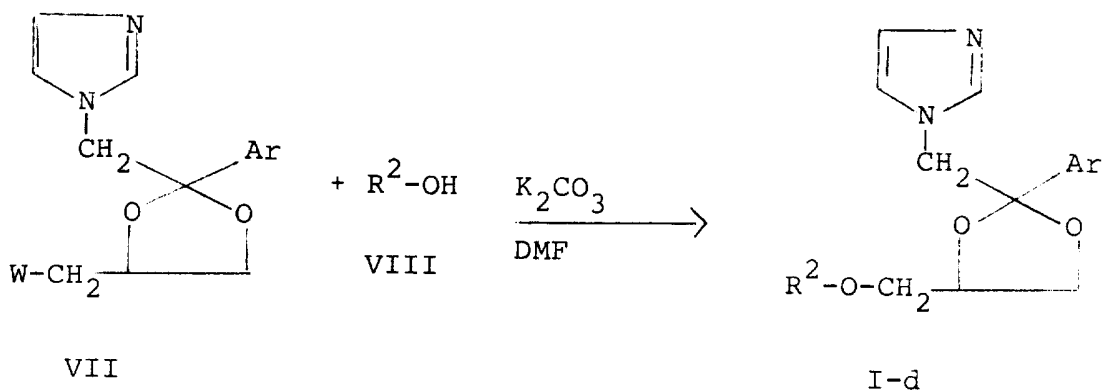
Menetelmällä c) voidaan valmistaa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R tarkoittaa alkoksimetyyli-, alkenyylioksimetyyli-, 2-propynylioksimetyyli- tai aryylimetoksimetyyliradikaalia, jolloin O-alkyloidaan sinänsä tunnetulla tavalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on hydroksimetyyliryhmä kaavan VI mukaisella yhdisteellä, jossa kaavassa W tarkoittaa samaa kuin edellä. Edullisesti reaktio suoritetaan sopivassa orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa tai dimetyyliasetamidissa, sopivan vahvan metalliemäksen, kuten natriumhydridin, natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin läsnäollessa.



Menetelmässä d) valmistetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R tarkoittaa alkyyliloksimetyyliryhmää, kondensoimalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on hydroksimetyyli, sopivan alkanolin kanssa. Mainittu kondensaatioreaktio voidaan suorittaa keittämällä reagoivia aineita yhdessä pystyjäähdyttimen alla ja poistamalla vesi atseotrooppisesti sopivassa orgaanisessa liuottimessa, kuten aromaattisessa hiilivedyissä, esim. bentseenissä, metyylibentseenissä tai dimetylibentseenissä, tyydytetyissä hiilivedyissä, kuten sykloheksaanissa, tai itse alkanolissa, sopivan vahvan hapon, kuten 4-metyyliloksimetyylisulfonihapon läsnäollessa.



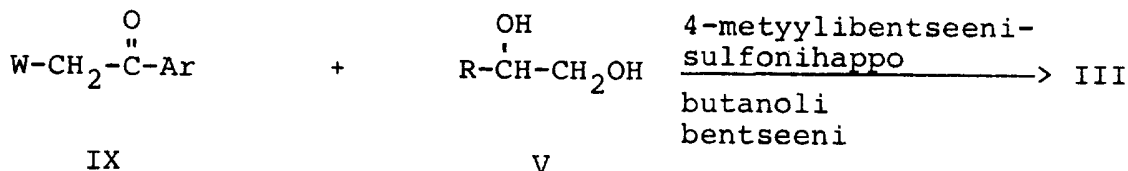
Menetelmällä e) voidaan valmistaa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R tarkoittaa alkoksimetyyli-, alkenyylioksimetyyli-, 2-propynylioksimetyyli-, aryylioksimetyyli- tai aryylioksimetyyliryhmää, jolloin O-alkyloidaan sinänsä tunnetulla tavalla kaavan VII mukainen yhdiste kaavan VIII mukaisella hydroksiyhdisteellä.



Edellä mainituissa menetelmissä emäsmuodossa saadut kaavan I mukaiset imidatsolijohdannaiset voidaan muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuoloikseen saattamalla yhdiste reagoimaan sopivan hapon kanssa, sopivia happoja ovat epäorgaaniset hapot, kuten kloorivety-, bromivety- ja jodivetyhappo; rikki-, typpi, ja tiosyaanihappo; fosforihappo; orgaaniset hapot, kuten etikka-, propaani-, hydroksietikka-, α -hydroksipropaani-, 2-oksipropaani-, etaanidikarboksyyli-, propaanidikarboksyyli-, 1,4-butaanidikarboksyyli-, (Z)-2-buteenidikarboksyyli-, (E)-2-buteenidikarboksyyli-, 2-hydroksi-1,4-butaanidikarboksyyli-, 2,3-dihydroksi-1,4-butaanidikarboksyyli-, 2-hydroksi-1,2,3-propaanitrikarboksyyli-, bentsoe-, 3-fenyylipropeen-, α -hydroksibentseenietikka-, metaanisulfony-etaanisulfony-, 2-hydroksi-etaanisulfony-, 4-metyylibentseenisulfony-, 2-hydroksibentsoe-, 4-amino-2-hydroksibentsoe-, 2-fenoksibentsoe- ja 2-asetyylioksimibentsoehappo. Suolat vuorostaan muutetaan vastaaviksi vapaiksi emäksiksi tavallisella tavalla, esim. reaktiossa emäksen kanssa, kuten natrium- tai kaliumhydroksidin.

Kaavan III mukaiset välituotteet voidaan valmistaa ketalisoimalla kaavan IX mukainen ketoni, jossa Ar ja W merkitsevät samaa kuin edellä, sopivalla kaavan V mukaisella diolilla samalla tavalla, kuin

edellä on kuvattu valmistettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä, yhdisteistä IV ja V.

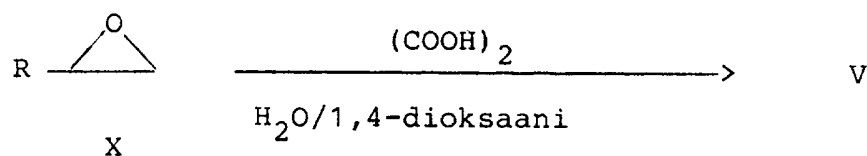


Vaihtoehtoisesti valmistetaan kaavan III mukaiset välituotteet transketalisoimalla IX mukaisen ketonin ketaalijohdannainen, kuten alempi alkyyliketaali tai syklinen alempi alkyleeniketaali, kaavan V mukaisella glykolilla samanlaisissa olosuhteissa kuin edellä on kuvattu suoralle ketalisoinnille. Tässä lähtöaineina käytetyt alempi alkyyliketaalit ja sykliset alempi-alkyleeniketaalit saadaan helposti ketalisoimalla kaavan IX mukainen ketoni alemmalla alkanolilla tai alkaanidiolilla alalla tunnettujen menetelmien mukaisesti. Joukko sellaisia yhdisteitä ja niiden valmistusmenetelmiä on kuvattu US-patenttijulkaisuissa 3 575 999 ja 3 717 655.

Kaavan III mukaiset välituotteet, joissa R ei ole fenyyli silloin, kun Ar on fenyyli, ovat uusia yhdisteitä.

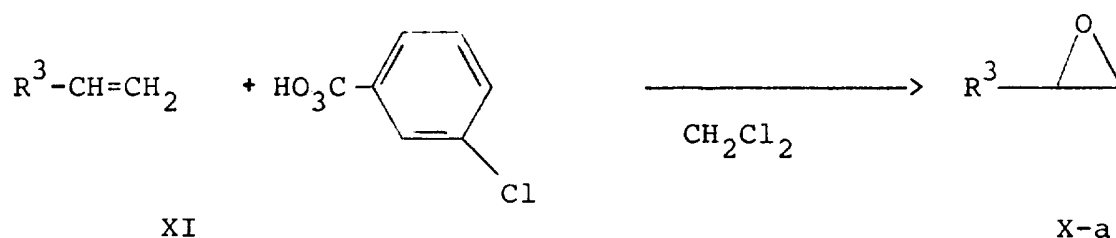
Joukko kaavan V mukaisia prekursori glykoleja on tunnettu ja ne voidaan kaikki valmistaa kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien mukaan.

Yleensä ne voidaan johtaa vastaavista kaavan X mukaisista 2-R-oksiraaneista pilkkomalla oksiraanirunko hydrolyyttisesti sopivalla vahvalla hapolla, kuten etaanidikarboksyylihapolla, rikkihapolla tai kloorivetyhapolla.



Kaavan X mukaiset oksiraanit voidaan vuorostaan saada usealla eri tavalla.

Ne kaavan X-a mukaiset yhdisteet, joissa R³ tarkoittaa alkyyli- tai aryyli-alempialkyyli-ryhmää, voidaan esim. valmistaa hapettamalla sopivassa kaavan XI mukainen alkeeni tai aryyli-alkeeni sopivalla hapettavalla aineella, kuten bentseeniperoksihapolla esim. 3-klooribentseeniperoksihapolla.



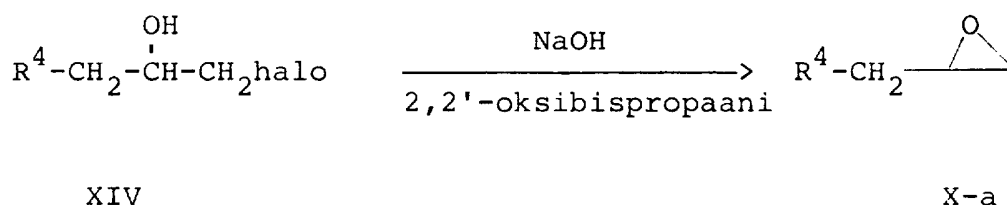
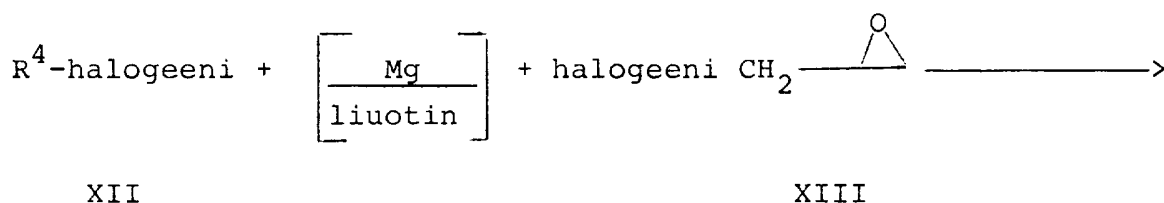
Kaavan X-a mukaisia välituotteita voidaan vaihtoehtoisesti myös valmistaa

i) muuttamalla sopiva kaavan XII mukainen halogenidi, jossa R^4 on alkyyli- tai aryyli-alempi-alkyyli-ryhmä, jossa on yksi hiiliatomi vähemmän kuin vastaavassa R^3 :ssa, Grignardkompleksiksi magnesiumin kanssa,

ii) saattamalla mainittu Grignardkompleksi reagoimaan sopivan kaavan XIII mukaisen halogeenimetyylioksiraanin kanssa, jolloin saadaan kaavan XIV mukainen α -halogeenimetyylialkoholihydride; ja

iii) suorittamalla XIV:lle renkaan sulkemisreaktio emäskäsittelyllä, esim. natriumhydroksidilla sopivassa liuottimessa kuten 2,2'-oksibispropanissa.

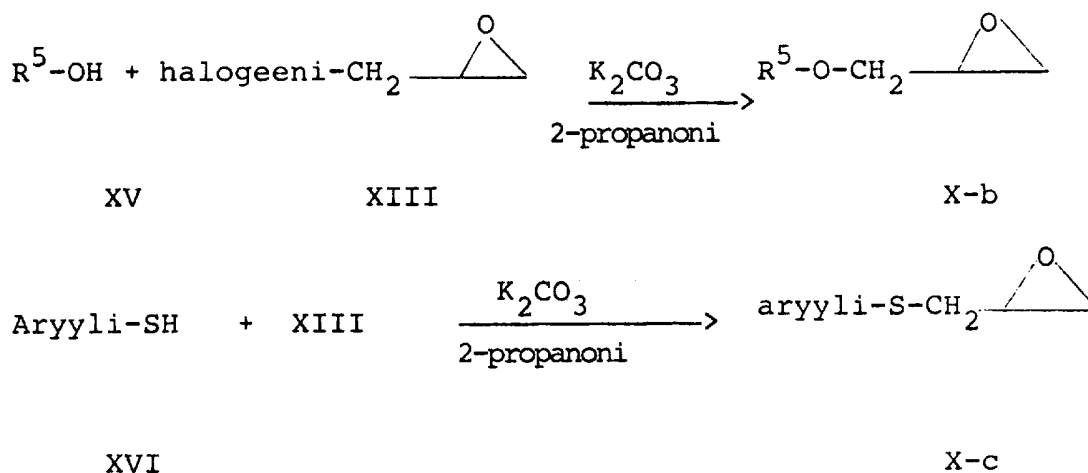
Edellämainittua reaktiosarjaa kuvaa täydellisemmin seuraava reaktiokaavio:



Ne kaavan X mukaiset välituotteet, joissa R on alkyylioksimetyyli-, alkenyylioksimetyyli-, 2-propynylioksimetyyli-, aryyli-metoksimetyyli- tai aryylioksimetyyli-ryhmä, X-b, saadaan helposti saattamalla sopiva kaavan XV mukainen hydroksiyhdiste, jossa R on alkyyli-, alkenyyli-, 2-propynyli-, aryyli- tai aryyli-metyyli-ryhmä, reagoimaan sopivan kaavan XIII mukaisen 2-halogeenimetyylioksiraanin kanssa käyttämällä alalla yleisesti tunnettuja O-alkylointimenetelmiä.

Kaavan X mukaiset välituotteet, joissa R tarkoittaa aryyli-
metyyli-ryhmää, X-c, voidaan valmistaa analogisesti a-alkyloimalla
kaavan XVI mukainen aryylioli kaavan XIII mukaisella 2-halogeeni-
metyylioksiraanilla.

Edellämäinittuja reaktioita kuvataan seuraavassa:



Kaavan V mukaiset välituotteet, joissa R tarkoittaa alkenyyli-
ryhmää, voidaan valmistaa esimerkiksi lähtemällä sopivasta hydroksi-
alkyyli-
substituoidusta etaanidiolista ketalisoidulla etaanidioliryhmä
sopivalla ketonilla, esim. 2-propanonilla, muuttamalla sitten jäljel-
le jäävä hydroksiryhmä alkyylketjussa metaanisulfonaattiryhmäksi
reaktiossa metaanisulfonyylikloridin kanssa, lohkaisemalla metaani-
sulfonihappo käsittelemällä sopivalla vahvalla emäksellä kuten nat-
riumhydridillä sopivassa liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa ja
lopulta vapauttamalla vapaa dioli ketaalista käsittelemällä sopival-
la vahvalla mineraalilapolla, kuten kloorivety- tai rikkihapolla.

Edellämäinittut reaktiot suoritetaan edullisesti siten, että
ketalisointivaiheessa käytetty ketoni on kaavan IX mukainen väli-
tuote, jolloin kaavan III mukaiset alkenyyli-
substituoidut diokso-
laanit saadaan suoraan edellämäinittun reaktiosarjan kuluessa.

Kaavan IX mukaiset prekursoriaryyliketonit ovat yleisesti
tunnettuja ja ne voidaan valmistaa kirjallisuudessa kuvattujen tun-
nettujen menetelmien mukaisesti.

Bromidit esimerkiksi saadaan helposti bromaamalla vastaava
metyyliaryylimetanoni bromilla.

Kaavan IV mukaiset aroxyylimetyyylisubstituoidut imidatsolit, joista osa on kuvattu US-patenttijulkaisuissa 3 717 655 ja 3 658 813, valmistetaan sopivasti saattamalla kaavan IX mukainen yhdiste reagoimaan imidatsolin kanssa samalla tavalla kuin edellä on kuvattu valmistettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä imidatsolistä ja kaavan III mukaisista yhdisteistä.

Kaavan VII mukaiset reaktiiviset esterit, joita käytetään välituotteina valmistettaessa kaavan I-d mukaisia yhdisteitä saadaan helposti muuttamalla vastaava kaavan I-b mukainen alkoholi reaktiiviseksi esteriksi alalla yleisesti tunnettujen menetelmien mukaan. Esim. metaanisulfonaatit ja 4-metyylibentseenisulfonaatit valmistetaan sopivasti saattamalla alkoholi reagoimaan metaanisulfonyylikloridin tai 4-metyylibentseenisulfonyylikloridin kanssa ja halogenidit voidaan valmistaa saattamalla alkoholi reagoimaan sopivan halogenoivan aineen, kuten sulfuryylikloridin, fosforipentakloridin, fosforipentabromidin tai fosforyylikloridin kanssa. Kun reaktiivinen esteri on jodidi, se valmistetaan edullisesti vastaavasta kloridista tai bromidista korvaamalla siinä oleva halogeeni jodilla.

Kaavasta I ilmenee, että yhdisteiden rakenteessa on kaksi asymmetristä hiiliatomia, nimittäin dioksolaanirungon 2- ja 4-asemissa ja ne voivat tästä johtuen esiintyä erilaisina stereokemiallisina optisesti isomeerisina muotoina.

Kaavan I mukaiset diastereomeeriset rasemaatit, joita nimitetään cis- ja trans-muodoiksi niiden sääntöjen mukaan, jotka on esitetty julkaisussa "Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts during the 9th Collective Period (1972-1976)", julkaisu C.A. 1972,76, Index Guide Section IV, s. 85, voidaan erottaa sinänsä tunnetulla tavalla. Sopivia menetelmiä tähän tarkoitukseen ovat esimerkiksi selektiivinen kiteytys ja pylväskromatografia. Joukolle yhdisteitä määritettiin stereokemiallinen konfiguraatio kokeellisesti. Jäljelle jäävissä tapauksissa on yleisen tavan mukaan sovitettu ensiksi eristetyn stereokemiallisen muodon nimittämisestä A:ksi ja toisen B:ksi sen enempää viittaamatta varsinaiseen stereokemialliseen konfiguraatioon.

Koska asymmetriset hiiliatomit ovat jo olemassa kaavan III mukaisissa välituotteissa on myös mahdollista erottaa cis- ja trans-muodot, tai yleisesti "A" ja "B"-muodot tässä vaiheessa, jonka jälkeen vastaavat kaavan I mukaisten yhdisteiden muodot voidaan saada niiden ja imidatsolin välisen reaktion jälkeen, kuten edellä on kuvattu. Kaavan III mukaisten yhdisteiden cis- ja trans-muodon erottaminen voidaan suorittaa tunnetulla tavalla, kuten edellä on kuvattu kaavan I mukaisten yhdisteiden erottamisesta cis- ja trans-muodoikseen.

Kun R kaavan III mukaisissa välituotteissa tarkoittaa hydroksimetyyliryhmää, voi olla edullista ensin esteröidä mainittu hydroksimetyyliryhmä sopivalla happohalogenidilla, esim. bentsoyylikloridilla, jonka jälkeen näin saadut esterit erotetaan cis- ja trans-muodoikseen, joista happoryhmä seuraavaksi lohkaistaan hydrolyyttisesti emäksisessä ympäristössä, jolloin saadaan kaavan III mukaisten haluttujen hydroksimetyyli-substituoitujen välituotteiden vastaavat muodot.

On ilmeistä, että cis- ja trans-diastereomeeriset rasemaatit voidaan edelleen hajottaa optisesti isomeereikseen, cis(+)-, cis(-)-, trans(+)- ja trans(-)- käyttämällä menetelmiä, jotka ovat alaa tuntevien tiedossa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden happoadditiosuolat ovat hyödyllisiä aineita sienten ja bakteerien torjuntaan. Sellaisina ne ovat arvokkaita hoidettaessa ihmisiä ja eläimiä, jotka kärsivät tauteja aiheuttavista mikro-organismeista.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden fungisidisen ja bakterisidisen aktiivisuuden laajaa spektriä kuvaavat selvästi jäljessä esitetyt kokeelliset tiedot.

Fungisidista aktiivisuutta osoittava koe tehtiin käyttäen Sabouraud'in nesteliuosta koeputkissa, joista kukin sisälsi 4,5 ml nesteliuosta, jotka oli pidetty autoklaavissa 120°C:ssa 15 minuutin ajan. Aineet liuotettiin 50 % etanoliin väkevyyteen 20 mg/ml ja laimennettiin seuraavaksi steriilillä tislattulla vedellä väkevyyteen 10 mg/ml. Seuraavat kymmenyslaimennukset tehtiin sitten tislai-

tulla vedellä, jolloin saatiin perusliuossarja. Jokaiseen putkeen, joka sisälsi 4,5 ml Sabouraud'in nesteliuosta lisättiin 0,5 ml yhtä perusliuosta, jolloin saatiin tutkittavasta kemikaalista väkevyyss 100 μ g, 10 μ g, 1 μ g tai 0,1 μ g per ml liuosta.

Kuitumaisia sieniä inkuboitiin 25°C:ssa 2-3 viikon ajan. Nelikulmainen kappale, jonka sivu oli 2 mm, leikattiin ja istutettiin nesteliuokseen. Kolmen päivän vanhaa viljelyä Sabouraud'in nesteliuoksessa käytettiin hiivoille ja istutus on 0,05 ml putkea kohti. Kaikkia viljelyitä inkuboitiin 25°C:ssa 14 päivän ajan. Lopulliset lukemat otettiin kahden viikon kuluttua ja ne on kerätty taulukoihin A seuraavassa muodossa:

++++ = täydellinen kasvun ehkäisy väkevyydessä 0,1 μ g/ml
 +++ = täydellinen kasvun ehkäisy väkevyydessä 1 μ g/ml
 ++ = täydellinen kasvun ehkäisy väkevyydessä 10 μ g/ml
 + = täydellinen kasvun ehkäisy väkevyydessä 100 μ g/ml
 0 = ei vaikutusta, so. kasvua huomattiin suurimmassa kokeillussa väkevyydessä (100 μ g/ml).

Ensimmäisessä seulonnassa kokeiltavia kemikaaleja kokeiltiin seuraavaan 11 sieneen:

1. *Microsporum canis* (taulukoissa M.c.)
2. *Ctenomyces mentagrophytes* (taulukoissa Ct.m.)
3. *Trichophyton rubrum* (taulukoissa Tr.r.)
4. *Phialophora verrucosa* (Ph.v. taulukoissa)
5. *Cryptococcus neoformans* (taulukoissa Cr.n.)
6. *Candida tropicalis* (C.tr. taulukoissa)
7. *Candida albicans* (taulukoissa C.al.)
8. *Mucor species* (taulukoissa Muc.)
9. *Aspergillus fumigatus* (taulukoissa A.f.)
10. *Sporotrichum schenckii* (taulukoissa Sp.s.)
11. *Saprolegnia species* (taulukoissa Sap.)

Joukkoa niistä aineista, jotka osoittivat tehoavansa

Phycomycetes *Mucor*'iin väkevyydessä 10 μ g/ml, kokeiltiin myös neljään muuhun phycomyceteslajiin, nimittäin:

1. *Absidia ramosa* (taulukoissa Abs.r.)
2. *Basidiobolus meristosporus* (Bas.m. taulukoissa)
3. *Mortierella species* (taulukoissa Mort.)
4. *Rhizopus* (taulukoissa Rhi.).

Tässä toisessa seulonnassa käytetty menetelmä oli täsmälleen sama, kuin edellä kuvattu, ja tulokset on annettu taulukoissa B.

Bakterisidiset kokeet suoritettiin viljelyille fenolipuna deksstroosi-kasvualustalla Difco väliaineessa. Samaa kymmenyslaimennustekniikkaa, kuin edellä kuvattiin, käytettiin. Istutuksen muodosti 24 tunnin elatusaineviljelystä otettu platinasilmutka (5 mm halkaisija).

48 tunnin kuluttua inkuboinnista tehtiin alaviljelyt kustakin viljelystä ja tutkittavien kemikaalien bakterisidisen aktiivisuuden toteamiseksi mitattiin kasvun läsnäolo tai puuttuminen 7 päivän inkuboinnin jälkeen kuten yllä on kuvattu.

Aineita kokeiltiin seuraaviin gram-negatiivisiin basilleihin:

1. *Salmonella pullorum gallinarum* (SPG taulukossa)

2. *Escherichia coli* (*E. coli* taulukossa) ja

3. *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aer.* taulukossa);

ja seuraaviin gram-positiivisiin basilleihin ja kokkeihin:

1. *Erysipelothrix insidiosa* (*R. ins.* taulukossa),

2. *Staphylococcus hemolyticus* (*Staph.* taulukossa), ja

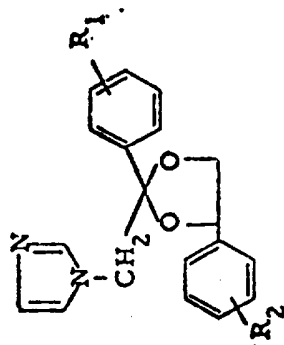
3. *Streptococcus pyogenes* (*Strept.* taulukossa).

Tulokset on kerätty taulukkoihin C.

Fungisidinen vaikutus

Taulukko A

1



Fungisidinen vaikutus												
R ₁	R ₂	M. c. (1)	Ct. m. (2)	Tr. r. (3)	Ph. v. (4)	Cr. n. (5)	C. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sap. (11)
4-Cl	4-Cl	+++	+++	+++	+	+++	++	+	+++	+++	++	++
4-Cl	H	++	+++	+++	+	++	0	+	+	++	++	+
4-Cl	2,4-(Cl) ₂	++	+++	+++	+	++	0	+	+	+	++	+
4-Br	4-Cl	+++	+++	+++	+	+	+	0	0	++	++	+
4-Br	2,4-(Cl) ₂	++	+++	+++	0	0	0	0	+	0	+	0
2,4-(Cl) ₂	H	+++	+++	+++	+	+	0	+	+	+++	++	+
4-OCH ₃	4-Cl	+++	+++	+++	+	0	0	0	+	+++	++	+
H	2,4-(Cl) ₂	++	+++	+++	+	++	0	0	+	++	++	+
2,4-(Cl) ₂	4-Cl	+++	+++	+++	+	+++	++	+	+++	+++	++	+
H	4-Cl	+++	+++	+++	+	++	+	0	+	++	++	+
4-Cl	2-Cl	++	+++	+++	+	++	0	0	+	+	+++	++
2-Cl	2,4-(Cl) ₂	+++	+++	+++	+	+++	0	0	0	+++	+++	++
4-Br	2-Cl	+++	+++	+++	+	+++	0	+	++	+	++	+
2-Cl	4-Cl	+++	+++	+++	+	+	+	+	+	+++	++	++
2,4-(Cl) ₂	2,4-(Cl) ₂	++	+++	+++	+	+++	0	0	+	+++	++	+

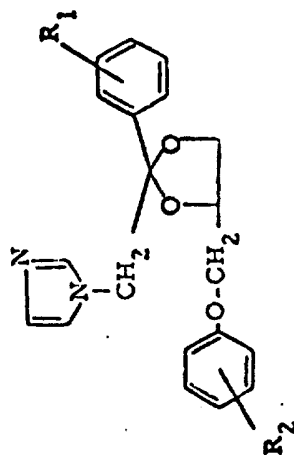
Taulukko A

1 (jatkuu)

Fungisidinen vaikutus

Fungisidinen vaikutus												
R ₁	R ₂	M. c. (1)	Ct. m. (2)	T. r. r. (3)	Ph. v. (4)	Cr. n. (5)	C. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sap (11)
4-Br	H	+++	+++	+++	+	++	0	+	+	+	+	+
H	4-Br	+++	+++	+++	+	++	0	+	+	++	++	+
4-CH ₃	2,4-(Cl) ₂	++	+++	+++	+	++	0	0	+	+	++	+
4-Br	4-Br	+++	+++	+++	+	+++	+	0	++	+	++	+
2,4-(Cl) ₂	2-Cl	++	+++	+++	+	+++	+	0	+	+++	++	+
4-CH ₃	4-Cl	+++	+++	+++	+	+++	++	+	++	+++	++	+
2,4-(Cl) ₂	4-Br	+++	+++	+++	+	+++	++	+	++	+++	++	+
4-Cl	4-Br	+++	+++	+++	+	+++	++	0	0	+++	0	+
4-CH ₃	4-Br	+++	+++	+++	0	+	0	0	+	+	++	+
3-Cl	2,4-(Cl) ₂	+	++	+++	0	+	0	0	++	+	++	+
2-Cl	4-Br	+++	+++	+++	++	++	0	0	+	+++	++	+
4-CH ₃	2-Cl	++	+++	+++	+	+	0	0	+	+++	++	+
4-Cl	4-CH ₃	+++	+++	+++	+	+++	0	+	++	+++	++	+
4-Br	4-Br	+++	+++	+++	+	+++	0	++	++	+++	++	+
4-Cl	4-Cl	+++	+++	+++	+	+++	0	++	++	+++	++	+
4-Br	4-F	+++	+++	+++	+	+++	+	+	++	+++	++	+
4-Br	4-F	+++	+++	+++	+	+++	+	+	+++	+++	++	+

Fungisidinen vaikutus

Taulukko A
2

Fungisidinen vaikutus

R ₁	R ₂	Isomeeri	Fungisidinen vaikutus										
			M.c. (1)	Ct.m. (2)	Tr.r. (3)	Ph.v. (4)	Cr.n. (5)	C.tr. (6)	C.alb. (7)	Muc. (8)	A.f. (9)	Sp.s. (10)	Sap. (11)
4-Cl	2-CH ₃ , 4-Cl	cis	0	++	++	0	+	0	0	0	0	0	0
4-Cl	4-CH ₃	trans	++	++++	+++	++	+++	0	+	+	++	++	++
4-Cl	2-CH ₃ , 4-Cl	trans	+	+++	+++	0	++	0	0	++	+	++	+
4-Cl	4-CH ₃	cis	+++	++++	++++	++	+++	0	0	+	+++	+++	++
4-Cl	4-Cl	A	+++	++++	++++	0	++	0	0	+	+++	+++	+
4-Cl	4-Cl	B	++	++++	+++	+	+	0	0	++	++	++	++
4-Cl	4-F	cis	+++	++++	+++	+	+	0	0	++	++	++	++
4-Cl	2-CH ₃	A	++	+++	+++	+	++	0	+	++	++	++	+
4-Cl	2-Cl	A	0	+++	+++	0	+++	0	0	0	0	0	0
4-Cl	2-CH ₃	B	++	+++	+++	+	++	0	+	++	++	++	+
4-Cl	2,4-(Cl) ₂	B	++	+++	+++	0	++	0	0	++	++	++	+
4-Cl	4-OCH ₃	A	+++	++++	+++	+	+++	0	0	0	+	+	+
4-Cl	4-F	trans	++	++++	+++	+	++	0	0	+	+	+	+
4-Cl	4-OCH ₃	B	+	++++	++	+	++	0	0	0	+	++	++
4-Cl	2,6-(Cl) ₂	A	+	++++	+++	0	++	0	0	++	++	++	+
4-Cl	2-Cl	B	++	+++	+++	+	++	0	0	0	++	++	+
4-Cl	2,6-(Cl) ₂	B	++	++	+++	+	+	0	0	+	++	+	0

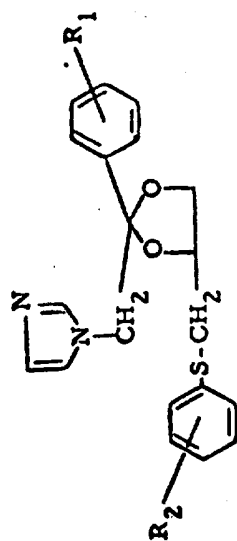
Fungisidinen vaikutus													
R ₁	R ₂	Isomeeri	M.c. (1)	Ct.m. (2)	Tr.R. (3)	Ph.V. (4)	Cr.n. (5)	C.tr. (6)	C.alb. (7)	Muc. (8)	A.f. (9)	Sp.s. (10)	Sp. (11)
2,4-(Cl) ₂	4-CH ₃	B	++	++	++	+	++	0	0	+	++	++	++
2,4-(Cl) ₂	4-F	A	++	++	++	++	++	++	0	+	++	++	++
2,4-(Cl) ₂	2-CH ₃	A	+++	+++	+++	+	+++	0	0	+++	+++	+++	+
2,4-(Cl) ₂	4-CH ₃	A	+++	+++	+++	++	+++	0	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	4-OCH ₃	A	+++	+++	+++	++	+++	0	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	4-Cl	cis	+++	+++	+++	++	+++	0	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	2-CH ₃	B	++	+++	+++	+	+++	0	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	2,4-(Cl) ₂	A	++	+++	+++	0	+++	0	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	4-Cl	trans	++	+++	+++	+	+++	0	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	4-Br	A	++	+++	+++	+	+++	++	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	2,4-(Cl) ₂	B	++	+++	+++	+	+++	++	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	H	A	+++	+++	+++	++	+++	0	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	3,4-(Cl) ₂	A	+++	+++	+++	+	+++	++	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	3-Cl	A	+++	+++	+++	+	+++	0	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	2-Cl	A	+++	+++	+++	+	+++	++	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	2-CH ₃ , 4-Cl	A+B	+++	+++	+++	0	+++	++	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	2-Cl	B	++	+++	+++	0	+++	0	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	2,6-(Cl) ₂	A	++	+++	+++	+	+++	0	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	3,5-(CH ₃) ₂ , 4-Cl	A	0	0	++	0	++	0	0	0	0	0	0
2,4-(Cl) ₂	2,4-(Br) ₂	A	0	0	++	0	++	0	0	0	0	0	0
2,4-(Cl) ₂	4-CN	A	+++	+++	+++	++	+++	++	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	2-Br	cis	++	+++	+++	0	+++	++	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	2-OCH ₃	A	++	+++	+++	+	+++	++	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	2-Br	trans	++	+++	+++	0	+++	++	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	2,4,6-(Cl) ₃	A	0	+++	+++	0	+++	++	0	+++	+++	+++	0
2,4-(Cl) ₂	2,5-(CH ₃) ₂	A	+++	+++	+++	0	+++	0	0	+++	+++	+++	++
2,4-(Cl) ₂	2,5-(CH ₃) ₂	B	++	++	+++	0	++	0	0	++	++	++	+

Taulukko A

2 (jatkuu 2)

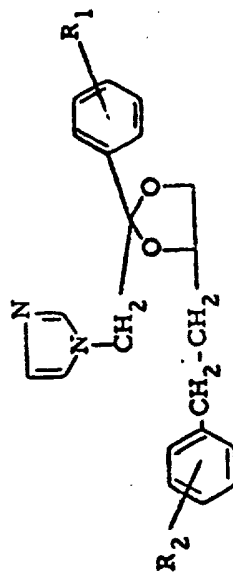
Fungisidinen vaikutus

R ₁	R ₂	Isomeeri	Fungisidinen vaikutus										
			M. c. (1)	Ct. m. (2)	Tr. R. (3)	Ph. V. (4)	Cr. n. (5)	C. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sep. (11)
2, 4-(Cl) ₂	2-Cl, 4-tert. but.	A	0	+	+++	0	+++	0	0	0	0	0	0
2, 4-(Cl) ₂	2, 4, 5-(Cl) ₃	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2, 4-(Cl) ₂	2-Cl, 4-tert. but.	B	+	+	+	0	+	0	0	0	+	0	0
2, 4-(Cl) ₂	2, 4, 5-(Cl) ₃	B	+	++	++	0	+	0	0	0	0	0	0
2, 4-(Cl) ₂	2, 5-(Br) ₂ , 4-CH ₃	A	+	++	+++	0	+++	0	0	+	+	+	0
2, 4-(Cl) ₂	2-F	A	++	+++	+++	+	+++	++	+	++	+++	+++	++
4-CH ₃	4-Br	A	+++	+++	+++	++	+++	+	0	0	+++	+++	++
4-Cl	4-Br	A	+++	+++	+++	++	+++	+	0	0	+++	+++	++
4-Br	4-Br	A	+++	+++	+++	+	+++	0	0	0	+++	+++	+
2, 4-(Cl) ₂	2-OC ₂ H ₅	A	++	+++	+++	+	+++	+	0	0	+	+	+
2-Cl	4-Br	A + B	++	+++	+++	++	+++	+	+	0	++	++	+
2-Cl	4-Br	B	++	+++	+++	++	+++	0	+	0	++	++	+
H	4-Br	A	++	+++	+++	++	+++	0	+	+	++	++	+
2-Br	4-Br	A	++	+++	+++	++	+++	0	+	0	++	++	+
2-Br	4-Br	B	++	+++	+++	++	+++	0	+	+	++	++	+
2, 4-(Cl) ₂	4-C ₆ H ₅	A + B	0	+++	+++	0	+++	0	0	0	0	0	0
2, 4-(Cl) ₂	4-C ₆ H ₅	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2, 4-(Cl) ₂	2, 6-(CH ₃) ₂	A	+++	+++	+++	+	+	+	+	+	+	+	+
2, 4-(Cl) ₂	4-Br	B	++	+++	+++	+	+	+	+	+	+	+	+
2, 4-(Cl) ₂	2, 6-(CH ₃) ₂	A + B	++	+++	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
2, 4-(Cl) ₂	5, 5-(CH ₃) ₂	A	++	+++	+++	+	+	+	+	+	+	+	+
2, 4-(Cl) ₂	4-IC ₃ H ₇	A + B	++	+++	+++	+	+	+	+	+	+	+	+
2, 4-(Cl) ₂	2-Cl, 6-CH ₃	A	+++	+++	+++	+	+++	+++	+	+	+++	+++	+
2, 4-(Cl) ₂	4-tert. but.	A	++	+++	+++	0	++	0	0	0	+	+	0
2, 4-(Cl) ₂	3, 5-(Cl) ₂	A	+++	+++	+++	0	0	0	0	+	+++	+++	0
2, 4-(Cl) ₂	3-CH ₃ , 4-Cl	A	+++	+++	+++	+	+++	0	0	+	+++	+++	+



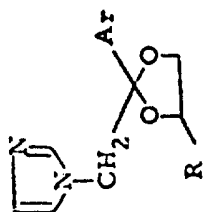
Fungisidinen vaikutus

R ₁	R ₂	Isomeeri	M. c. (1)	Ct. m. (2)	Tr. R. (3)	Ph. V. (4)	Cr. n. (5)	C. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sap. (11)
2,4-(Cl) ₂	4-Br	A + B	++++	++++	++++	+	++++	++	+	++	++	+++	+
2,4-(Cl) ₂	H	A + B	++++	++++	++++	++	++++	++	+	+++	++	+++	++



Fungisidinen vaikutus

R ₁	R ₂	Isomeeri	M. c. (1)	Ct. m. (2)	Tr. R. (3)	Ph. V. (4)	Cr. n. (5)	C. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sap. (11)
2,4-(Cl) ₂	2-Cl	A + B	++++	++++	++++	+	++++	++	0	++	+++	++	+
2,4-(Cl) ₂	2,4-(Cl) ₂	A + B	++	++++	++++	0	++++	++	0	++	++	++	+
2,4-(Cl) ₂	2,6-(Cl) ₂	A + B	++	++++	++++	0	++++	0	0	++	++	++	0
2,4-(Cl) ₂	4-OCH ₃	A + B	++++	++++	++++	+	++++	++	0	0	+++	++	+
2,4-(Cl) ₂	4-Cl	A + B	++++	++++	++++	+	++++	++	++	++	++	+++	+
2,4-(Cl) ₂	H	A + B	++++	++++	++++	+	++++	++	+	++	+++	+++	+



Ar	R	Fungisidinen vaikutus										
		M.c. (1)	Ct.m. (2)	Tr.r. (3)	Ph.v. (4)	Cr.n. (5)	C.tr. (6)	C.alb. (7)	Muc. (8)	A.f. (9)	Sp.s. (10)	Sap. (11)
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	++	+++	+++	o	+	+++	++	++
2-Cl-C ₆ H ₄ ..	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	+	+	o	o	++	+	++
2-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	++	+++	+++	+	+	+	o	o	++	+	+
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	++	+++	+++	+	+	+	o	o	+	o	+
2,3,4-(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	+	+	++	+	+++	++	++
2-Br-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	+	+	+	o	+++	+	+
2,3-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	+	o	+	o	++	+	++
2-Cl,4-F-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	+++	+++	+	o	+++	++	+
4-Br-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	+	+	+	o	++	+	+
3-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	++	+++	+++	+	+	o	+	o	+	+	++
2-Cl,4-Br-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	+++	+++	+	+	+++	++	++
2,4-(Br) ₂ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	++	+++	+++	o	+	+++	++	+
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	++	++	+++	o	o	o	o	o	+	o	+
2-tienyyli	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	+++	+	+	o	+	o	++
2-CH ₃ ,4-Cl-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	++	+++	+++	+	o	+++	++	++

Fungisidinen vaikutus

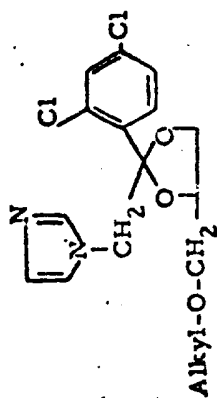
Taulukko A
5 (jatkuu)

Ar	R	Fungisidinen vaikutus										
		M, c. (1)	Ct. m. (2)	Tr, r. (3)	Ph. v. (4)	Cr. n. (5)	C, tr. (6)	C, alb. (7)	Muc. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sap. (11)
2-Cl, 4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	+	+	o	o	+++	+	+
3, 4, 5-(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	++	++	+++	+	+	o	+	+	+	+	+
2-naphthyl	C ₂ H ₅	++	+++	+++	+	+	o	o	+	+	+	+
5-Cl-2-thienyl	C ₂ H ₅	++	+++	+++	+	+	+	o	o	++	+	+
2, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₃ H ₇	+++	+++	+++	++	+++	++	+	++	+++	++	++
2, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₄ H ₉	+++	++	+++	++	+++	++	o	+	+++	+++	++
2, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₅ H ₁₁	+++	+++	+++	+	+++	++	++	++	++	+++	++
2, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₆ H ₁₃	+++	+++	+++	+	+++	o	++	++	+++	+++	+
2, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₇ H ₁₅	++	+++	+++	+	+++	o	o	++	++	+++	+
2, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₈ H ₁₇	++	+++	+++	+	++	o	o	+	+	++	+
2, 4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	Cl-CH ₂	+++	+++	+++	++	++	+	o	+	+++	+++	++

Fungisidinen vaikutus

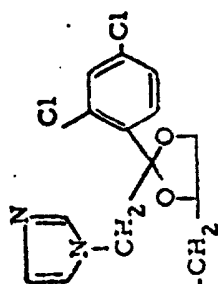
Taulukko A

6



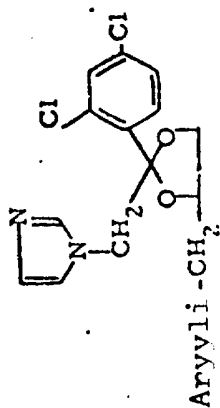
Alkyyli	Isomeeri	Fungisidinen vaikutus										
		M.c. (1)	Ct.m. (2)	Tr.r. (3)	Ph.v. (4)	Cr.n. (5)	C.tr. (6)	C.alb. (7)	Muc. (8)	A.f. (9)	Sp. s. (10)	S.s. (11)
CH ₃	cis	++	+++	+++	++	++	++	o	o	++	+	++
C ₂ H ₅	trans	++	+++	++	+	+	o	o	o	+	+	+
nC ₃ H ₇	cis	++	+++	+++	++	+++	++	o	o	++	++	++
nC ₄ H ₉	A+B	++	+++	+++	+	++	+	+	+	+	++	++
nC ₅ H ₁₁	cis	++	+++	+++	+	+++	++	o	++	++	++	++
nC ₆ H ₁₃	cis	++	+++	+++	+	+++	++	o	+	+	++	+
nC ₇ H ₁₅	cis	+	+++	+++	+	+++	o	o	+	+	++	+
nC ₈ H ₁₇	cis	+	+++	+++	+	+++	o	o	+	o	++	o

Fungisidinen vaikutus

Aryvli -CH₂-O-CH₂-

Fungisidinen vaikutus												
	Isomeeri	M.c.	Ct.m.	Tr.r.	Ph.v.	Cz.n.	C.tr.	C.alb.	Muc.	A.f.	Sp.s.	Sp.
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)
Aryyli	cis	o	+++	++	o	++	o	o	o	o	o	o
	trans	o	+++	+	o	o	o	o	o	o	o	o
	cis	+++	+++	+++	+	+++	+	+	+++	++	++	++
	cis	+++	+++	+++	o	+++	o	o	+	++	++	+
	trans	+	+++	++	o	o	o	o	+	o	++	o
			4-(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄									
			4-(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄									
			4-Br-C ₆ H ₄									
			2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃									
			2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃									

Fungisidinen vaikutus

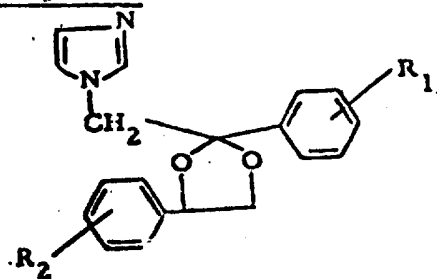


Fungisidinen vaikutus

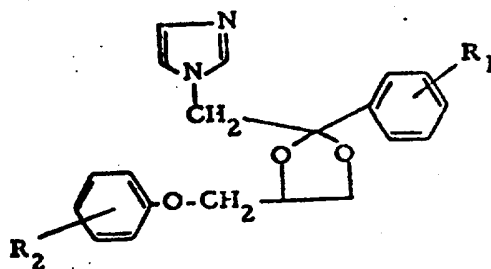
Aryyli	M.c. (1)	Ct.m. (2)	Tr.r. (3)	Ph.v. (4)	Cr.r. (5)	C.tr. (6)	C.alb. (7)	Muc. (8)	A.f. (9)	Sp. s. (10)	Ses. (11)
C ₆ H ₅	+++	+++	+++	+	+++	++	+	++	+++	++	++
4-Cl-C ₆ H ₄	+++	+++	+++	+	+++	++	++	++	++	++	+
4-F-C ₆ H ₄	+++	+++	+++	+	+++	++	+	+++	++	++	++
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	+++	+++	+++	+	+++	o	++	++	++	++	++
4-Br-C ₆ H ₄	+++	+++	+++	+	+++	o	++	+++	++	++	+
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	+++	+++	+++	++	+++	+	o	+++	+++	++	++
4-(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄	++	+++	+++	o	+	o	o	o	++	+	

Taulukko B

Vaikutus phycomycetes-lajeihin



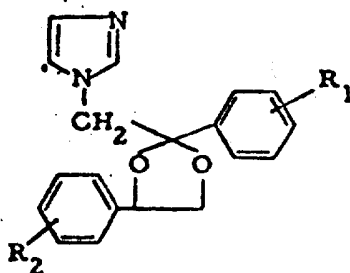
R ₁	R ₂	Abs. r.	Bas. m.	Mort.	Rhi.
2,4-(Cl) ₂	4-Cl	++	++	+	++
4-Br	2-Cl	+	+	+	++
4-Br	4-Br	+++	++	++	++
4-CH ₃	4-Cl	++	+	+	+
2,4-(Cl) ₂	4-Br	+++	++	++	++
4-Cl	4-Br	+++	++	++	++
2-Cl	4-Br	++	++	+	++
4-Br	4-CH ₃	++	++	+	++
4-Cl	4-F	++	++	+	+
4-Br	4-F	++	++	+	++



R ₁	R ₂	Isomeeri	Abs. r.	Bas. m.	Mort.	Rhi.
4-Cl	4-Cl	B	+++	+	+	+
4-Cl	4-F	cis	++	+	+	+
4-Cl	2-CH ₃	A	++	++	+	+
4-Cl	2,4-(Cl) ₂	B	+++	++	++	+
2,4-(Cl) ₂	2-CH ₃	A	+	+	+	+
2,4-(Cl) ₂	4-Cl	trans	++	+	++	+
2,4-(Cl) ₂	2-CH ₃ , 4-Cl	A + B	++	++	+	+
4-Cl	2,6-(Cl) ₂	A	++	+	+	+
2,4-(Cl) ₂	2-CH ₃	A	++	++	+	+
2,4-(Cl) ₂	4-CH ₃	A	+	++	+	+
2,4-(Cl) ₂	4-OCH ₃	A	++	++	+	+
2,4-(Cl) ₂	4-Cl	cis	++	++	+	+
2,4-(Cl) ₂	4-Br	A	+++	++	++	++
2,4-(Cl) ₂	H	A	++	++	+	+
2,4-(Cl) ₂	3,4-(Cl) ₂	A	+++	+++	+	++
2,4-(Cl) ₂	3-Cl	A	++	+++	++	++
2,4-(Cl) ₂	2-Cl	A	+++	++	+	+
2,4-(Cl) ₂	2-Br	cis	++	++	+	+

Taulukko C Bakteriostaattinen ja bakteriosidinen vaikutus

Taulukkoon on kerätty vaikutus gram-positiivisiin bakteereihin.

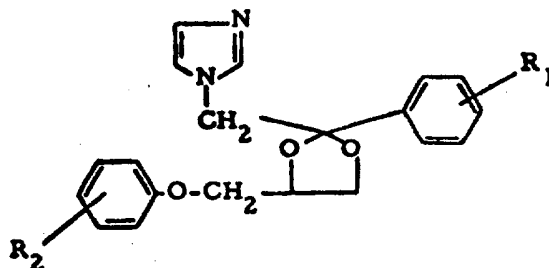


R ₁	R ₂	Bakteriostaattinen vaikutus			bakteriosidinen vaikutus		
		E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
4-Cl	4-Cl	++	++	++	++	++	++
4-Cl	H	++	++	+++	++	+	+++
4-Cl	2,4-(Cl) ₂	+++	++	+++	++	++	+++
4-Br	4-Cl	+++	+++	+++	+++	+	+++
4-Br	2,4-(Cl) ₂	+++	+	+++	+++	+	+++
2,4-(Cl) ₂	H	++	0	++	++	0	++
4-OCH ₃	4-Cl	++	+	++	+	+	++
H	2,4-(Cl) ₂	++	++	+++	+	+	++
2,4-(Cl) ₂	4-Cl	+++	++	+++	++	+	++
H	4-Cl	+++	+	+++	+	+	++
4-Cl	2-Cl	+++	++	+++	++	+	++
2-Cl	2,4-(Cl) ₂	+++	++	+++	++	+	+++
4-Br	2-Cl	+++	+	++	+++	+	++
2-Cl	4-Cl	+++	+	+++	+++	+	+++
2,4-(Cl) ₂	2,4-(Cl) ₂	+++	++	+++	+++	+	+++
4-Br	H	++	+	+++	++	+	+++
H	4-Br	+++	0	+++	+++	0	+++
4-CH ₃	2,4-(Cl) ₂	+++	+++	+++	+++	++	+++
4-Br	4-Br	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-(Cl) ₂	2-Cl	+++	+++	+++	+++	++	+++
4-CH ₃	4-Cl	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-(Cl) ₂	4-Br	+++	++	+++	++	+	++
4-Cl	4-Br	+++	++	+++	+++	++	+++
4-CH ₃	4-Br	+++	++	+++	+++	+	+++
3-Cl	2,4-(Cl) ₂	++	+	+++	++	+	+++
2-Cl	4-Br	++	++	++	++	+	++
4-CH ₃	2-Cl	+++	+	+++	++	+	+++
4-Cl	4-CH ₃	+++	+	+++	++	+	+++
4-Br	4-CH ₃	+++	++	++	++	+	++
4-Cl	4-F	+	0	++	+	0	++
4-Br	4-F	++	+	+++	++	+	+++

Taulukko C

Bakteriostaattinen ja bakteriosidinen vaikutus

2



R ₁	R ₂	Isomeeri	Bakteriostaattinen vaikutus			bakteriosidinen vaikutus		
			E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
4-Cl	2-CH ₃ , 4-Cl	cis	++++	0	++++	++++	0	++++
4-Cl	4-CH ₃	trans	+++	++	+++	+++	+	+++
4-Cl	2-CH ₃ , 4-Cl	trans	++++	++	++++	++++	+	+++
4-Cl	4-CH ₃	cis	+++	++	+++	+++	+	+++
4-Cl	4-Cl	A	++++	+	+++	++++	+	+++
4-Cl	4-Cl	B	++++	++	+++	++++	+	+++
4-Cl	2, 4-(Cl) ₂	A	0	0	++	0	0	++
4-Cl	4-F	cis	+++	0	+++	+++	0	+++
4-Cl	2-CH ₃	A	++++	++	++++	++++	+	++++
4-Cl	2-Cl	A	+++	0	+++	+++	0	+++
4-Cl	2-CH ₃	B	++++	++	+++	+++	+	+++
4-Cl	2, 4-(Cl) ₂	B	++++	++	++++	++++	++	++++
4-Cl	4-OCH ₃	A	+++	0	+++	++	0	+++
4-Cl	4-F	trans	++	+	++	+	+	++
4-Cl	4-OCH ₃	B	++	+	++	+	+	++
4-Cl	2, 6-(Cl) ₂	A	+++	0	++++	++	0	++++
4-Cl	2-Cl	B	+++	+	++	+++	+	++
4-Cl	2, 6-(Cl) ₂	B	+++	++	+++	+++	+	+++
2, 4-(Cl) ₂	4-CH ₃	B	++	++	++	++	+	++
2, 4-(Cl) ₂	4-F	A	++	++	++	++	0	++
2, 4-(Cl) ₂	2-CH ₃	A	+++	+	+++	+++	+	+++
2, 4-(Cl) ₂	4-CH ₃	A	+++	++	+++	+++	+	+++
2, 4-(Cl) ₂	4-OCH ₃	A	++	+	++	++	+	++
2, 4-(Cl) ₂	4-Cl	cis	++	+	++	++	+	++
2, 4-(Cl) ₂	2-CH ₃	B	+++	+	+++	+++	+	+++
2, 4-(Cl) ₂	2, 4-(Cl) ₂	A	+++	0	+++	+++	0	+++
2, 4-(Cl) ₂	4-Cl	trans	+++	++	+++	+++	++	+++
2, 4-(Cl) ₂	4-Br	A	+++	+	+++	+++	+	+++
2, 4-(Cl) ₂	2, 4-(Cl) ₂	B	+++	++	+++	++	+	+++
2, 4-(Cl) ₂	H	A	+++	+	+++	+++	+	+++
2, 4-(Cl) ₂	3, 4-(Cl) ₂	A	+++	++	+++	+++	+	+++
2, 4-(Cl) ₂	3-Cl	A	+++	++	+++	+++	++	+++
2, 4-(Cl) ₂	2-Cl	A	+++	++	+++	+++	+	+++
2, 4-(Cl) ₂	2-CH ₃ , 4-Cl	A + B	+++	++	+++	++	+	+++
2, 4-(Cl) ₂	2-Cl	B	+++	+	+++	++	+	+++
2, 4-(Cl) ₂	2, 6-(Cl) ₂	A	+++	++	+++	++	+	++
2, 4-(Cl) ₂	3, 5-(CH ₃) ₂ , 4-Cl	A	+++	0	+++	+++	0	+++
2, 4-(Cl) ₂	2, 4-(Br) ₂	A	+++	0	+++	+++	0	+++
2, 4-(Cl) ₂	4-CN	A	+++	+	++	0	0	++
2, 4-(Cl) ₂	2-Br	cis	+++	++	+++	+++	+	+++
2, 4-(Cl) ₂	2-OCH ₃	A	+++	+	+++	+++	+	+++
2, 4-(Cl) ₂	2-Br	trans	+++	++	++	++	+	++
2, 4-(Cl) ₂	2, 4, 6-(Cl) ₃	A	+++	0	+++	++	0	++
2, 4-(Cl) ₂	2, 5-(CH ₃) ₂	A	+++	++	+++	+++	+	+++
2, 4-(Cl) ₂	2, 5-(CH ₃) ₂	B	+++	++	+++	+++	+	+++

Taulukko C

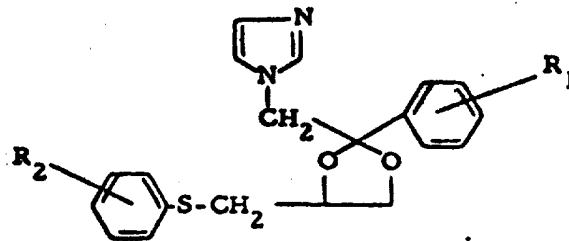
2 (jatkuu)

Bakteriostaattinen ja bakteriosidinen vaikutus

R ₁	R ₂	Isomeeri	Bakteriostaattinen vaikutus			bakteriosidinen vaikutus		
			E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
2,4-(Cl) ₂	2-Cl, 4-tert. but.	A	+++	++	+++	++	0	++
2,4-(Cl) ₂	2,4,5-(Cl) ₃	A	++++	0	++	+++	0	++
2,4-(Cl) ₂	2-Cl, 4-tert. but.	B	++++	++	++++	+++	+	+++
2,4-(Cl) ₂	2,4,5-(Cl) ₃	B	+++	+	+++	++	+	++
2,4-(Cl) ₂	2,5-(Br) ₂ , 4-CH ₃	A	+++	+	+++	++	+	++
2,4-(Cl) ₂	2-F	A	+++	+	++++	++	+	+++
4-CH ₃	4-Br	A	+++	++	++++	++	+	+++
4-Cl	4-Br	A	++++	++	++++	+++	+	+++
4-Br	4-Br	A	++++	+	++++	+++	+	+++
2,4-(Cl) ₂	2-OC ₂ H ₅	A	++++	0	++++	+++	0	+++
4-Cl	4-Br	A + B	++++	++	++++	+++	+	+++
2-Cl	4-Br	B	+++	++	++++	++	+	+++
H	4-Br	A	+++	++	++++	+	0	+++
2-Br	4-Br	A	++++	+++	++++	+++	++	+++
2-Br	4-Br	B	++++	++	++++	+++	+	++++
2,4-(Cl) ₂	4-C ₆ H ₅	A + B	++++	0	++	+++	0	++
2,4-(Cl) ₂	4-C ₆ H ₅	B	0	0	++++	0	0	+++
2,4-(Cl) ₂	2,6-(CH ₃) ₂	A	++++	++	++++	+++	++	+++
2,4-(Cl) ₂	4-Br	B	+++	+++	+++	++	+	++
2,4-(Cl) ₂	2,6-(CH ₃) ₂	A + B	+++	++	+++	++	+	++
2,4-(Cl) ₂	3,5-(CH ₃) ₂	A	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-(Cl) ₂	4-iC ₃ H ₇	A + B	++	++	+++	++	+	++
2,4-(Cl) ₂	2-Cl, 6-CH ₃	A	++	++	++	++	+	++
2,4-(Cl) ₂	4-tert. but.	A	+++	++	++	++	+	++
2,4-(Cl) ₂	3,5-(Cl) ₂	A	++	+++	++++	++	++	+++
2,4-(Cl) ₂	3-CH ₃ , 4-Cl	A	+++	++	++	++	++	+

Taulukko C

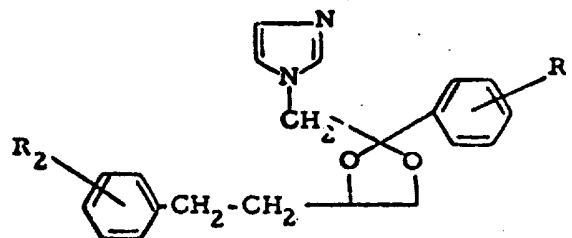
3

Bakteriostaattinen ja bakteriosidinen vaikutus

R ₁	R ₂	Isomeeri	Bakteriostaattinen vaikutus			bakteriosidinen vaikutus		
			E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
2,4-(Cl) ₂	4-Br	A + B	+++	++	++++	++	+	+++
2,4-(Cl) ₂	H	A + B	++++	++	++++	+++	+	+++

Taulukko C

4

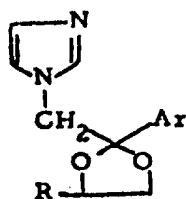


R ₁	R ₂	Isomeeri	Bakteriostaattinen vaikutus			bakteriosidinen vaikutus		
			E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
2,4-(Cl) ₂	2-Cl	A + B	++++	+++	++++	+++	++	+++
2,4-(Cl) ₂	2,4-(Cl) ₂		++++	+++	++++	+++	++	+++
2,4-(Cl) ₂	2,6-(Cl) ₂		++++	+++	++++	+++	++	+++
2,4-(Cl) ₂	4-OCH ₃		++++	+	+++	+++	+	++
2,4-(Cl) ₂	4-Cl		++++	++	++++	+++	+	+++
2,4-(Cl) ₂	H		++++	++	+++	+++	0	++

Taulukko C

5

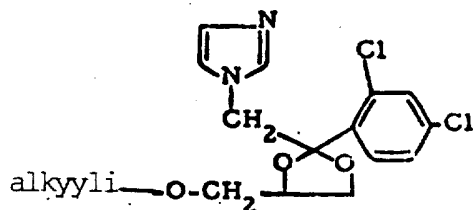
Bakteriostaattinen ja bakteriosidinen vaikutus



A-	R	Iso-meeri	Bakteriostaattinen vaikutus			bakteriosidinen vaikutus		
			E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	A+B	+++	++	+++	++	o	+++
2-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	A+B	++	+	o	++	+	o
2-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	A+B	++	o	++	o	o	o
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	A+B	++	+	++	++	o	++
2,3,4-(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	A+B	+++	++	+++	+++	+	+++
2-Br-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	A+B	++	+	++	++	o	++
2,3-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	A+B	++	+	++	++	o	++
2-Cl,4-F-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	A+B	++	o	++	++	o	++
4-Br-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	A+B	++	o	+	++	o	++
3-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	A+B	++	o	++	++	o	++
2-Cl,4-Br-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	A+B	+++	+	++	+++	+	++
2,4-(Br) ₂ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	A+B	+++	+	++	+++	+	++
1-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	A+B	+	o	+	+	o	+
2-tienyyli	C ₂ H ₅	A+B	+	o	+	o	o	+
2-CH ₃ ,4-Cl-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	A+B	+++	+	+	+++	+	+
2-Cl,4-OCH ₃	C ₂ H ₅	A+B	++	+	++	+	o	+
2-naftyyli	C ₂ H ₅	A+B	+++	+	++	+	o	+
5-Cl-2-tienyyli	C ₂ H ₅	A+B	++	+	++	o	o	o
2-OCH ₃ ,4-Cl-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	A+B	+	o	+	+	o	+
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₃ H ₇	A+B	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₄ H ₉	A+B	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₅ H ₁₁	A+B	+++	++	+++	+++	++	+++
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₆ H ₁₃	A+B	+++	+++	+++	+++	++	+++
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₂	nC ₇ H ₁₅	A+B	+++	+++	+++	+++	++	+++
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₈ H ₁₇	A+B	+++	++	+++	+++	++	+++
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ Cl	A+B	+	o	+	+	o	+
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ OH	trans	+	o	+	o	o	+
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ OH	A+B	++	o	+	++	o	+
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ OH	cis	+	o	o	+	o	o
2,4,5-(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	A+B	+++	++	+++	+++	+	+++

Taulukko C

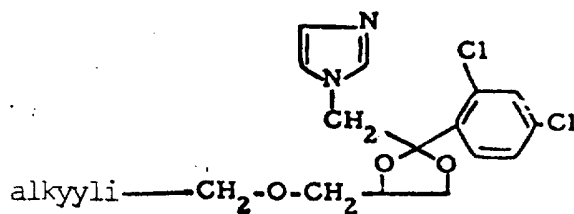
6

Bakteriostaattinen ja bakteriosidinen vaikutus

Alkyyli	Isomeeri	Bakteriostaattinen vaikutus			Bakteriosidinen vaikutus		
		E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
CH ₃	cis	+	o	o	+	o	o
C ₂ H ₅	trans	++	+	++	+	o	+
nC ₃ H ₇	cis	++	+	+	++	o	o
nC ₄ H ₉	A+B	+++	++	+++	+	o	+
nC ₅ H ₁₁	cis	+++	+++	+++	+++	o	++
nC ₆ H ₁₃	cis	+++	++	++	++	+	++
nC ₇ H ₁₅	cis	+++	+++	+++	+++	+	++
nC ₈ H ₁₇	cis	+++	++	+++	++	+	+++

Taulukko C

7

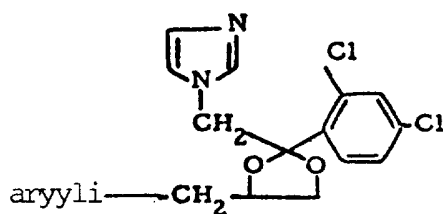


Aryyli	Isomeeri	Bakteriostaattinen vaikutus			bakteriosidinen vaikutus		
		E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
4-(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄	cis	+++	+++	+++	+++	+	+++
4-(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄	trans	+++	++	+++	+++	++	+++
4-Br-C ₆ H ₄	cis	+++	++	+++	+++	+	+++
3,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	cis	+++	+++	+++	++	+	++
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	trans	+++	++	+++	+++	+	++

Taulukko C

Bakteriostaattinen ja bakteriosidinen vaikutus

8



Aryyli	Bakteriostaattinen vaikutus			bakteriosidinen vaikutus		
	E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
C ₆ H ₅	+++	++	++	+++	+	++
4-Cl-C ₆ H ₄	+++	++	++	+++	++	++
4-F-C ₆ H ₄	+++	++	++	++	+	++
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	+++	++	+++	+++	++	+++
4-Br-C ₆ H ₄	+++	++	+++	+++	++	+++
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	+++	+	+++	+++	+	+++
4-(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄	+++	++	+++	++	+	++

Vaginaalinen kandidiaasikoe rotissa

Naaraspuolisista rotista (paino 100 g) poistettiin munasarjat ja kohtu. Kolme viikkoa myöhemmin ja viikottain sen jälkeen kokeen aikana injektointiin subkutaanisesti jokaiseen rottaan 100 µg estradioli undekylaattia seesamiöljyssä. Indusoitu pseudokiima todettiin vaginaalisen näytteen mikroskooppisella tutkimuksella. Kokeessa käytettiin ainoastaan eläimiä, joiden todettiin olevan pseudokiimaisia.

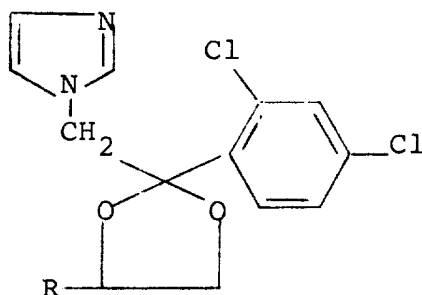
Eläimet infektoitiin intravaginaalisesti suspensiolla, joka sisälsi $8 \cdot 10^5$ C.F.U. (colony forming units) *Candida albicans*'ia 0,2 ml:ssa suolaliuosta. Eläimiä käsiteltiin sen jälkeen oraalisesti kerran päivässä seuraavien 14 päivän aikana, alkaen infektiopäivästä, joko liuottimella (PEG 200) tai koeyhdisteen PEG 200-liuoksella. Kaikista eläimistä otettiin 24 tuntia viimeisen käsittelyn jälkeen vaginaaliset näytteet, joita viljeltiin Sabourand aagarilla, joka sisälsi penisilliiniä (20 I.U./ml) ja streptomysiiniä (40 µg/ml), minkä jälkeen *Candida*-pesäkkeiden lukumäärä laskettiin. Tulokset ilmaistaan ED₅₀-arvoina (mg/kg). Eräiden kaavan I mukaisten yhdisteiden ED₅₀-arvot on esitetty seuraavassa taulukossa.

Ar	R	Vaginaalinen kandidiaasi ED ₅₀ -arvo (mg/kg) (oraalisesti)
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ OH	10
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ OC ₂ H ₅	10
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ On.C ₄ H ₉	10
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ OCH ₂ C≡CH	8
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ OCH ₂ -C ₆ H ₄ - (4-Br)	10
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ OC ₆ H ₅	5
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ OC ₆ H ₃ (2-Cl, 4-t.C ₄ H ₉)	5
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ OC ₆ H ₄ (4-C ₆ H ₅)	10
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ O- (2-naphthyl)	10
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ S-C ₆ H ₄ (4-Br)	2,5
2-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₅	<10
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₄ (4-CH ₃)	10
4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₄ (4-F)	2,5
4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₄ (2-Cl)	10

Taulukko jatkuu...

2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	<10
4-Cl-C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ (4-Br)	<10
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₃ (2,6-Cl ₂)	10
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₄ (4-OCH ₃)	10
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₄ (4-Cl)	10
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₄ (4-CN)	10

Seuraavassa taulukossa on eräiden kaavan I mukaisten yhdisteiden aktiivisuuksia vaginaalisen kandidiaasin suhteen verrattu US-patenttijulkaisussa 3 575 999 kuvatun yhdisteen vastaavaan.



Kaavan I mukainen yhdiste R	Vaginaalinen kandidiaasi rotissa, ED ₅₀ (mg/kg) (oraalisesti)	Tutkittujen rottien lukumäärä
C ₂ H ₅	10	10
n-C ₃ H ₇	10	6
n-C ₄ H ₉	10	6
n-C ₅ H ₁₁	5	6
R = CH ₃ (US 3575999)	40	10

Taulukosta ilmenee, että kaavan I mukaiset yhdisteet, joiden dioksolaaniryhmän 4-asemassa on 2-10 hiiliatomia sisältävä alkyyli-substituentti, ovat huomattavasti aktiivisempia kuin vastaava tunnettu metyyli-substituoitu yhdiste.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Ellei toisin ole ilmoitettu, ovat kaikki osat paino-osia.

Lähtöaineen valmistus

Esimerkki I

11,7 osaa 2-bromi-4'-klooriasetofenonia, 9 osaa 1-(p-kloorifenyyli)-1,2-etaanidiolia, 0,5 osaa p-tolueenisulfonihappoa ja 80 osaa bentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 2 päivän ajan veden erottimella varustettuna. Reaktioseos jäähdytettiin ja pestiin seuraavaksi kahdesti natriumbikarbonaattiliuoksella ja kerran vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös trituroitiin petrolieetterissä ja jäähdytettiin jäällä. Saostunut tuote suodatettiin pois, kiteytettiin metanolista, sekoitettiin asetonitriiliin jäällä jäähtyessään, suodatettiin jälleen ja pestiin vielä kerran asetonitriilillä, jolloin saatiin 2-(bromimetyyli)-2,4-bis(p-kloorifenyyli)-1,3-dioksolaania.

Esimerkki II

11,6 osaa 2-bromi-4'-klooriasetofenonia, 8,4 osaa α -(hydroksimetyyli)-bentsyylialkoholia, 0,1 osaa p-tolueenisulfonihappoa, 210 osaa bentseeniä ja 40 osaa etanolia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 24 tunnin ajan. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös jauhettiin hienoksi metanolissa. Tuote suodatettiin ja kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 2-(bromimetyyli)-2-(p-kloorifenyyli)-4-fenyyli-1,3-dioksolaania; sp. 60°C.

Esimerkki III

11,6 osaa 2-bromi-4'-klooriasetofenonia, 12,4 osaa 1-(2,4-dikloorifenyyli)-1,2-etaanidiolia, 0,1 osaa p-tolueenisulfonihappoa, 80 osaa n-butanolia ja 160 osaa bentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 24 tunnin ajan. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös jauhettiin hienoksi metanolissa. Tuote suodatettiin ja kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 2-(bromimetyyli)-2-(p-kloorifenyyli)-4-fenyyli-1,3-dioksolaania; sp. 60°C.

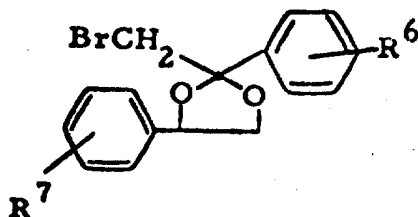
tettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 24 tunnin ajan vedenerottimella varustettuna. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös jauhettiin hienoksi metanolissa. Saostunut tuote suodatettiin pois ja kiteytettiin petrolieetteristä, jolloin saatiin 2-(bromimetyyli)-2-(p-kloorifenyyli)-4-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-diokso-
laania; sp. 82,7°C.

Esimerkki IV

Esimerkin III menettelyä seuraamalla ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita saatiin seuraavat dioksolaanit lopulta, kun ne oli puhdistettu jollain seuraavista menetelmistä:

a) pylväskromatografisesti läpi silikageelin käyttäen eluoivana aineena trikloorimetaania; tai

b) sekoittamalla tuote silikageelin kanssa trikloorimetaanissa, suodattamalla pois silikageeli ja haihduttamalla liuotin.



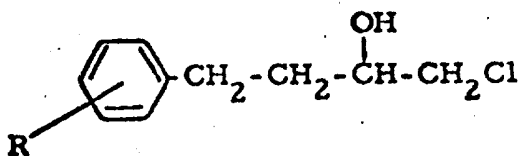
R^6	R^7	Sulamispiste	Puhdistus- menettely
4-Br	4-Cl	101.3°C	-
4-Br	2,4-(Cl) ₂	99.9°C	-
4-OCH ₃	4-Cl	115.6°C	-
-	4-Cl	63.9°C	-
4-CH ₃	2,4-(Cl) ₂	89.9°C	-
4-Br	4-Br	96.8°C	-
4-CH ₃	4-Cl	122°C	-
4-CH ₃	4-Br	118.6°C	-
4-CH ₃	2-Cl	-	-
2,4-(Cl) ₂	-	-	a
-	2,4-(Cl) ₂	-	a
2,4-(Cl) ₂	4-Cl	-	a
4-Cl	2-Cl	-	b
2-Cl	2,4-(Cl) ₂	-	b
4-Br	2-Cl	-	b
2-Cl	4-Cl	-	b
2,4-(Cl) ₂	2,4-(Cl) ₂	-	b
4-Br	-	70°C	b
-	4-Br	71.3°C	b
2,4-(Cl) ₂	2-Cl	-	b
2,4-(Cl) ₂	4-Br	-	b
4-Cl	4-Br	80.5°C	b
3-Cl	2,4-(Cl) ₂	-	b
2-Cl	4-Br	-	b
4-Cl	4-CH ₃	-	b
4-Br	4-CH ₃	-	b
4-Cl	4-F	-	b
4-Br	4-F	-	b

Esimerkki V

Sekoitettuun ja kiehuvaan Grignard-kompleksiin, joka oli edeltäkäs valmistettu lähtien 98 osasta 1-(kloorimetyyli)-2,4-diklooribentseeniä ja 14 osasta magnesiumia 70 osassa 1,1'-oksibisetaania, lisättiin tipoitain liuos, joka sisälsi 46,5 osaa 2-(kloorimetyyli)oksiraania 350 osassa 1,1'-oksibisetaania. Tiputuksen loputtua sekoittamista kiehumispisteessä jatkettiin yli yön. Reaktioseos jäähdytettiin jäähauteessa ja hajoitettiin lisäämällä tipottain 120 osaa väkevää kloorivetyhappoliuosta. Tämä kaikki kaadettiin veden ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen faasi pestiin kolmasti vedellä. Vesifaasi uutettiin 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännöstislattiin, jolloin saatiin 2,4-dikloori-~~k~~(kloorimetyyli)bentseenipropanolia; kp. 130°C 0,04 mm paineessa.

Esimerkki VI

Seuraamalla esimerkin V menettelyä ja käyttäen ekvivalentteja määriä sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat yhdisteet:



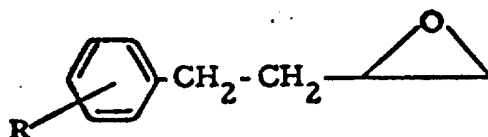
<u>R</u>	<u>Kiehumispiste</u>
2-Cl	118°C. at 0.01 mm. paineessa.
2,6-(Cl) ₂	136°C. at 0.2 mm. paineessa
4-OCH ₃	140°C. at 0.2 mm. paineessa
4-Cl	130-135°C. at 0.3 mm. paineessa

Esimerkki VII

87 osaa 2,4-dikloori-~~2~~-(kloorimetyyli)-bentseenipropanolia 144 osassa väkevää natriumhydroksidiliuosta ja 350 osassa 2,2'-oksibispropaania sisältävää liuosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa. Tuote uutettiin 2,2'-oksibispropaanilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Öljymäinen jäännös tislattiin, jolloin saatiin 2-(2,4-dikloorifenyyli)-etyylioksidiraania; kp. 90-98°C 0,01 mm paineessa.

Esimerkki VIII

Seuraamalla esimerkin VII menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat oksiraanijohdannaiset:



<u>R</u>	<u>Kiehumispiste</u>	
2-Cl	66-70°C. at 0.01 mm.	paineessa
2,6-(Cl) ₂	85-89°C. at 0.01 mm.	paineessa
4-OCH ₃	80-90°C. at 0.05 mm.	paineessa
4-Cl	106-115°C. at 0.03 mm.	paineessa

Esimerkki IX

Sekoitettuun ja kiehuvaan Grignard-kompleksiin, joka oli edeltä käsin valmistettu lähtien 89 osasta 4-(kloorimetyyli)-1,1'-bifenyyliä ja 12,5 osasta magnesiumia 350 osassa 1,1'-oksibisetaania, lisättiin tipoitain liuos, joka sisälsi 60 osaa 3-bromi-1-propeenia 180 osassa tetrahydrofuraania. Tiputuksen loputtua sekoittamista jatkettiin 2,50 tunnin ajan kiehumispisteessä. Reaktioseos jäähdytettiin ja kaadettiin veteen. Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 60 osaa 4-(3-butenyyli)-1,1'-bifenyyliä jäännöksenä. Sekoitettuun seokseen, joka XLII₁ sisälsi 88 osaa 3-klooribentseeniperoksohappoa ja 650 osaa dikloorimetaania, lisättiin tipoitain 60 osaa 4-(3-butenyyli)-1,1'-bife-

nyyliä. Tiputuksen loputtua sekoittamista jatkettiin viikonlopun yli huoneen lämpötilassa. Sitten sinne lisättiin tipottain 50 osaa kaliumkarbonaattiliuosta. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin natriumbisulfiittiliuoksella ja vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 63,5 osaa (70,87 %) 2-(1,1'-bifenyyli)-4-yyli)etyyli)oksiraania öljymäisenä jäännöksenä.

Esimerkki X

86 osaa 3-klooribentseeniperoksohappoa ja 650 osaa dikloorimetaania sisältävään sekoitettuun seokseen lisättiin tipottain (hitaasti) 53 osaa 1-fluori-4-(2-propenyyli)bentseeniä. Tiputuksen loputtua sekoittamista jatkettiin yli yön huoneen lämpötilassa. Sitten sinne lisättiin tipottain 92 osaa kaliumkarbonaattiliuosta ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen faasi pestiin natriumbisulfiittiliuoksella, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 58,4 osaa (98 %) 2-(4-fluorifenyyli)metyyli)oksiraania öljymäisenä.

Esimerkki XI

44,5 osaa 4-kloori-1-naftalenolia ja 115 osaa 2-(kloorimetyyli)oksiraania sisältävään sekoitettuun seokseen lisättiin annoksittain 17,1 osaa kaliumhydroksidia (eksotermisen reaktio). Kun eksotermisen reaktio loppui, seos kuumennettiin kiehumispisteeseen ja sitä sekoitettiin kiehumispisteessä 2 tunnin ajan. Vettä lisättiin ja seos uutettiin kahdesti trikloorimetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin kolmesti vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös tislattiin, jolloin saatiin 45,3 osaa 2-(4-kloori-1-naftalenylioksi)-metyyli)oksiraania; kp. 150-151°C 0,2 mm paineessa.

Esimerkki XII

139 osaa 2-nitrofenolia ja 138 osaa kaliumkarbonaattia 640 osassa 2-propanonia sisältävään sekoitettuun seokseen lisättiin tipottain 215 osaa 2-(kloorimetyyli)oksiraania. Tiputuksen loputtua sekoittamista jatkettiin 2 päivän ajan kiehumispisteessä. Muodostunut sakka suodatettiin pois ja suodatinmassa pestiin 2-propanolilla. Suodos haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 2,2'-oksibispropanin ja petrolieetterin seoksesta (tilavuussuhde 1:1). Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin, jolloin saatiin 38 osaa (20 %) 2-(2-nitrofenoksi-metyyli)oksiraania; sp. 56°C.

Esimerkki XIII

Seuraamalla esimerkin XII menettelyä ja käyttäen ekvivalentin määrän sopivasti substituotua fenolia tai naftalenolia siinä käytetyn 2-nitrofenolin asemesta saatiin seuraavat 2-aryylioksimetyylioksiraanit:

2-[(2-kloori-5-metyylifenoksi)metyyli]oksiraani; kp. 115°C 0,05 mm paineessa;

2-(3,4,5-trikloorifenoksimetyyli)oksiraani öljymäisenä jäännöksenä;

2-(3-kloori-[1,1'-bifenyyli]-4-yylioksimetyyli)oksiraani jäännöksenä;

ja

2-[(1,6-dibromi-2-naftalenylioksi)metyyli]oksiraani kiinteänä jäännöksenä.

Esimerkki XIV

38 osaa 2-(2-nitrofenoksimetyyli)oksiraania 10 osassa etaanidikarboksyylihappoa ja 300 osassa 1,4-dioksaania sisältävään sekoitettuun liuokseen lisättiin 100 osaa vettä. Seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 2 päivän ajan. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin 2,2'-oksibispropaanin ja petrolieetterin seoksesta. Tuote suodatettiin ja kiteytettiin uudelleen 2,2'-oksibispropaanista, jolloin saatiin 29,5 osaa (13 %) 3-(2-nitrofenoksi)-1,2-propaanidiolia; sp. 96°C.

Esimerkki XV

Seuraamalla esimerkin XIV menettelyä ja käyttäen ekvivalentin määrän sopivasti substituotua oksiraania siinä käytetyn 2-[(2-nitrofenoksi)metyyli]oksiraanin asemesta saatiin seuraavat diolit:

3-(4-kloori-1-naftalenylioksi)-1,2-propaanidioli; sp. 120°C;

3-(2-kloori-5-metyylifenoksi)-1,2-propaanidioli; sp. 59°C;

3-[4-(fenyylimetyyli)fenoksi]-1,2-propaanidioli; sp. 70°C;

3-(3,4,5-trikloorifenoksi)-1,2-propaanidioli; sp. 64°C;

3-(3-kloori-[1,1'-bifenyyli]-4-yylioksi)-1,2-propaanidioli;

sp. 60°C

3-(1,6-dibromi-2-naftalenyylioksi)-1,2-propaanidioli;
 sp. 139°C;
 3-(4-bromifenyyli)-1,2-propaanidioli; sp. 60,6°C;
 3-(4-fluorifenyyli)-1,2-propaanidioli; kp. 125°C 0,05 mm
 paineessa;
 ja
 4-(1,1'-bifenyyli)-4-yyli)-1,2-butaanidioli; sp. 125,9°C.
 1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli)etaanidioli; sp. 83,2°C;
 1-(2-(2-kloorifenyyli)etyyli)etaanidioli; sp. 64,1°C;
 1-(2-(4-kloorifenyyli)etyyli)etaanidioli; kp. 150°C
 0,02 mm paineessa

Esimerkki XVI

12 osaa 2-(2-(4-metoksifenyyli)etyyli)oksiraania 1,8 osassa rikkihappoa ja 160 osassa 2-propanonia sisältävään sekoitettuun liuokseen lisättiin 100 osaa vettä. Seosta sekoitettiin 2 päivän ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos sekoitettiin natriumbikarbonaattiliuoksen kanssa ja tuote uutettiin trikloorimetaanilla. Uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1-(2-(4-metoksifenyyli)etyyli)-1,2-etaanidiolia jäännöksenä.

Esimerkki XVII

Sekoitettuun ja kuumaan (50°C) 64 osaa 1-(3-bromi-4-metyyli-fenyyli)-1-etanonia 160 osassa 1-butanolia sisältävään liuokseen lisättiin tipottain 1 tunnin aikana 48 osaa bromia ilman ulkoista lämmitystä. Kun oli sekoitettu tunti huoneen lämpötilassa, sinne lisättiin peräkkäin 21,7 osaa 1,2-etaanidiolia, 6 osaa 4-metyylibentseenisulfonihappoa ja 720 osaa bentseeniä ja koko seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla yli yön veden erottimella varustettuna. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös otettiin 2,2'-oksibispropaaniin. Saatu liuos pestiin peräkkäin kerran laimealla natriumhydroksidiliuoksella ja kolme kertaa vedellä, kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös tislattiin, jolloin saatiin 57 osaa (57 %) 2-bromietyyli)-2-(3-bromi-4-metyylifenyyli)-1,3-dioksolaania; kp. 126-130°C 0,1 mm paineessa.

Esimerkki XVIII

Seuraamalla esimerkin XVII menettelyä ja käyttäen ekvivalenttia määrää sopivaa 1-aryyli-etanonia siinä käytetyn 1-(3-bromi-4-metyylifenyyli)-1-etanonin asemesta valmistettiin seuraavat 2-aryyli-2-(bromimetyyli)-1,3-dioksolaanit:

2-(bromimetyyli)-2-(4-kloori-2-metyylifenyyli)-1,3-dioksolaani;

2-(bromimetyyli)-2-(3,5-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani;

sp. 58°C;

2-(bromimetyyli)-2-(2,3-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani;

kp. 135-137°C 0,1 mm paineessa;

2-(bromimetyyli)-2-(2,4,5-trikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani;

kp. 146-147°C 0,3 mm paineessa; ja

2-(bromimetyyli)-2-(2-kloori-4-metoksifenyyli)-1,3-dioksolaani;

sp. 53°C.

Esimerkki XIX

112 osaa 4-(2-bromiasetyyli)bentsonitriiliä 320 osassa butanolia sisältävään sekoitettuun liuokseen lisättiin 5 osaa 4-metyylibentseenisulfonihappoa ja 360 osaa bentseeniä. Sitten sinne lisättiin tipoittain 46,5 osaa 1,2-etaanidiolia. Tiputuksen loputtua sekoittamista jatkettiin 4 tunnin ajan pystyjäähdyttimen alla. Reaktioseos haihdutettiin. Öljymäinen jää nnös kiteytettiin 2,2'-oksidispropanista. Tuote suodatettiin ja kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 95,12 osaa 4-(2-(bromimetyyli)-1,3-dioksiolan-2-yyli)bentsonitriiliä; sp. 92,4°C.

Esimerkki XX

Seuraamalla esimerkin XIX menettelyä ja käyttäen ekvivalenttia määrää sopivaa 1-aryyli-2-bromi-1-etanonia siinä käytetyn 4-(2-bromiasetyyli)-bentsonitriilin asemesta valmistettiin seuraavat 2-aryyli-2-(bromimetyyli)-1,3-dioksolaanit:

2-(bromimetyyli)-2-(2-naftalenyyli)-1,3-dioksolaani; sp. 64°C;

2-(bromimetyyli)-2-(4-bromi-2-metyylifenyyli)-1,3-dioksolaani;

sp. 86°C;

2-(bromimetyyli)-2-(3-bromifenyyli)-1,3-dioksolaani;

sp. 50°C; ja

2-(bromimetyyli)-2-(3-nitrofenyyli)-1,3-dioksolaani;

sp. 88°C.

Esimerkki XXI

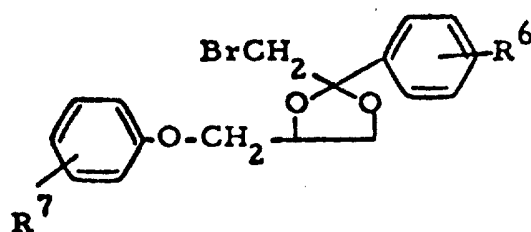
11,7 osaa 2-bromi-4'-klooriasetofenonia, 11,9 osaa 1-(4-kloori-o-tolyylioksi)-2,3-propaanidiolia, 2,5 osaa p-tolueenisulfoni-happoa ja 240 osaa bentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 24 tunnin ajan nelikaulaisessa pyörökolvissa, joka oli varustettu veden kerääjällä. Bentseeniliuos pestiin peräkkäin laimealla natriumhydroksidiliuoksella ja vedellä. Liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös kiteytettiin metanolista ja vähemmän puhdas fraktio kiteytettiin uudelleen di-isopropyylietteristä, jolloin saatiin A-2-(bromimetyyli)-2-(p-kloorifenyyli)-4-(4-kloori-o-tolyylioksimetyyli)-1,3-dioksolaania; sp. 102,5°C. Metanolisuodos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin B-2-(bromimetyyli)-2-(p-kloorifenyyli)-4-(4-kloori-o-tolyylioksimetyyli)-1,3-dioksolaania jäännöksenä.

Esimerkki XXII

Seuraamalla esimerkin XXI menettelyä ja käyttäen ekvivalentteja määriä sopivia lähtöaineita saatiin seuraavat dioksolaanit lopulta, kun tuotteet oli puhdistettu:

a) pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen trikloorimetaania eluoivana aineena; tai

b) sekoittamalla tuote silikageelin kanssa trikloorimetaanis-
sa, suodattamalla silikageeli pois ja haihduttamalla liuotin.



Isomeeri	R ⁶	R ⁷	Sulamis- piste	Puhdistus- menetelmä
A	4-Cl	4-CH ₃	-	-
B	4-Cl	4-CH ₃	-	-
A	4-Cl	2,4-(Cl) ₂	87-89°C	-
B	4-Cl	2,4-(Cl) ₂	-	-
A	4-Cl	4-F	102°C	-
B	4-Cl	4-F	-	-
A	4-Cl	2-CH ₃	82.2-85°C	-
B	4-Cl	2-CH ₃	-	-
A	4-Cl	2-Cl	85-88.6°C	-
B	4-Cl	2-Cl	-	-
A	4-Cl	4-OCH ₃	-	-
B	4-Cl	4-OCH ₃	-	-
A	2,4-(Cl) ₂	4-F	-	-
A	2,4-(Cl) ₂	4-OCH ₃	-	-
A	4-Cl	4-Cl	165°C	-
B	4-Cl	4-Cl	-	a
B	2,4-(Cl) ₂	4-CH ₃	-	b
A	2,4-(Cl) ₂	4-CH ₃	-	-
A	2,4-(Cl) ₂	4-Cl	-	-
B	2,4-(Cl) ₂	4-Cl	-	b
A	2,4-(Cl) ₂	2,4-(Cl) ₂	-	-
B	2,4-(Cl) ₂	2,4-(Cl) ₂	-	b
A + B	4-Cl	2,6-(Cl) ₂	-	-
A + B	2,4-(Cl) ₂	2-CH ₃	-	b

Esimerkki XXIII

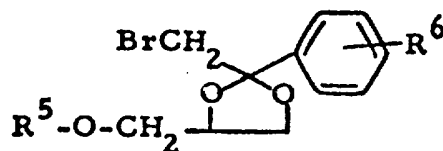
11,2 osaa 2,2',4'-triklooriasetofenonia, 14,9 osaa 1-(2,4-dikloorifenoksi)-2,3-propaanidiolia, 3 osaa p-tolueenisulfonihappoa ja 240 osaa bentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 20 tunnin ajan nelikaulaisessa, pyörökolvissa, joka oli varustettu veden erottimella. Reaktioseos pestiin peräkkäin laimealla natriumhydroksidiliuoksella ja kahdesti vedellä. Liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös jauhettiin hienoksi metanolissa 3 tunnin ajan. Saostunut tuote suodatettiin pois ja kiteytettiin 2-propanolista, jolloin saatiin A-2-(kloorimetyyli)-4-(2,4-dikloorifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaania; sp. 92,5°C.

Esimerkki XXIV

6 osaa 2-bromi-2'-4'-diklooriasetofenonia, 6 osaa 3-(4-kloori-o-tolyylioksi)-1,2-propaanidiolia, 3 osaa p-tolueenisulfonihappoa, 80 osaa n-butanolia ja 180 osaa bentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 24 tunnin ajan veden erottimella varustettuna. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös jauhettiin heinoksi metanolissa. Tuote suodatettiin pois ja kiteytettiin petrolieetteristä, jolloin saatiin A + B 2-(bromimetyyli)-4-(4-kloori-2-tolyylioksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaania.

Esimerkki XXV

Seuraamalla esimerkin XXIV menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita ja esitettyä liuotinta valmistettiin seuraavat dioksolaanit:



Isomeeri	R ⁶	R ⁵	Sulamispiste	Liuotin
A	2,4-(Cl) ₂	C ₆ H ₅	97.6°C	bentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	3,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	-	bentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	3-Cl-C ₆ H ₄	-	bentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	3,5-(CH ₃) ₂ -4-Cl-C ₆ H ₂	115.8°C	bentseeni

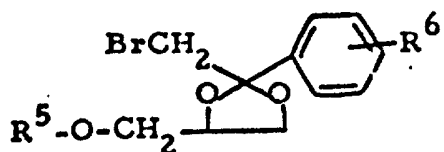
Isomeeri	R ⁶	R ⁵	Sulamis- piste	Liuotin
A	2,4-(Cl) ₂	2,4-(Br) ₂ -C ₆ H ₃	-	bentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	4-CN-C ₆ H ₄	-	bentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	-	bentseeni
A+B	2,4-(Cl) ₂	4-(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄	-	bentseeni
A+B	2,4-(Cl) ₂	4-[CH(CH ₃) ₂]-C ₆ H ₄	90°C	metyylibentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	3-CH ₃ , 4-Cl-C ₆ H ₃	-	metyylibentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	3,5-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	-	metyylibentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	4-[C(CH ₃) ₃]-C ₆ H ₄	-	metyylibentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	2-naftalenylyli	117.6°C	bentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	2-F-C ₆ H ₄	125.7°C	bentseeni
A+B	4-CH ₃	4-Br-C ₆ H ₄	121.1°C	bentseeni
A+B	4-Cl	4-Br-C ₆ H ₄	157.4°C	bentseeni
A+B	4-Br	4-Br-C ₆ H ₄	158.7°C	bentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	3-Br-C ₆ H ₄	112.7°C	bentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	3,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	118.7°C	bentseeni
A+B	2,4-(Cl) ₂	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂)-C ₆ H ₄	106.1°C	bentseeni
A+B	4-OCH ₃	4-Br-C ₆ H ₄	117°C	bentseeni
A	-	4-Br-C ₆ H ₄	85.6°C	bentseeni
A+B	2,4-(Cl) ₂	4-Cl-1-naftalenylyli	122.7°C	bentseeni
A	2,3,4-(Cl) ₃	4-Br-C ₆ H ₄	-	metyylibentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	2-Br, 4-CH ₃ -C ₆ H ₃	-	metyylibentseeni
A+B	2,4-(Cl) ₂	1,6-(Br) ₂ -2-naftalenylyli	-	metyylibentseeni
A+B	2-Cl, 4-Br	4-(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄	-	dimetyylibentseeni
A+B	3,4,5-(Cl) ₃	4-(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄	-	dimetyylibentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	2-CN-C ₆ H ₄	-	dimetyylibentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	4-(nC ₄ H ₉ -OOC)-C ₆ H ₄	-	dimetyylibentseeni

Esimerkki XXVI

13,6 osaa 2-bromi-1-(2,4-dikloorifenylyli)-1-etanonia, 12 osaa 3-(2,5-dimetyylifenoksi)-1,2-propaanidiolia, 3 osaa 4-metyylibentseenisulfonihappoa, 80 osaa butanolia ja 180 osaa bentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 24 tunnin ajan veden erottimella varustettuna. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin trikloorimetaaniin. Liuosta sekoitettiin silikageelin kanssa 30 minuutin ajan. Jälkimmäinen suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin A + B 2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenylyli)-4-(2,5-dimetyylifenoksimetyyli)-1,3-diokso- laania jäännöksenä.

Esimerkki XXVII

Seuraamalla esimerkin XXVI menettelyä ja käyttäen ekvivalentteja määriä sopivia lähtöaineita ja esitettyä liuotinta saatiin jäännöksinä seuraavat dioksolaanit:



Isomeeri	R ⁶	R ⁵	Liuotin
A+B	2,4-(Cl) ₂	2-Cl-C ₆ H ₄	bentseeni
A+B	2,4-(Cl) ₂	2,6-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	bentseeni
A+B	2,4-(Cl) ₂	2-Br-C ₆ H ₄	bentseeni
A+B	2-Br	4-Br-C ₆ H ₄	bentseehi

Isomeeri	R ⁶	R ⁵	Liutotin
A+B	2,4-(Cl) ₂	2-Cl,6-CH ₃ -C ₆ H ₃	metyylibentseeni
A+B	2,4-(Cl) ₂	2,3-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	metyylibentseeni
A+B	2,4-(Cl) ₂	2,4,6-(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	bentseeni
A+B	2,4-(Cl) ₂	2-Cl,4- $\overline{C}(\text{CH}_3)_3$ -C ₆ H ₃	bentseeni
A+B	2,4-(Cl) ₂	2,4,5-(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	bentseeni
A+B	2,4-(Cl) ₂	2,5-(Br) ₂ ,4-CH ₃ -C ₆ H ₂	bentseeni
A+B	2,4-(Cl) ₂	2-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	bentseeni
A+B	2-Cl	4-Br-C ₆ H ₄	bentseeni
A+B	2,4-(Cl) ₂	2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	metyylibentseeni
A	2,4-(Cl) ₂	6-Br-2-naftalenyli	bentseeni
-	2,4-(Cl) ₂	2-(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄	dimetyylibentseeni

Esimerkki XXVIII

Seuraamalla esimerkin XXVI menettelyä ja käyttäen ekvivalentteja määriä sopivia lähtöaineita ja metyylibentseeniä liuottimena saatiin seuraavat dioksolaanit, kun tuotteet oli puhdistettu pylväskromatografisesti läpi silikageelin käyttäen eluoivana aineena trikloorimetaania:

2-(bromimetyyli)-4-(2-kloori-5-metyylifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani öljymäisenä jäännöksenä;

A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(3,4,5-trikloorifenoksimetyyli)-1,3-dioksolaani jäännöksenä.

Esimerkki XXIX

222,5 osaa 2-bromi-1-(2,4-dikloorifenyyli)-1-etanonia, 250 osaa 3-(4-bromifenoksi)-1,2-propaanidiolia, 50 osaa 4-metyylibentseenisulfonihappoa ja 3150 osaa bentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla nelikaulaisessa pyörökolvissa, joka oli varustettu vedenkerääjällä. 16 tunnin kuluttua oli muodostunut teoreettinen määrä vettä. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja se pestiin peräkkäin laimealla natriumhydroksidiliuoksella ja kahdesti vedellä. Liutotin kuivatettiin ja poistettiin tyhjöissä. Jäännös jauhettiin hienoksi metanolin kanssa.

Tuote suodatettiin pois (suodos otettiin talteen) ja kiteytettiin butanolista, jolloin saatiin A-2-(bromimetyyli)-4-(p-bromifenoksimetyyli)-2-((2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaania.

Suodos (kts. yllä) haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 210 osaan 2,2'-oksibispropania ja liuoksen annettiin kiteytyä. Saostunut tuote suodatettiin pois ja hävitettiin. Suodos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin 400 osaan heksaanin ja trikloorimetaanin seosta (tilavuussuhde 3:1). Liukenematon osa suodatettiin pois ja hävitettiin. Suodos puhdistettiin kahdesti pylväskromatografisesti läpi silikageelin käyttäen eluoivana aineena heksaanin ja trikloorimetaanin seosta (tilavuussuhde 3:1). Puhtaat fraktiot kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiinteytyi jauhettaessa petrolieetterissä. Tuote suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin B-2-(bromimetyyli)-4-(4-bromifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaania.

Esimerkki XXX

15,2 osaa 2-bromi-1-(2,4-dikloorifenyyli)-etanonia, 16,7 osaa 3-(3-kloori-[1,1'-bifenyyli]-4-yylioksi)-1,2-propaanidiolia, 3 osaa 4-metyyllibentseenisulfonihappoa, 40 osaa butanolia ja 225 osaa dimetyyllibentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 2 päivän ajan veden erottimella varustettuna. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja 2,2'-oksibispropania lisättiin. Orgaaninen faasi pestiin laimealla natriumhydroksidiliuoksella 5N ja vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös jauhettiin hienoksi 2,2'-oksibispropanin ja petrolieetterin seoksessa. Tuote suodatettiin ja kuivattiin suodos otettiin talteen), jolloin saatiin 12,5 osaa A-2-(bromimetyyli)-4-(3-kloori-[1,1'-bifenyl]-4-yylioksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaania.

Suodos (kts. yllä) haihdutettiin. Jäännös liuotettiin trikloorimetaaniin ja liuos sekoitettiin silikageelin kanssa. Jälkimmäinen suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 10 osaa A + B-2-(bromimetyyli)-4-(3-kloori-[1,1'-bifenyl]-4-yylioksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaania jäännöksenä.

Esimerkki XXXI

18,1 osaa 3-[4-(fenyylimetyyli)fenoksi]-1,2-propaanidiolia, 13,4 osaa 2-bromi-1-(2,4-dikloorifenyyli)etanonia, 3 osaa 4-metyylibentseenisulfonihappoa, 40 osaa butanolia ja 225 osaa metyylibentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla yli viikonlopun. Reaktioseos haihdutettiin ja öljymäinen jäännös jauhettiin hienoksi metanolissa. Tuote suodatettiin (suodos otettiin talteen), jolloin saatiin 15 osaa A-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-[4-(fenyylimetyyli)fenoksimetyyli]-1,3-dioksolaania; sp. 96°C.

Suodos, joka oli otettu talteen, haihdutettiin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen eluoivana aineena trikloorimetaanin ja 20 % heksaanin seosta. Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin 13 osaa B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(4-fenyylimetyyli)fenoksimetyyli-1,3-dioksolaania öljymäisenä jäännöksenä.

Esimerkki XXXII

14,9 osaa 3-(2-nitrofenoksi)-1,2-propaanidiolia, 13,4 osaa 2-bromi-1-(2,4-dikloorifenyyli)etanonia, 3 osaa 4-metyylibentseenisulfonihappoa, 40 osaa butanolia ja 225 osaa metyylibentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla yli viikonlopun. Reaktioseos haihdutettiin ja öljymäinen jäännös liuotettiin trikloorimetaaniin. Liuos pestiin laimealla natriumhydroksidiliuoksella 20 % ja vedellä, kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Öljymäinen jäännös kiteytettiin 2,2'-oksibispropaanista sekoittaen. Tuote suodatettiin (suodos otettiin talteen), jolloin saatiin 8,5 osaa A-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(2-nitrofenoksimetyyli)-1,3-dioksolaania.

Talteen otettu suodos haihdutettiin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin kahdesti pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen eluoivana aineena ensin trikloorimetaania ja toiseksi trikloorimetaanin ja 20 % heksaanin seosta. Puhtaat fraktiot kerättiin ja eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin 14,5 osaa B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(2-nitrofenoksimetyyli)-1,3-dioksolaania öljymäisenä jäännöksenä.

Esimerkki XXXIII

13,6 osaa 2-bromi-1-(2,4-dikloorivenyyli)-1-etanonia, 15,8 osaa 3-(4-bromifenyyli)-1,2-propaanidiolia, 3 osaa 4-metyylibentseenisulfonihappoa, 180 osaa butanolia ja 90 osaa bentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 12 tunnin ajan veden erottimella varustettuna. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin trikloorimetaaniin. Liuosta sekoitettiin sili-kageelin kanssa 30 minuutin ajan. Jälkimmäinen suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin A + B 2-(bromimetyyli)-4-(4-bromifenyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaania jäännöksenä,

Esimerkki XXXIV

Seuraamalla esimerkin XXXIII menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat dioksolaanit: A + B 2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(fenyyli-tiometyyli)-1,3-dioksolaani jäännöksenä
A + B 2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(4-fluorifenyyli)-tiometyyli-1,3-dioksolaani jäännöksenä.

Esimerkki XXXV

19,8 osaa 3-(4-bromifenoksi)-1,2-propaanidiolia. 15,6 osaa 2-(bromimetyyli)-2-(3,5-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaania, 4 osaa 4-metyylibentseenisulfonihappoa, 40 osaa butanolia ja 225 osaa bentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 2 päivän ajan veden erottimella varustettuna. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja liuotin poistettiin haihduttamalla tyhjössä. Jäännös jauhettiin hienoksi metanolissa. Tuote suodatettiin ja kiteytettiin 2-propanolista, jolloin saatiin 5,5 osaa (22 %) A-2-(bromimetyyli)-4-(4-bromifenoksimetyyli)-2-(3,5-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaania.

Esimerkki XXXVI

Seuraamalla esimerkin XXXV menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat dioksolaanit suorittamalla reaktio esitetyssä liuotuksessa:

A-2-(bromimetyyli)-4-(4-bromifenoksimetyyli)-2-(4-kloori-2-metyylifenyyli)-1,3-dioksolaanit; sp. 155°C;

A-2-(bromimetyyli)-4-(4-bromifenoksimetyyli)-2-(3-bromifenyyli)-1,3-dioksolaani; sp. 92,2;

A-2-(bromimetyyli)-2-(4-bromi-2-metyylifenyyli)-4-(4-bromi-fenoksimetyyli)-1,3-dioksolaani;

A-2-(bromimetyyli)-2-(3-bromi-4-metyylifenyyli)-4-(4-bromifenoksimetyyli)-1,3-dioksolaani; sp. 100°C;

A-4- $\left\{ \begin{array}{l} 2 \\ 2 \end{array} \right\}$ -(bromimetyyli)-4-(4-bromifenoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yyli $\left\{ \begin{array}{l} 2 \\ 2 \end{array} \right\}$ -bentsonitriili;

A-2-(bromimetyyli)-4-(4-bromifenoksimetyyli)-2-(3-nitrofenyyli)-1,3-dioksolaani; ja

A-2-(bromimetyyli)-4-(4-bromifenoksimetyyli)-2-(3,3-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani.

Dimetyylibentseeniä liuottimena käyttäen valmistettiin:

A + B-4-($\left\{ \begin{array}{l} 1,1' \\ 1,1' \end{array} \right\}$ -bifenyl $\left\{ \begin{array}{l} 1,1' \\ 1,1' \end{array} \right\}$ -4-yylioksimetyyli)-2-(bromimetyyli)-2-(2-naftalenyyli)-1,3-dioksolaani; sp. 160,8°C;

A-4-($\left\{ \begin{array}{l} 1,1' \\ 1,1' \end{array} \right\}$ -bifenyl $\left\{ \begin{array}{l} 1,1' \\ 1,1' \end{array} \right\}$ -4-yylioksimetyyli)-2-(bromimetyyli)-2-(2-kloori-4-metoksifenyyli)-1,3-dioksolaani;

A + B-2-(bromimetyyli)-4-etyyli-2-(2,3,4-trikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani; kp. 145°C 0,1 mm paineessa;

A + B-4-($\left\{ \begin{array}{l} 1,1' \\ 1,1' \end{array} \right\}$ -bifenyl $\left\{ \begin{array}{l} 1,1' \\ 1,1' \end{array} \right\}$ -4-yylioksimetyyli)-2-(bromimetyyli)-2-(2,4,5-trikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani jäännöksenä;

A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,3-dikloorifenyyli)-4-etyyli-1,3-dioksolaani; kp. 131-133°C 0,1 mm paineessa;

A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2-kloori-4-metoksifenyyli)-4-etyyli-1,3-dioksolaani; kp. 142-144°C 0,3 mm paineessa;

A + B-2-(bromimetyyli)-2-(4-kloori-2-metyylifenyyli)-4-etyyli-1,3-dioksolaani; kp. 118°C 0,15 mm paineessa;

A + B-2-(bromimetyyli)-4-etyyli-2-(2-naftalenyyli)-1,3-dioksolaani jäännöksenä; ja

2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4- $\left\{ \begin{array}{l} 2 \\ 2 \end{array} \right\}$ -(4-metyylifenyyli)-etyyli $\left\{ \begin{array}{l} 2 \\ 2 \end{array} \right\}$ -1,3-dioksolaani jäännöksenä.

Esimerkki XXXVII

13,6 osaa 2-bromi-1-(2,4-dikloorifenyyli)-1-etanonia, 14,1 osaa 1-2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli-etaanidiolia, 3 osaa 4-metyylibentseenisulfonihappoa, 80 osaa butanolia ja 180 osaa bentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 24 tunnin ajan. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännöstä sekoitettiin 2 tunnin ajan 160 osan metanolia kanssa. Saostunut tuote suodatettiin, jolloin saatiin 2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4- $\left\{ \begin{array}{l} 2 \\ 2 \end{array} \right\}$ -(2,4-dikloorifenyyli)etyyli $\left\{ \begin{array}{l} 2 \\ 2 \end{array} \right\}$ -1,3-dioksolaani.

Esimerkki XXXVIII

Seuraamalla esimerkin XXXVII menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat diokso-
laanit käyttämällä reaktiossa esitettyä liuotinta:

Bentseeniä liuottimena käyttäen valmistettiin:

2-(bromimetyyli)-4- $\left[2-(2\text{-kloorifenyyli})\text{etyyli}\right]$ -2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani;

2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4- $\left[2-(2,6\text{-dikloorifenyyli})\text{-etyyli}\right]$ -1,3-dioksolaani; ja

A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4- $\left[2-(4\text{-metoksifenyyli})\text{etyyli}\right]$ -1,3-dioksolaani.

Metyylibentseeniä liuottimena käyttäen valmistettiin:

2-(bromimetyyli)-4-(4-kloorifenyyli)etyyli/-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani jäännöksenä; ja

2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(2-fenyylietyyli)-1,3-dioksolaani jäännöksenä.

Dimetyylibentseeniä liuottimena käyttäen valmistettiin:

A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(fenyylimetyyli)-1,3-dioksolaani jäännöksenä;

A + B-2-(bromimetyyli)-4-(4-kloorifenyylimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani; ja

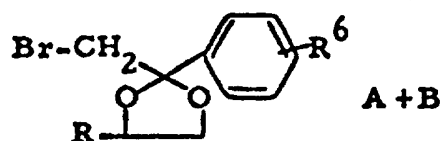
A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(4-metoksifenyyli)-metyyli)-1,3-dioksolaani jäännöksenä.

Esimerkki XXXIX

13,5-osaa 1,2-butaanidiolia, 37,5 osaa 2-bromi-1-(2,4-dikloorifenyyli)-etanonia, 2 osaa 4-metyylibentseenisulfonihappoa, 40 osaa butanolia ja 225 osaa metyylibentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 24 tunnin ajan veden erottimella varustettuna. Reaktioseos jäähdytettiin, pestiin kahdesti natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös tislattiin, jolloin saatiin 38 osaa (80 %) A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-etyyli-1,3-dioksolaania; kp. 125-130°C 0,1 mm paineessa.

Esimerkki XL

Seuraamalla esimerkin XXXIX menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat diokso-
laanit:



R	R ⁶	Kiehumispiste
C ₂ H ₅	2-Cl	97-99°C at 0.05 mm. paineessa
C ₂ H ₅	2-CH ₃	86-88°C at 0.05 mm. paineessa
C ₂ H ₅	4-CH ₃	100°C at 0.05 mm. paineessa
C ₂ H ₅	2-Br	114-115°C at 0.05 mm. paineessa
C ₂ H ₅	3-Cl	140°C at 0.6 mm. paineessa
C ₂ H ₅	2-Cl, 4-Br	-
C ₂ H ₅	4-OCH ₃	122°C at 0.15 mm. paineessa
C ₂ H ₅	3, 4, 5-(Cl) ₃	135°C at 0.05 mm. paineessa
nC ₃ H ₇	2, 4-(Cl) ₂	102-125°C at 0.05 mm. paineessa
nC ₄ H ₉	2, 4-(Cl) ₂	137-139°C at 0.05 mm. paineessa
nC ₅ H ₁₁	2, 4-(Cl) ₂	140-145°C at 0.03 mm. paineessa
nC ₆ H ₁₃	2, 4-(Cl) ₂	163-170°C at 0.1 mm. paineessa
nC ₇ H ₁₅	2, 4-(Cl) ₂	160-165°C at 0.05 mm paineessa
nC ₈ H ₁₇	2, 4-(Cl) ₂	180-190°C at 0.05 mm. paineessa
CH ₂ OH	2, 4-(Cl) ₂	145-150°C at 0.05 mm. paineessa

Esimerkki XLI

6,5 osaa 1,2-butaanididiolia, 13 osaa 1-(4-kloori-2-metoksi-fenyyli)etanonia ja 40 osaa butanolia sisältävään sekoitettuun ja lämpimään liuokseen lisättiin tipottain (hitaasti) 5,7 osaa bromia noin 40°C:ssa. Kun oli sekoitettu 30 minuutin ajan, lisättiin 2 osaa 4-metyylibentseenisulfonihappoa ja 225 osaa metyylibentseeniä ja seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla yli yön veden erottimella varustettuuna. Reaktioseos jäähdytettiin, pestiin kaliumkarbonaattiliuoksella, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös tislattiin, jolloin saatiin 17 osaa (63 %) A + B-2-

(bromimetyyli)-2-(4-kloori-2-metoksifenyyli)-4-etyyli-1,3-dikso-
laani; kp. 135-140°C 0,3 mm paineessa.

Esimerkki XLII

Seuraamalla esimerkin XLI menettelyä ja käyttäen ekvivalentti-
määrä 1-(2,4,5-trikloorifenyyli)etanonia 1-(4-kloori-2-metoksifenyy-
li)-etanonin asemesta saatiin:

A + B-2-(bromimetyyli)-4-etyyli-2-(2,4,5-trikloorifenyyli)-1,3-di-
oksolaani; kp. 145°C 0,2 mm paineessa.

Esimerkki XLIII

53 osaa 1-(2,4-dibromifenyyli)etanonia 105 osassa 1,1'-oksi-
bisetaania sisältävään sekoitettuun liuokseen lisättiin tipoittein
2 tunnin aikana 32 osaa bromia. Sitten sinne lisättiin varovaises-
ti 68 osaa 1H-imidatsolia ja 135 osaa N,N-dimetyyliformamidia ja
seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan 50°C:ssa. Vettä lisättäessä tuote
saostui. Se suodatettiin, pestiin vedellä ja liuotettiin trikloori-
metaaniin. Liuos kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös
muutettiin hydrokloridisuolaksi 2-propanonissa ja 2-propanolissa.
Lisättäessä 2,2'-oksibispropania tuote kiteytyi. Se suodatettiin,
pestiin 2-propanonilla ja kiteytettiin uudelleen etanolin ja 2,2'-ok-
sibispropanin seoksesta, jolloin saatiin 28,3 osaa 1-(2,4-dibromi-
fenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli)etanonihydrokloridia; sp. 204,7°C.

Esimerkki XLIV

78,7 osaa 2-bromi-1-(2-kloori-4-fluorifenyyli)etanonia 140 osas-
sa 1,1'-oksibisetaania sisältävään sekoitettuun liuokseen lisättiin
varovaisesti 106,4 osaa 1H-imidatsolia. Lisäyksen loputtua sinne
lisättiin 180 osaa N,N-dimetyyliformamidia ja seosta sekoitettiin
2 tunnin ajan 50°C:ssa. Veden lisäyksen jälkeen tuote uutettiin
kahdesti trikloorimetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin kolmesti
vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös muutet-
tiin hydrokloridisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa, 2,2'-oksibispro-
panissa ja 2-propanolissa. Suola suodatettiin ja kiteytettiin eta-
nolin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin 1,5 osaa
1-(2-kloori-4-fluorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli)etanonihydro-
kloridia; sp. 197,4°C.

Esimerkki XLV

A. 67,2 osaa A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia ja 100 osaa pyridiiniä sisältävään sekoitettuun seokseen lisättiin tipottain 27,2 osaa bentsoyylidikloridia jäähdyttäen lämpötilassa alle 10°C. Lisäyksen loputtua sekoittamista jatkettiin 2,50 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin trikloorimetaanilla. Uute pestiin peräkkäin laimealla kloorivetyhappoliuoksella pyridiinijätteiden poistamiseksi ja vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Öljymäinen jäännös jauhettiin hienoksi metanolissa. Kiinteä tuote suodatettiin (suodos otettiin talteen) ja kiteytettiin kahdesti etanolista, jolloin saatiin 28 osaa cis-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyylibentsoaattia; sp. 118,3°C.

Suodos (katso yllä) haihdutettiin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen 2,2'-oksibispropania eluoivana aineena. Puhtaat fraktiot kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Öljymäinen jäännös jauhettiin hienoksi metanolissa. Kiinteä tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen eluoivana aineena trikloorimetaanin ja heksaanin seosta (30:70). Puhtaat fraktiot kerättiin ja eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin 17,5 osaa trans-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyylibentsoaattia; sp. 68,6°C.

B. 12 osaa cis-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyylibentsoaattia, 7,5 osaa natriumhydroksidiliuosta 60 %, 100 osaa vettä ja 200 osaa 1,4-dioksaania sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 1 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin, kaadettiin veteen ja tuote uutettiin trikloorimetaanilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen eluoivana aineena trikloorimetaanin, heksaanin ja metanolin seosta (50:49:1). Puhtaat fraktiot kerättiin ja eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin 4,5 osaa cis-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia jäännöksenä.

Seuraamalla esimerkin XLV-B menettelyä ja käyttäen ekvivalentti määrä trans-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-diokso-

lan-4-yylimetyylibentsoaattia cis-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyylibentsoatin asemesta saatiin: trans-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanoli jäännöksenä.

Esimerkki XLVI

4,5 osaa metaanisulfonyylikloridia, 10 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia ja 50 osaa pyridiiniä sisältävän seoksen annettiin seistä 3 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen. Saostunut tuote suodatettiin ja kiteytettiin bentseenistä, jolloin saatiin 10,3 osaa (87 %) cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyylimetaanisulfonaattia; sp. 111,7°C.

Esimerkki XLVII

32 osaa 1,2,4-butaanitriolia, 60 osaa 2-bromi-1-(2,4-dikloorifenyyli)-etanonia, 2 osaa 4-metyylibentseenisulfonihappoa, 40 osaa butanolia ja 225 osaa metyylibentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla yli yön veden erottimella varustettuna. Reaktioseos jäähdytettiin, pestiin kaliumkarbonaattiliuoksella, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen trikloorimetaanin ja metanolin seosta (99:1) eluoivana aineena. Puhtaat fraktiot kerättiin ja eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin 34 osaa (43 %) A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani-4-etanolia jäännöksenä.

20 osaa A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani-4-etanolia ja 50 osaa pyridiiniä sisältävään sekoitettuun seokseen lisättiin tipottain 6,9 osaa metaanisulfonyylikloridia. Lisäyksen loputtua sekoittamista huoneen lämpötilassa jatkettiin 2 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kahdesti 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin peräkkäin kahdesti laimealla kloorivetyhappoliuoksella ja kerran vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 25 osaa (100 %) A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli²etyylimetaanisulfonaattia jäännöksenä.

25 osaa A + B-(2-(2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli)etyyli)metaanisulfonaattia ja 100 osaa dime-tyylisulfoksidia sisältävään sekoitettuun seokseen lisättiin 2,2 osaa natriumhydroksididispersiota 78 % huoneen lämpötilassa. Sekoittamista jatkettiin 3 tunnin ajan 50°C:ssa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kahdesti 2,2'-oksibispropanilla. Yhdistetyt uutteet pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen eluoivana aineena trikloorimetaania. Puhtaat fraktiot kerättiin ja eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin 15 osaa (79 %) A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-etenyyli-1,3-dioksolaania jäännöksenä.

Lopputuotteiden valmistus
Esimerkki 1

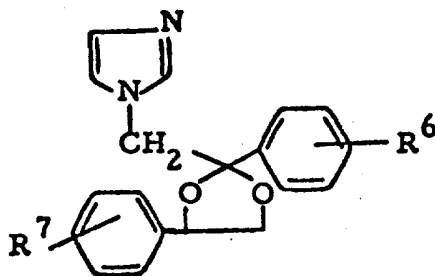
1,1 osaa imidatsolia, 1 osa 2-(bromimetyyli)-2,4-bis-(4-kloorifenyyli)-1,3-dioksolaania, 0,4 osaa kaliumjodidia ja 20 osaa dimetyyliformamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 12 tunnin ajan. Vettä lisättiin ja tuote uutettiin 1,1'-oksibisetaanilla. Uute pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. 1-(2,4-bis-(4-kloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)imidatsoli jäännös muutettiin suolaksi. Raaka suola suodatettiin ja kiteytettiin 2-propanolin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin 1-(2,4-bis-(4-kloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)imidatsolinitraattia; sp. 192,3°C.

Esimerkki 2

7 osaa imidatsolia, 7,5 osaa 2-(bromimetyyli)-2-(4-kloorifenyyli)-4-fenyyli-1,3-dioksolaania, 2 osaa natriumjodidia ja 100 osaa N,N-dimetyyliformamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 48 tunnin ajan. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja se kaadettiin veteen. Tuote uutettiin kahdesti bentseenillä. Uute pestiin kahdesti vedellä ja liuotin poistettiin tyhjössä. 1-(2-(4-kloorifenyyli)-4-fenyyli-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)imidatsolijäännös muutettiin nitraattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa ja 2,2'-oksibispropanissa. Raaka suola suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saatiin 1-(2-(4-kloorifenyyli)-4-fenyyli-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)imidatsolinitraattia; sp. 153,2°C.

Esimerkki 3

Seuraamalla esimerkin 2 menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat imidatsolihappo-additiosuolat:



<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>Suolan happo</u>	<u>Suolan sulamispiste</u>
4-Cl	2,4-(Cl) ₂	HNO ₃	196.6°C
4-Br	4-Cl	HNO ₃	152.6°C
4-Br	2,4-(Cl) ₂	HNO ₃	205.3°C
2,4-(Cl) ₂	-	2(COOH) ₂	107.7°C
4-OCH ₃	4-Cl	HNO ₃	196.3°C
-	2,4-(Cl) ₂	HNO ₃	163.8°C
2,4-(Cl) ₂	4-Cl	1 1/2(COOH) ₂	119.9°C
-	4-Cl	HNO ₃	134.7°C
4-Cl	2-Cl	HNO ₃	183.8°C
2-Cl	2,4-(Cl) ₂	HNO ₃	164.2°C
2,4-(Cl) ₂	2-Cl	HNO ₃	151°C
4-Br	2-Cl	HNO ₃	194.7°C
2,4-(Cl) ₂	2,4-(Cl) ₂	HNO ₃	161.2°C
4-Br	-	HNO ₃	156.5°C
-	4-Br	HNO ₃	131.1°C
4-CH ₃	2,4-(Cl) ₂	HNO ₃	193.6°C
4-Br	4-Br	HNO ₃	144.3°C
4-CH ₃	4-Cl	HNO ₃	200.8°C
4-Cl	4-Br	HNO ₃	145.2°C

<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>	<u>Suolan happo</u>	<u>Suolan sulamispiste</u>
4-CH ₃	4-Br	HNO ₃	210.5°C
3-Cl	2,4-(Cl) ₂	HNO ₃	165.4°C
2-Cl	4-Br	HNO ₃	184.1°C
4-CH ₃	2-Cl	HNO ₃	207.5°C
4-Cl	4-CH ₃	HNO ₃	144.3°C
4-Br	4-CH ₃	HNO ₃	140.2°C
4-Cl	4-F	HNO ₃	163.2°C
4-Br	4-F	HNO ₃	179.3°C

Esimerkki 4

13,6 osaa imidatsolia, 18,5 osaa 2-(bromimetyyli)-2-(o-kloorifenyyli)-4-(p-kloorifenyyli)-1,3-dioksolaania, 4 osaa natriumjodidia ja 150 osaa dimetyyliformamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 72 tunnin ajan. Vettä lisättiin ja tuote uutettiin kahdesti di-isopropyylieetterillä. Yhdistetyt uutteen pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen eluoivana aineena trikloorimetaania. Puh-
taat fraktiot kerättiin ja eluentti haihdutettiin. 1-(2-(o-kloorifenyyli)-4-(p-kloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)imidatsolijäännös muutettiin nitraattisuolaksi 2-propanolissa ja di-isopropyylieetterissä, jolloin saatiin 1-(2-(o-kloorifenyyli)-4-(p-kloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)imidatsolinitraattia; sp. 183,1°C.

Esimerkki 5

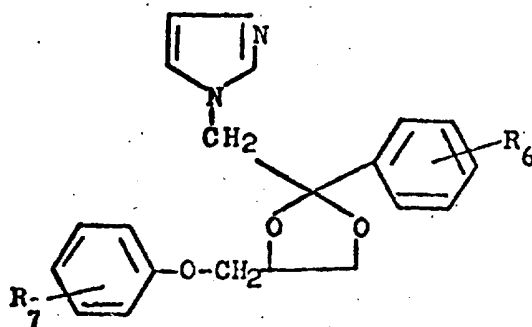
Seuraamalla esimerkin 4 menettelyä ja käyttäen ekvivalenttia määrää 2-(bromimetyyli)-4-(4-bromifenyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaania siinä käytetyn 2-(bromimetyyli)-2-(2-kloorifenyyli)-4-(p-kloorifenyyli)-1,3-dioksolaanin asemesta valmistettiin: 1-(4-(4-bromifenyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yyli-metyyli)imidatsolinitraatti; sp. 141,9°C.

Esimerkki 6

2,3 osaa natriumia 80 osassa metanolia sisältävään sekoitettuun liuokseen lisättiin 6,8 osaa imidatsolia, jota seurasi 100 osan dimetyyliformamidia lisäys ja metanoli poistettiin normaali-ilmanpaineessa, kunnes saavutettiin 130°C sisäinen lämpötila. Sitten sinne lisättiin 7 osaa A-2-(bromimetyyli)-2-(p-kloorifenyyli)-4-(4-kloori-o-tolyylioksimetyyli)-1,3-dioksolaania ja seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 3 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin bentseenillä. Uute kuivattiin ja haihdutettiin tyhjiössä. A-1-(2-(p-kloorifenyyli)-4-(4-kloori-o-tolyylioksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)imidatsoli muutettiin nitraattisuolaksi 2-propanolissa. Lisättäessä di-isopropyylieetteriä suola saostui. Se suodatettiin ja kiteytettiin metanolin ja di-isopropyylieetterin seoksesta, jolloin saatiin cis-1-(2-(p-kloorifenyyli)-4-(4-kloori-o-tolyylioksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)imidatsolinitraattia; sp. 164,3°C.

Esimerkki 7

Seuraamalla esimerkin 6 menettelyä ja käyttäen ekvivalentteja määriä sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat imidatsolit ja imidatsolihappoadditiosuolat:



<u>Isomeeri</u>	<u>R₆</u>	<u>R₇</u>	<u>Suolan happo tai emäs</u>	<u>Suolan sulamispiste</u>
trans	4-Cl	4-Cl,2-CH ₃	HNO ₃	190 - 190.7°
cis	4-Cl	4-CH ₃	HNO ₃	140.2°
trans	4-Cl	4-CH ₃	HNO ₃	160°
trans	4-Cl	4-Cl	HNO ₃	171.8 - 176.9°
cis	4-Cl	4-Cl	HNO ₃	165.8 - 169.6°
B	4-Cl	2,4-Cl	HNO ₃	160 - 165.3°
cis	4-Cl	4-F	HNO ₃	172.3 - 174.5°
trans	4-Cl	4-F	HNO ₃	175.9°
A	4-Cl	2-CH ₃	HNO ₃	134.6 - 145.4°
B	4-Cl	2-CH ₃	HNO ₃	156.6 - 161.6°
B	4-Cl	2-Cl	HNO ₃	170.5°
B	4-Cl	4-OCH ₃	HNO ₃	133.2°
A	4-Cl	2,4-(Cl) ₂	emäs	175.4-179.5°C
A	4-Cl	2-Cl	emäs	140.8-143.6°C
A	4-Cl	4-OCH ₃	emäs	111.1°C

Esimerkki 8

4,6 osaa natriumia 160 osassa metanolia sisältävään sekoitettuun liuokseen lisättiin peräkkäin 13,6 osaa imidatsolia, 300 osaa dimetyyliformamidia ja 4 osaa natriumjodidia. Metanoli tislattiin pois normaali-ilmanpaineessa, kunnes saavutettiin 130°C sisäinen lämpötila. Sitten sinne lisättiin 25,9 osaa A + B-2-(bromimetyyli)-2-(p-kloorifenyyli)-4-(2,6-dikloorifenoksimetyyli)-1,3-dioksoolaania ja seosta sekoitettiin kiehumislämpötilassa 2 tunnin ajan. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja se kaadettiin veteen. Tuote uutettiin kahdesti bentseenillä. Yhdistetyt uutteen pesettiin kahdesti vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös, joka sisälsi "A" ja "B"-isomeerit, kromatografoitiin silikageelin läpi kloroformilla eluoiden. "A"-isomeeri kerättiin öljymäisenä vapaana emäksenä ja muutettiin nitraattisuolaksi 2-propanolissa. Raaka suola kiteytettiin 2-propanolista, jolloin saatiin 3,8 osaa A-1-(2-(p-kloorifenyyli)-4-(2,6-dikloorifenoksimetyyli)-1,3-dioksoolan-2-yyliimetyyli)imidatsolinitraattia; sp. 145,8°C. "B"-isomeeri kerättiin myös öljymäisenä vapaana emäksenä ja muutettiin nitraattisuolaksi 2-propanolissa ja di-isopropyylieetterissä. Raaka suola

kiteytettiin 2-propanolista, jolloin saatiin 2,2 osaa B-1- $\{2-(p\text{-kloorifenyyli})-4-(2,6\text{-dikloorifenoksimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-2-yyli-metyyli}\}$ -imidatsolinitraattia; sp. 197-200,5°C.

Esimerkki 9

Seuraamalla esimerkin 8 menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat imidatsolit ja imidatsolihappoadditiosuolat:

A-1- $\{2-(2,4\text{-dikloorifenyyli})-4-(o\text{-tolyylioksimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-2-yylimetyyli}\}$ imidatsolinitraatti; sp. 156,2°C

B-1- $\{2-(2,4\text{-dikloorifenyyli})-4-(o\text{-tolyylioksimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-2-yylimetyyli}\}$ imidatsoliseskvioksalaatti; sp. 138,5°C;

A-1- $\{2-(2,4\text{-dikloorifenyyli})-4-(2,6\text{-dimetyylifenoksimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-2-yylimetyyli}\}$ -1H-imidatsolinitraatti; sp. 155,6°C;

ja

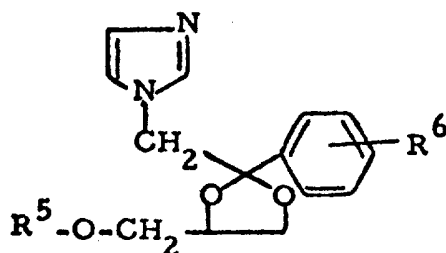
A + B-1- $\{2-(2,4\text{-dikloorifenyyli})-4-(2,6\text{-dimetyylifenoksimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-2-yylimetyyli}\}$ -1H-imidatsolinitraatti; sp. 134,5°C.

Esimerkki 10

6,8 osaa imidatsolia, 7,8 osaa A-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(fenoksimetyyli)-1,3-dioksolaania, 4 osaa natriumjodidia ja 150 osaa dimetyyliformamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 3 päivän ajan. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan, se kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kahdesti di-isopropyylieetterillä. Yhdistetyt uutteen, jotka sisälsivät A-1- $\{2-(2,4\text{-dikloorifenyyli})-4-(fenoksimetyyli)-1,3\text{-dioksolan-2-yylimetyyli}\}$ imidatsolin, pestiin kahdesti vedellä ja tehtiin happamaksi käyttäen ylimäärin väkevää typpihappoliuosta. Suola suodatettiin ja kiteytettiin etanolin ja di-isopropyylieetterin seoksesta, jolloin saatiin 5,6 osaa A-1- $\{2-(2,4\text{-dikloorifenyyli})-4-(fenoksimetyyli)-1,3\text{-dioksolan-2-yylimetyyli}\}$ imidatsolinitraatti; sp. 180,5°C.

Esimerkki 11

seuraamalla esimerkin 10⁺ menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat imidatsolit ja imidatsolihappoadditiosuolat:



Isomeeri	R ⁶	R ⁵	Sulamis- piste	Suolan happo tai emäs
A	2,4-(Cl) ₂	3,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	152.1°C	HNO ₃
A	2,4-(Cl) ₂	3-Cl-C ₆ H ₄	120.9°C	HNO ₃
A+B	2,4-(Cl) ₂	2-CH ₃ , 4-Cl-C ₆ H ₃	121.9°C	HNO ₃
A	2,4-(Cl) ₂	2,4-(Br) ₂ -C ₆ H ₃	164.9°C	HNO ₃
cis	2,4-(Cl) ₂	2-F-C ₆ H ₄	135.9°C	HNO ₃
A	-	4-Br-C ₆ H ₄	167.6°C	HNO ₃
B	2,4-(Cl) ₂	4-Br-C ₆ H ₄	131.1°C	HNO ₃
cis	2,4-(Cl) ₂	4-F-C ₆ H ₄	151-152°C	HNO ₃
A	2,4-(Cl) ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	141.8°C	HNO ₃
B	2,4-(Cl) ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	145.1°C	(COOH) ₂
cis	2,4-(Cl) ₂	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	184.7°C	(COOH) ₂
cis	2,4-(Cl) ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	152.7°C	HNO ₃
A	2,4-(Cl) ₂	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	146.5°C	HNO ₃
A	2,4-(Cl) ₂	4-Br-C ₆ H ₄	158.9°C	HNO ₃
A	2,4-(Cl) ₂	3,5-(CH ₃) ₂ , 4-Cl-C ₆ H ₂	185.7°C	HNO ₃
A	2,4-(Cl) ₂	4-CN-C ₆ H ₄	208°C	HNO ₃
A	2,4-(Cl) ₂	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	110.6°C	2(COOH) ₂
A	2,4-(Cl) ₂	6-Br-2-naftalenylyli	195.5°C	HNO ₃
cis	2,4-(Cl) ₂	2-naftalenylyli	156.3°C	HNO ₃
A+B	2,4-(Cl) ₂	4-Cl-2-naftalenylyli	136.7°C	HNO ₃
cis	2,4-(Cl) ₂	4-Br-C ₆ H ₄	121.8°C	emäs

Esimerkki 12

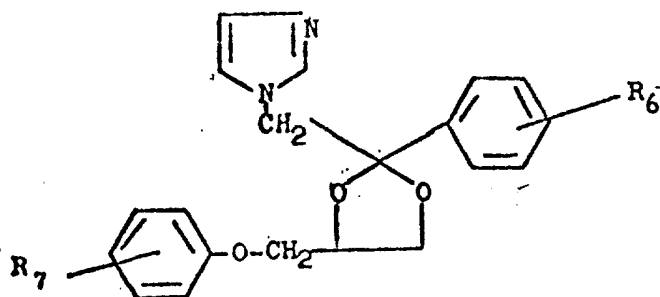
13,6 osaa imidatsolia, 22,2 osaa A + B-2-(bromimetyyli)-4-(o-kloorifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyli)-1,3-diokso-
laania, 4 osaa kaliumjodidia, ja 150 osaa dimetyyliformamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 3 päivän ajan. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan, se kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kahdesti di-isopropyylieetterillä. Yhdistetyt uutteen pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi kloroformilla eluoiden, jolloin saatiin 2 fraktiota.

Ensimmäinen fraktio haihdutettiin ja A-1-4-(o-kloorifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyli)-1,3-diokso-
laan-2-yylimetyyli-imidatsoli-jäännös liuotettiin 4-metyyli-2-pentanonin ja di-isopropyylieetterin seokseen. Liuos tehtiin happameksi käyttäen ylimäärin väkevää typpihappoliuosta. Nitraattisuola suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonin ja di-isopropyylieetterin seoksesta, jolloin saatiin A-1-4-(o-kloorifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyli)-1,3-diokso-
laan-2-yylimetyyli-imidatsolinitraattia; sp. 135,2°C.

Toinen fraktio haihdutettiin ja B-1-4-(o-kloorifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyli)-1,3-diokso-
laan-2-yylimetyyli-imidatsoli-jäännös liuotettiin 4-metyyli-2-pentanonin ja di-isopropyylieetterin seokseen. Liuos tehtiin happamaksi käyttäen ylimäärin oksaalihappoa. Oksalaattisuola suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saatiin 4 osaa B-1-4-(o-kloorifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyli)-1,3-diokso-
laan-2-yylimetyyli-imidatsolidioksa-
laattia; sp. 103,5°C.

Esimerkki 13

Seuraamalla esimerkin 12 menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat imidatsolit ja imidatsoli-happoadditiosuolat. Mihin on merkitty vain yksi isomeeri, ei toista fraktiota saatu kromatografisesti.



<u>Isomeeri R₆</u>		<u>R₇</u>	<u>Suolan happo</u>	<u>Suolan sula-mispiste</u>
A	2,4-(Cl) ₂	2,6-(Cl) ₂	HNO ₃	159°
cis	2,4-(Cl) ₂	2-Br	HNO ₃	142.2°
trans	2,4-(Cl) ₂	2-Br	2(COOH) ₂	151.3°
A	2,4-(Cl) ₂	2,5-(CH ₃) ₂	HNO ₃	180.9°
B	2,4-(Cl) ₂	2,5-(CH ₃) ₂	1.5(COOH) ₂	142.7°
A	2,4-(Cl) ₂	2,4,6-(Cl) ₃	HNO ₃	181.6°
B	2,4-(Cl) ₂	2,4,6-(Cl) ₃	2(COOH) ₂	143.9°
A	2,4-(Cl) ₂	2-Cl,4-C(CH ₃) ₃	HNO ₃	141.2°
B	2,4-(Cl) ₂	2-Cl,4-C(CH ₃) ₃	HNO ₃	141.1°
A	2,4-(Cl) ₂	2,4,5-(Cl) ₃	HNO ₃	196.1°
B	2,4-(Cl) ₂	2,4,5-(Cl) ₃	1.5(COOH) ₂	173.6°
cis	2,4-(Cl) ₂	2,5-(Br) ₂ ,4-CH ₃	HNO ₃	175.4°
A	2,4-(Cl) ₂	2OC ₂ H ₅	HNO ₃	117.7°
A + B	2-Cl	4-Br	HNO ₃	145.3°
B	2-Cl	4-Br	HNO ₃	152.7°
A	2-Br	4-Br	HNO ₃	149.9°
B	2-Br	4-Br	HNO ₃	169.3°
A	2,4-(Cl) ₂	2-Cl,6-CH ₃	HNO ₃	154.2°

Esimerkki 14

9,7 osaa 1H-imidatsolia, 12,5 osaa A + B-2-(bromimetyyli)-4-(4-bromi-fenoksimetyyli)-2-(4-metyylifenyyli)-1,3-dioksolaania, 3 osaa kaliumjodidia ja 135 osaa N,N-dimetyyliformamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 72 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kahdesti 1,1'-oksibisetaanilla. Uute, joka sisälsi A-1- $\left[4-(4-bromifenoksimetyyli)-2-(4-metyylifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli\right]$ -1H-imidatsolin, pestiin kahdesti vedellä ja sinne lisättiin ylimäärin väkevää typpihappoliuosta ja 2,2'-oksibispropania. Muodostunut suola suodatettiin ja kiteytettiin etanolin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin 5,6 osaa A 1- $\left[4-(4-bromifenoksimetyyli)-2-(4-metyylifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli\right]$ -1H-imidatsolinitraattia; sp. 175,5°C.

Esimerkki 15

Seuraamalla esimerkin 14 menettelyä, mutta vaihtaen siinä käytetyn A + B-2-(bromimetyyli)-4-(4-bromifenoksimetyyli)-2-(4-metyylifenyyli)-1,3-dioksolaanin tilalle ekvivalentit määrät A + B-2-(bromimetyyli)-4-(4-bromifenoksimetyyli)-2-(4-kloorifenyyli)-1,3-dioksolaania ja A + B-2-(bromimetyyli)-4-(4-bromifenoksimetyyli)-2-(4-bromifenyyli)-1,3-dioksolaania valmistettiin A-1- $\left[4-(4-bromifenoksimetyyli)-2-(4-kloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli\right]$ -1H-imidatsoli ja sen nitraattisuola (sp. 158°C) ja A-1- $\left[4-(4-bromifenoksimetyyli)-2-(4-bromifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylime-$ XCVI₁
 $\left[4-(4-bromifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli\right]$ -1H-imidatsoli ja sen nitraattisuola (sp. 170,8°C).

Esimerkki 16

7,9 osaa 1H-imidatsolia, 11,5 osaa A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(4-fenyyli-fenoksimetyyli)-1,3-dioksolaania, 4 osaa kaliumjodidia ja 135 osaa N,N-dimetyyliformamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 3 päivän ajan. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kahdesti 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen eluoivana aineena trikloorimetaania.

Ensimmäinen fraktio kerättiin ja eluentti haihdutettiin.

Jäännös muutettiin nitraattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa ja 2,2'-oksibispropanissa. Suola suodatettiin ja kiteytettiin etanolin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin A + B-1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(4-fenyylifenoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolinitraattia; sp. 187,9°C.

Toinen fraktio kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saatiin trans-1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(4-fenyylifenoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolia; sp. 155,7°C.

Esimerkki 17

6,8 osaa imidatsolia, 815 osaa B-2-(bromimetyyli)-4-(p-kloorifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaania, 2 osaa natriumjodidia ja 100 osaa dimetyyliformamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 36 tunnin ajan. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja se kaadettiin veteen. Tuote uutettiin kahdesti bentseenillä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi kloroformilla eluoiden. Puhtaat fraktiot kerättiin ja eluentti haihdutettiin. B-1-(4-(p-kloorifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-imidatsolijäännös muutettiin oksalaattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa; suola saostui lisättäessä di-isopropyylieetteriä. Se suodatettiin pois ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saatiin 3,1 osaa trans-1-(4-p-kloorifenoksimetyyli)-2-(2,4-di-kloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-imidatsoliseskvioksalaattia; sp. 101°C.

Esimerkki 18

Seuraamalla esimerkin 17 menettelyä valmistettiin:

B-1-(4-(2,4-dikloorifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-imidatsoliseskvioksalaatti; sp. 121,2°C LXXXVI
B-2-(bromimetyyli)-4-(2,4-dikloorifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaanin ja imidatsolin välisessä reaktiossa.

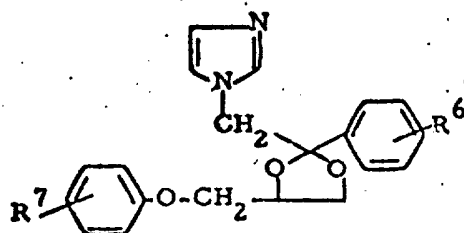
Esimerkki 19

8,6 osaa 1H-imidatsolia, 11,3 osaa A-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(3,5-dimetyylifenoksimetyyli)-1,3-dioksolaania, 4 osaa kaliumjodidia ja 135 osaa N,N-dimetyyliaasetamidia sisältävää

seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 3 päivän ajan. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kahdesti 2,2'-oksibispropanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin kahdesti vedellä ja siihen lisättiin ylimäärin väkevää typpihappoliuosta. Muodostunut nitraattisuola suodatettiin ja kiteytettiin 2-propanolin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta. Tuote suodatettiin jälleen ja kiteytettiin uudelleen 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saatiin A-1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(3,5-dimetyylifenoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolinitraattihiydraattia; sp. 122,6°C.

Esimerkki 20

Seuraamalla esimerkin 19 menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat imidatsolit ja imidatsolihiappoadditiosuolat:



Isomeeri	R ⁶	R ⁷	Suolan happo	Suolan sulamispiste
A	2-CH ₃ -4-Cl	4-Br	HNO ₃	159.3°C
A=cis	2-CH ₃ -4-Br	4-Br	HNO ₃	164.3°C
A=cis	3-Br	4-Br	HNO ₃	158.7°C
A=cis	3-Br-4-CH ₃	4-Br	HNO ₃	201.1°C

Isomeeri	R ⁶	R ⁷	Suolan happo	Suolan sulamispiste
A=cis	4-CN	4-Br	HNO ₃	190.1°C
A	2,4-(Cl) ₂	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂)	HNO ₃ ·H ₂ O	110.3°C
A=cis	3,5-(Cl) ₂	4-Br	HNO ₃	167.1°C
A=cis	3-NO ₂	4-Br	HNO ₃	148.8°C
A=cis	2,4-(Cl) ₂	2-NO ₂	2(COOH) ₂	95.2°C
B=trans	2,4-(Cl) ₂	2-NO ₂	(COOH) ₂	157.2°C
B=trans	2,4-(Cl) ₂	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂)	(COOH) ₂	137°C
A+B	2,4-(Cl) ₂	2-(C ₆ H ₅)	HNO ₃	109.3°C
A+B	2,4-(Cl) ₂	4- $\sqrt{\text{CH}_3-\text{CH}(\text{CH}_3)}$	HNO ₃	115.2°C
A	2,4-(Cl) ₂	4- $\sqrt{\text{CH}_3-\text{C}(\text{CH}_3)_2}$	HNO ₃	169.5°C
A	2,4-(Cl) ₂	3,5-(Cl) ₂	HNO ₃ ·H ₂ O	136.7°C
A	2,4-(Cl) ₂	3-CH ₃ , 4-Cl	HNO ₃	142.8°C
A	2,3,4-(Cl) ₃	4-Br	HNO ₃	174.4°C
A	2,4-(Cl) ₂	2-Br, 4-CH ₃	HNO ₃	137.1°C

Esimerkki 21

42 osaa 1H-imidatsolia, 63 osaa A' B-4-($\sqrt{1,1'$ -bifenyl)-4-yylioksimetyyli)-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksoliaania, 20 osaa kaliumjodidia ja 675 osaa N,N-dimetyyliformamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 3 päivän ajan. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin 2,2'-oksibispropanilla. Uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös muutettiin nitraattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa ja 2,2'-oksibispropanissa. Tuote erotettiin öljynä. Nestefaasi kaadettiin pois ja jäljelle jäänyt öljy kiinteytyi jauhettaessa 4-metyyli-2-pentanonissa. Nitraattisuola suodatettiin ja kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 5 osaa cis-1-(4-($\sqrt{1,1'$ -bifenyl)-4-yylioksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yyliimetyyli)-1H-imidatsolinitraattia; sp. 186,5°C.

Esimerkki 22

Seuraamalla esimerkin 21 menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat yhdisteet:

cis-1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(2-metoksifenoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolietaanidikarboksylaattihemihydraatti; sp. 123,6°C; ja

cis-1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(4-fluorifenoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsoli; sp. 106,7°C.

Esimerkki 23

6,4 osaa 1H-imidatsolia, 10 osaa A + B-2-(bromimetyyli)-4-(3-kloori(1,1'-bifenyl)-4-yylioksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaania ja 135 osaa N,N-dimetyyliasetamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 5 päivän ajan. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja se kaadettiin veteen. Tuote uutettiin kahdesti 1,1'-oksibisetanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saatiin 2,2 osaa (22 %) trans-1-(4-(3-kloori(1,1'-bifenyl)-4-yylioksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolia; sp. 140,8°C.

Esimerkki 24

10,2 osaa 1H-imidatsolia ja 26,8 osaa natriummetoksidiliuosta 30 % sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 15 minuutin ajan. Sitten sinne lisättiin 90 osaa N,N-dimetyyliformamidia. Metanolia tislattiin pois, kunnes sisäinen lämpötila oli noin 130°C. Kun oli lisätty toinen 90 osaa N,N-dimetyyliformamidia, 50 osaa A + B-4-(1,1'-bifenyl)-4-yylioksimetyyli)-2-bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaania lisättiin annoksittain noin 100°C:ssa. Kun lisäys oli lopetettu, sekoittamista jatkettiin 5 tunnin ajan kiehumislämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veden ja metyylibentseenin seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin ja sekoitettiin aktiivihiehen kanssa. Jälkimmäinen suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kahdesti pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen eluoivana aineena trikloorimetaanin ja 1 % metanolin seosta. Puhtaat fraktiot kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin 2-propanolista, jolloin saatiin 9,3 osaa cis-1-(4-(1,1'-bifenyl)-4-yylioksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolia; sp. 150,7°C.

Esimerkki 25

17 osaa 1H-imidatsolia, 27,4 osaa A + B-4-($\langle$ 1,1'-bifenyl $\rangle$ -4-yylioksimetyyli)-2-(bromimetyyli)-2-(3,4,5-trikloorifenyyli)-1,3-dioksolaania ja 135 osaa N,N-dimetyyliasetamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 5 päivän ajan. Reaktioseos jäähdytettiin ja kaadettiin veteen. Tuote uutettiin kahdesti 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi trikloorimetaanilla eluoiden. Ensimmäinen fraktio kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin nitraattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa ja 2,2'-oksibispropanissa. Suola suodatettiin ja kiteytettiin asetonitriiliin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin 3 osaa cis-1-4-($\langle$ 1,1'-bifenyl $\rangle$ -4-yylioksimetyyli)-2-(3,4,5-trikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli $\rangle$ -1H-imidatsolinitraattia; sp. 212,2°C.

Toinen fraktio kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin nitraattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa ja 2,2'-oksibispropanissa, suola suodatettiin ja kiteytettiin asetonitriiliin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin 1,9 osaa trans-1-4-($\langle$ 1,1'-bifenyl $\rangle$ -4-yylioksimetyyli)-2-(3,4,5-trikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli $\rangle$ -1H-imidatsolinitraattia; sp. 158°C.

Esimerkki 26

Seuraamalla esimerkin 25 menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat imidatsolit ja imidatsolihappoadditiosuolat:

cis-1-4-($\langle$ 1,1'-bifenyl $\rangle$ -4-yylioksimetyyli)-2-(4-bromi-2-kloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli $\rangle$ -1H-imidatsoli; sp. 161,8°C;

trans-1-4-($\langle$ 1,1'-bifenyl $\rangle$ -4-yylioksimetyyli)-2-(4-bromi-2-kloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli $\rangle$ -1H-imidatsoli; sp. 164,6°C;

cis-1-4-($\langle$ 1,1'-bifenyl $\rangle$ -4-yylioksimetyyli)-2-(2-naftalenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli $\rangle$ -1H-imidatsoli; sp. 162,6°C;

trans-1-4-($\langle$ 1,1'-bifenyl $\rangle$ -4-yylioksimetyyli)-2-(2-naftalenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli $\rangle$ -1H-imidatsolinitraatti; sp. 230,6°C;

cis-1-(4-(1,1'-bifenyl)-4-yylioksimetyyli)-2-(2,4,5-trikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolinitraatti;

sp. 199,2°C; ja

trans-1-(4-(1,1'-bifenyl)-4-yylioksimetyyli)-2-(2,4,5-trikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsoli;

sp. 139,2°C.

Esimerkki 27

11,5 osaa 1H-imidatsolia, 17,5 osaa A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(3,4,5-trikloorifenoksimetyyli)-1,3-dioksolaania, 3 osaa kaliumjodidia ja 180 osaa N,N-dimetyyliasetamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla viikonlopun yli. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin neljä kertaa 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin joitakin kertoja vedellä, kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi trikloorimetaanilla eluoiden. Ensimmäinen fraktio (A-isomeeri) kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Öljymäinen jäännös muutettiin nitraattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa. Suola suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin kuivattamisen jälkeen 7,5 osaa (40 %) cis-1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(3,4,5-trikloorifenoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolinitraattihydraattia; sp. 149,9°C.

Toinen fraktio (B-isomeeri) kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Öljymäinen jäännös muutettiin nitraattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa. Suola suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin kuivattamisen jälkeen 6,2 osaa (27 %) trans-1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(3,4,5-trikloorifenoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolinitraattia; sp. 169,3°C.

Esimerkki 28

Seuraamalla esimerkin 27 menettelyä ja käyttäen akvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat imidatsolit ja imidatsolihiappoadditiosuolat. Mihin on merkitty vain yksi isomeeri, ei kromatografisesti saatu toista fraktiota.

cis-1- $\sqrt{4}$ -(2-kloori-5-metyylifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsoli; sp. 131,7°C;
 trans-1- $\sqrt{4}$ -(2-kloori-5-metyylifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsoliseskvietaanidikarboksylaatti; sp. 148,7°C;
 A-1-(4-(1,6-dibromi-2-naftalenylioksi)metyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolinitraatti; sp. 179,4°C;
 A-1- $\sqrt{4}$ -(2,3-dikloorifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolidietaanidikarboksylaatti; sp. 151,1°C; ja
 B-1- $\sqrt{4}$ -(2,3-dikloorifenoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsoliseskvietaanidikarboksylaatti; sp. 156,3°C.

Esimerkki 29

Seuraamalla esimerkin 10 menettelyä ja käyttäen ekvivalenssit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat yhdisteet:
 A + B-1- $\sqrt{4}$ -(4-bromifenyyliitiometyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolinitraatti; sp. 170°C; ja CXVIII
 A + B-1- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-4-(fenyyliitiometyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolinitraatti; sp. 122,3°C.

Esimerkki 30

4,5 osaa 1H-imidatsolia, 6,5 osaa A-2-(bromimetyyli)-4-(4-bromifenoksimetyyli)-2-(2,3-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaania ja 125 osaa N,N-dimetyyliasetamia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 2 päivän ajan. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan, se kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kahdesti 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin kahdesti vedellä ja sinne lisättiin ylimäärin väkevää typpihappoliuosta. Muodostunut nitraattisuola suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saatiin 5 osaa (68 %) cis-1- $\sqrt{4}$ -(4-bromifenoksimetyyli)-2-(2,3-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolinitraattia; sp. 138,9°C.

Esimerkki 31

Seuraamalla esimerkin 30 menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat imidatsolit ja imidatsolihiappoadditiosuolat:

cis-1-[4-(3-kloori-1,1'-bifenyl)-4-yylioksimetyyli]-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli]-1H-imidatsolinitraattia; sp. 171,1°C;

cis-1-[4-(1,1'-bifenyl-4-yylioksimetyyli)-2-(2-kloori-4-metoksifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli]-1H-imidatsolinitraatti; sp. 172,9°C

A + B-1-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(fenyylimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli]-1H-imidatsolidietaanidikarboksylaatti; sp. 117,1°C;

A + B-1-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(4-fluorifenyyli)tiometyyli-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli]-1H-imidatsolidietaanidikarboksylaatti; sp. 129,8°C;

A + B-1-[4-(4-kloorifenyylimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli]-1H-imidatsoliseskvietaanidikarboksylaatti; sp. 141,6°C.

A + B-1-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(4-metoksifenyylimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli]-1H-imidatsolidietaanidikarboksylaatti; sp. 94,2°C;

cis-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi]bentsonitriilinitraatti; sp. 162,1°C;

ja

cis-butyyli-2-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli]metoksi bentsoaattinitraatti; sp. 90,5°C.

Esimerkki 32

14,4 osaa 1H-imidatsolia, 18,5 osaa A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-[2-(4-metoksifenyyli)-etyyli]-1,3-dioksolaania, 5 osaa kaliumjodidia ja 135 osaa N,N-dimetyyliasetamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 2 päivän ajan. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja se kaadettiin veteen. Tuote uutettiin kahdesti 2,2'-oksi-bispropanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös muutettiin etaanidikarboksylaattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa ja 2,2'-oksi-bispropanissa.

Suola suodatettiin ja kiteytettiin 2,2'-oksibispropanin ja etanolin seoksesta, jolloin saatiin A + B-1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(2-(4-metoksifenyyli)etyyli)-1,3-diokso-
lan-2-yyliimetyyli)-1H-imidatsoliseskvietaanidikarboksylaattia; sp. 130,7°C.

Esimerkki 33

Seuraamalla esimerkin 32 menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat imidatsolit ja imidatsolihappoadditiosuolat:

1-(4-(2-(4-kloorifenyyli)etyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-diokso-
lan-2-yyliimetyyli)-1H-imidatsolidietaanidikarboksylaatti;

sp. 131,9°C;

1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(2-fenyylietyyli)-1,3-diokso-
lan-2-yyliimetyyli)-1H-imidatsoliseskvietaanidikarboksylaatti;

sp. 117,8°C; ja

A + B-1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(2-(4-metyylifenyyli)etyyli)-1,3-
diokso-
lan-2-yyliimetyyli)-1H-imidatsoliseskvietaanidikarboksylaatti-
tihydraatti; sp. 123,8°C.

1-(4-(2-(2-kloorifenyyli)etyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-diokso-
lan-2-yyliimetyyli)-1H-imidatsolinitraatti; sp. 98,8°C;

1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli)-1,3-
diokso-
lan-2-yyliimetyyli)-1H-imidatsolinitraatti; sp. 158,1°C; CVI₂

ja

A + B-1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-
etyyli)-1,3-diokso-
lan-2-yyliimetyyli)-1H-imidatsolinitraatti;
sp. 140,1°C.

Esimerkki 34

Sekoitettuun natriummetoksidiliuokseen, joka oli valmistettu lähtien 3,8 osasta natriumia 40 osassa metanolia, lisättiin 11 osaa 1H-imidatsolia ja 225 osaa N,N-dimetyyliformamidia. Metanolia tislattiin pois, kunnes sisäinen lämpötila oli 150°C. Sitten sinne lisättiin 19 osaa A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-etyyli-1,3-dioksolaania ja seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 1 tunnin ajan. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja se kaadettiin veteen. Tuote uutettiin kolme kertaa 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdis-

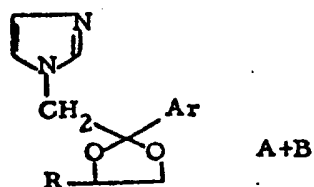
tettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen eluoivana aineena trikloorimetaanin ja 1 % metanolin seosta. Ensimmäinen fraktio kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin nitraattisuolaksi 2,2'-oksibispropanissa. Suola suodatettiin ja kiteytettiin 2-propanolin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin 12 osaa (56 %) A + B-1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-etyyli-1,3-dioksolan-2-yyli-metyyli)-1H-imidatsolinitraattia; sp. 149,1°C.

Esimerkki 35

Sekoitettuun natriummetoksidiliuokseen, joka oli valmistettu lähtien 2,8 osasta natriumia 40 osassa metanolia, lisättiin 8 osaa 1H-imidatsolia ja 225 osaa N,N-dimetyyliformamidia. Metanolia tislattiin pois, kunnes saavutettiin sisäinen lämpötila 150°C. Sitten sinne lisättiin 30 osaa A + B-2-(4-bromi-2-kloorifenyyli)-2-(bromimetyyli)-4-etyyli-1,3-dioksolaania ja sekoittamista jatkettiin 1 tunnin ajan kiehumislämpötilassa. Reaktioseos jäähdytettiin ja kaadettiin veteen. Tuote uutettiin kahdesti 2,2'-oksibispropanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivatettiin, suodatettiin, ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen eluoivana aineena trikloorimetaanin ja 2 % metanolin seosta. Puhtaat fraktiot kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin nitraattisuolaksi 2,2'-oksibispropanissa. Suola suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin 8,5 osaa (26 %) A + B-1-(2-(4-bromi-2-kloorifenyyli)-4-etyyli-1,3-dioksolan-2-yyli-metyyli)-1H-imidatsolinitraattia; sp. 162,2°C.

Esimerkki 36

Seuraamalla esimerkin 35 menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat imidatsoliadditiosuolat:



Ar	R	Suolan happo	Sulamispiste
2-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	147.6°C
2-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	117.5°C
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	172.7°C
2,3,4-(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	HNO ₃	176.4°C
2-Br-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	135.3°C
2,3-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	140.3°C
3-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	151.6°C
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	157.1°C
2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	126.8°C
2-Cl-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	117.7°C
3,4,5-(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	HNO ₃	195.8°C
2-naftyyli	C ₂ H ₅	HNO ₃	195.1°C
2-OCH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	131.8°C
2,4,5-(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	HNO ₃	180.1°C
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₃ H ₇	HNO ₃	119.2°C
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₄ H ₉	HNO ₃	113.1°C
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₅ H ₁₁	HNO ₃	128.3°C
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₆ H ₁₃	HNO ₃	99.4°C
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₇ H ₁₅	2(COOH) ₂	131°C
2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	nC ₈ H ₁₇	2(COOH) ₂	132.8°C

Esimerkki 37

32 osaa 1-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsoli-1-yyli)-etanonaa, 55 osaa 1,2,3-propaanitriolia, 35 osaa 4-metyyli-bentseeni-sulfonihappoa, 96 osaa butanolia ja 360 osaa dimetyyli-bentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 5 päivän ajan veden erottimella varustettuna. Reaktioseos jäähdytettiin, pestiin kaliumkarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin laimeaan etaanidikarbonsyylisulfoniliuokseen. Saatu liuos pestiin kahdesti 1,1'-oksibisetaanilla. Vesifaasi erotettiin ja neutraloitiin kaliumkarbonaateilla. Tuote uutettiin trikloorimetaanilla. Uute kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen eluoivana aineena trikloorimetaanin ja 2 % metanolin seosta. Ensimmäinen fraktio kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin nitraattisuolaksi 2,2'-oksibispropaanissa. Suola suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonin ja 2,2'-oksibispropaanin seoksesta, jolloin saatiin 5,5 osaa (9,8 %) A + B-1-(4-(butoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-diokso-2-ylimetyyli)-1H-imidatsolinitraattia; sp. 101,8°C. Toinen fraktio kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös jauhettiin hienoksi 1,1'-oksibisetaanissa. Tuote suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonin ja petroleetterin seoksesta, jolloin saatiin 9,75 osaa A + B-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsoli-1-ylimetyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia; sp. 128,1°C.

Esimerkki 38

7,7 osaa 1H-imidatsolia, 8 osaa cis-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia, 1 osan kaliumjodidia ja 180 osaa N,N-dimetyyliasetamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 3 päivän ajan. Reaktioseos jäähdytettiin ja haihdutettiin. Sitten jäännökseen lisättiin 50 osaa vettä ja 300 osaa trikloorimetaania. Seos pestiin kolme kertaa vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen eluoivana aineena trikloorimetaanin ja 2 % metanolin seosta. Puhtaat fraktiot kerättiin ja eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin 9,2 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsoli-1-ylimetyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia; sp. 140°C.

Esimerkki 39

Seuraamalla esimerkin 38 menettelyä ja käyttäen ekvivalenttia määrää trans-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia lähtöaineena saatiin: trans-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanol; sp. 129°C.

Esimerkki 40

4 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia, 2,2 osaa metyylijodidia ja 90 osaa N,N-dimetyyliformamidia sisältävään sekoitettuun seokseen lisättiin 0,5 osaa natriumhydrididisärsiä 78 %. Sekoittamista jatkettiin 2 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kolme kertaa 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä ja tehtiin happamaksi typpihapon liuoksella 1,1'-oksibisetaanissa. Muodostunut nitraattisuola suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saatiin 2,2 osaa (45 %) cis-1-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(metoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli]-1H-imidatsoli-nitraattia; sp. 140°C.

Esimerkki 41

4 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia, 1,7 osaa etyylibromidia ja 90 osaa N,N-dimetyyliformamidia sisältävään sekoitettuun seokseen lisättiin 0,5 osaa natriumhydrididisärsiä 78 %. Seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kolme kertaa 2,2'-oksibispropanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä ja tehtiin happamaksi typpihapon liuoksella 2,2'-oksibispropanissa. Muodostunut nitraattisuola suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin 4,7 osaa (93 %) cis-1-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(etoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli]-1H-imidatsolinitraattia; sp. 134,7°C.

Esimerkki 42

Seuraamalla esimerkin 41 menettelyä ja käyttäen ekvivalenttia määrää sopivaa bromialkaania tai bromialkeenia siinä käytetyn etyylibromidin asemesta valmistettiin seuraavat imidatsolihapo-additiosuolat:

cis-1-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(propoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli]-1H-imidatsolinitraatti; sp. 131,7°C;

cis-1-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(pentyylioksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli]-1H-imidatsolinitraatti; sp. 78,6°C;

cis-1-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(heksyylioksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli]-1H-imidatsolinitraatti; sp. 87,1°C;

cis-1-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(heptyylioksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli]-1H-imidatsolinitraatti; sp. 80,7°C;

cis-1-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(oktyylioksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli]-1H-imidatsolinitraatti; sp. 116,3°C.

cis-1-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(2-propenylioksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli]-1H-imidatsolinitraatti; sp. 116,3°C.

Esimerkki 43

4 osaa trans-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia, 1,7 osaa etyylibromidia ja 90 osaa N,N-dimetyyliformamidia sisältävään seokseen lisättiin 0,5 osaa natriumhydrididispersiota 78 % ja seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kahdesti 2,2'-oksibispropanilla. Yhdistetyt uutteen pesiin vedellä ja otettiin 2,2'-oksibispropaniin. Liuos tehtiin happameksi typpihapolla. Muodostunut nitraattisuola suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saatiin 3,5 osaa (69 %) trans-1-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(etoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli]-1H-imidatsolinitraattia; sp. 151,4°C.

Esimerkki 44

2,5 osaa 1-kloori-4-(kloorimetyyli)bentseeniä, 4 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia ja 90 osaa N,N-dimetyyliformamidia sisältävään sekoitettuun seokseen lisättiin 0,5 osaa natriumhydrididispersiota 78 %. Sekoittamista jatkettiin 5 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kahdesti

2,2'-oksibispropanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivatettiin, suodatettiin ja tehtiin happameksi typpihapolla. Muodostunut nitraattisuola suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta. Tuote suodatettiin ja kiteytettiin uudelleen 4-metyyli-2-pentanonin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin 3,5 osaa (56 %) cis-1-(4-(4-kloorifenyyli)metoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli-1H-imidatsolinitraattia; sp. 131,7°C.

Esimerkki 45

Toistamalla esimerkin 44 menettely ja käyttäen ekvivalentti määrä sopivaa (kloorimetyyli)bentseeniä siinä käytetyn 1-kloori-4-(kloorimetyyli)bentseenin asemesta saatiin:

cis-1-(4-(4-bromifenyyli)metoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli-1H-imidatsolinitraatti;

sp. 101,4°C; ja

cis-1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(4-fluorifenyyli)metoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli-1H-imidatsolinitraatti; sp. 107°C.

Esimerkki 46

3,3 osaa 2,4-dikloori-1-(kloorimetyyli)bentseeniä, 5 osaa A + B-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia ja 90 osaa N,N-dimetyyliformamidia sisältävään sekoitettuun seokseen lisättiin 0,5 osaa natriumhydrididispersiota 78 % ja sekoittamista jatkettiin 3 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kolme kertaa 2,2'-oksibispropanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi trikloorimetaanilla eluoiden. Ensimmäinen fraktio (A-isomeeri) kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin nitraattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa ja 2,2'-oksibispropanissa. Suola suodatettiin ja kiteytettiin uudelleen 4-metyyli-2-pentanonin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta 0°C:ssa, jolloin saatiin 2,9 osaa (35 %) cis-1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(2,4-dikloorifenyyli)metoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli-1H-imidatsolinitraattia; sp. 96,9°C.

Toinen fraktio (B-isomeeri) kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin nitraattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa ja 1,1'-oksibisetaanissa. Suola suodatettiin ja kiteytettiin uudelleen 4-metyyli-2-pentanonin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin 1,6 osaa (19 %) trans-1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(2,4-dikloorifenyyli)metoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli-1H-

imidatsolinitraattia; sp. 131,9°C.

Esimerkki 47

Toistamalla esimerkin 46 menettely ja käyttäen ekvivalentti määrä 4-(kloorimetyyli)-1,1'-bifenyyliä siinä käytetyn 2,4-dikloori-1-kloorimetyyllibentseenin asemesta saatiin:

cis-1-(4-(1,1'-bifenyyli)-4-yylimetoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli-1H-imidatsolidietaanidikarbooksylaatti; sp. 107,6°C; ja

trans-1-(4-(1,1'-bifenyl)-4-yylimetoksimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli-1H-imidatsolinitraatti; sp. 168°C.

Esimerkki 48

2,2 osaa (4-hydroksifenyylifenyylimetanonia, 4,2 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyylimetaanisulfonaattia, 2 osaa kaliumkarbonaattia ja 68 osaa N,N-dimetyyliformamidia sisältävää seosta sekoitettiin yli yön 100°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin ja kaadettiin veteen. Tuote uutettiin kahdesti 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös uutettiin nitraattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa ja 2,2'-oksibispropanissa, jolloin saatiin 4,5 osaa (78 %) cis-(4-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi)fenyyli)fenyylimetanoninitraattia; sp. 179°C.

Esimerkki 49

Seuraamalla esimerkin 48 menettelyä ja käyttäen ekvivalentti määrä sopivaa fenolia siinä käytetyn (4-hydroksimetyyli)fenyylimeetanonin asemesta valmistettiin seuraavat imidatsolit ja imidatsoli-happoadditiosuola:

cis-5-kloori-2-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi)-4-metyylifenyylifenyylimetanonietaanidikarbooksylaatti; sp. 170,8°C;

cis-metyyli-4-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi)bentsoaattinitraatti; sp. 167,8°C;

cis-(2-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi)-5-metyylifenyyli)fenyylimetanoninitraatti; sp. 145,4°C;

cis-(4-kloorifenyyli)(2-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi)-4-metoksifenyyli)-metanoni; sp. 168,3°C;

cis-(2-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi)-4-metoksifenyyli)fenyylimetanoni;
 sp. 149,2°C;
 cis-1-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(3-(trifluorimetyyli)fenoksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yyylimetyyli)-1H-imidatsolinitraatti;
 sp. 152,6°C;
 cis-1-(4-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi)fenyyli)etanoninitraatti;
 sp. 182,6°C;
 cis-metyyli-2-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi)bentsoaattinitraatti;
 sp. 140,5°C; ja
 cis-1-(4-(2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi)fenyyli)-1-propanoninitraatti;
 sp. 176,2°C.

Esimerkki 50

12,5 osaa 1,2-butaanidiolia, 19 osaa 1-(2-kloori-4-fluorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli)etanonihydrokloridia, 16 osaa 4-metyyllibentseenisulfonihappoa, 40 osaa 1-butanolia ja 225 osaa dimetyyllibentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla 6 päivänajan veden erottimella varustettuna. Kun reaktioseos oli jäähtynyt, se suodatettiin ja suodos pestiin laimealla natriumhydroksidiliuoksella ja vedellä. Kun oli lisätty 2,2'-oksibispropania, seos tehtiin happamaksi typpihappoliuoksella. Muodostunut nitraattisuola suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanenin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin 5,7 osaa (22 %) A + B-1-(2-(2-kloori-4-fluorifenyyli)-4-etyyli-1,3-dioksolan-2-yyylimetyyli)-1H-imidatsolinitraattia; sp. 132,4°C.

Esimerkki 51

Seuraamalla esimerkin 50 menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat imidatsolit ja imidatsolihappoadditiosuolat:
 A + B-1-(2-(4-bromifenyyli)-4-etyyli-1,3-dioksolan-2-yyylimetyyli)-1H-imidatsolinitraatti; sp. 194,7°C;
 A + B-1-(2-(2,4-dibromifenyyli)-4-etyyli-1,3-dioksolan-2-yyylimetyyli)-1H-imidatsolinitraatti; sp. 149,7°C;

- A + B-1- $\left[4\text{-etyyli-2-(2-tienyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli}\right]\text{-1H-imidatsolinitraatti}$; sp. 135,4 $^{\circ}\text{C}$;
- A + B-1- $\left[2\text{-(5-kloori-2-tienyyli)-4-etyyli-1,3-dioksolan-2-yyli-metyyli}\right]\text{-1H-imidatsolinitraatti}$; sp. 164,3 $^{\circ}\text{C}$;
- A + B-1- $\left[4\text{-(kloorimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli}\right]\text{-1H-imidatsolinitraatti}$; sp. 166,1 $^{\circ}\text{C}$;
- A + B-1- $\left[4\text{-(}\left[1,1'\text{-bifenyli}\right]\text{-4-yylimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli}\right]\text{-1H-imidatsolidietaanidikarboksylaatti}$; sp. 116,8 $^{\circ}\text{C}$;
- A + B-1- $\left[2\text{-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(4-fluorifenyylimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli}\right]\text{-1H-imidatsoliseskvietaanidikarboksylaatti}$; sp. 153,1 $^{\circ}\text{C}$;
- A + B-1- $\left[2\text{-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(4-metyylifenyyli)metyyli-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli}\right]\text{-1H-imidatsoliseskvietaanidikarboksylaatti}$; sp. 123,1 $^{\circ}\text{C}$;
- A + B-1- $\left[4\text{-(4-bromifenyylimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli}\right]\text{-1H-imidatsolidietaanidikarboksylaatti}$; sp. 128,8 $^{\circ}\text{C}$;
- A + B-1- $\left(4\text{-}\left[2\text{-(}\left[1,1'\text{-bifenyli}\right]\text{-4-yyli)etyyli}\right]\text{-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsoliseskvietaanidikarboksylaattihemihydraatti}$; sp. 143,9 $^{\circ}\text{C}$; ja
- A + B-1- $\left(2\text{-(2,4-dikloorifenyyli)-4-}\left[2\text{-(fenyylimetyyli)fenoksimeetyyli}\right]\text{-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsoliseskvietaanidikarboksylaattihemihydraatti}$; sp. 113 $^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 52

13,8 osaa 1-(2-kloori-4-fluorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli)etanonihydrokloridia, 14,6 osaa 3-($\left[1,1'\text{-bifenyli}\right]\text{-4-yylioksi})\text{-1,2-propaanidiolia}$, 16 osaa 4-metyylibentseenisulfonihappoa, 40 osaa butanolia ja 225 osaa dimetyylibentseeniä sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttimen alla viikon ajan veden erottimella varustettuna. Kun seos oli jäähtynyt, sinne lisättiin 1,1'-oksibisetaania ja se pestiin peräkkäin laimealla natriumhydroksidiliuoksella ja vedellä, kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi trikloorimetaanilla eluoiden. Ensimmäinen fraktio (A-isomeeri) kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin nitraattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa ja 2,2'-oksibispropaanissa. Tuote suodatettiin ja kiteytettiin asetonitriiliin ja 2,2'-oksibispropaanin seoksesta, jolloin saatiin 5 osaa cis-1- $\left[4\text{-(}\left[1,1'\text{-bifenyli}\right]\text{-4-yyli-}$

oksimetyyli)-2-(2-kloori-4-fluorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolinitraattia; sp. 185,7°C.

Toinen fraktio (B-isomeeri) kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin nitraattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa ja 2,2'-oksibispropanissa. Suola suodatettiin ja kiteytettiin asetonitriiliin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin 5,9 osaa trans-1-(4-((1,1'-bifenyl)-4-yylioksimetyyli)-2-(2-kloori-4-fluorifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolinitraattia; sp. 156,9°C.

Esimerkki 53

Seuraamalla esimerkin ⁵² menettelyä ja käyttäen ekvivalentit määrät sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat imidatsolit ja imidatsolihappoadditiosuolat. Kun on merkitty vain yksi isomeeri, ei toista fraktiota saatu kromatografisesti.

cis-1-(4-((1,1'-bifenyl)-4-yylioksimetyyli)-2-(2-tienyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsoli; sp. 149,5°C;

trans-1-(4-((1,1'-bifenyl)-4-yylioksimetyyli)-2-(2-tienyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsoli; sp. 300°C;

cis-1-(4-((1,1'-bifenyl)-4-yylioksimetyyli)-2-(2,4-dibromifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolinitraatti; sp. 174,4°C;

trans-1-(4-((1,1'-bifenyl)-4-yylioksimetyyli)-2-(2,4-dibromifenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolinitraatti; sp. 141,8°C;

ja

cis-1-(4-((1,1'-bifenyl)-4-yylioksimetyyli)-2-(5-kloori-2-tienyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli)-1H-imidatsolinitraatti; sp. 170°C.

Esimerkki 54

1,1 osaa 3-kloori-1-propyyä, 4 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia ja 90 osaa N,N-dimetyyliformamidia sisältävään sekoitettuun seokseen lisättiin 0,5 osaa natriumhydrididisversiota 78 %. Sekoittamista jatkettiin 3 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kahdesti 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja

haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen eluoivana aineena trikloorimetaanin ja metanolin seosta (98:2). Puhtaat fraktiot kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin etaanidikarboksyylaattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa ja 2,2'-oksibispropanissa. Suola suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saatiin 3,6 osaa (55 %) cis-1- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-4-(2-propynylioksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli-1H-imidatsolidietaanidikarboksylaattia; sp. 145,6°C.

Esimerkki 55

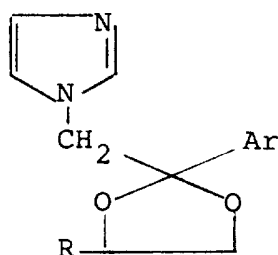
17 osaa 1H-imidatsolia, 16 osaa A + B-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-etenyyli-1,3-dioksolaania ja 225 osaa N,N-dimetyyliformamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumentettiin pystyjäähdyttimen alla 3 päivän ajan. Reaktioseos jäähdytettiin, kaadettiin veteen ja tuote uutettiin kahdesti 1,1'-oksisetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelin läpi käyttäen trikloorimetaania eluenttina. Puhtaat fraktiot kerättiin ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin nitraattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa ja 2,2'-oksibispropanissa. Suola suodatettiin ja kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saatiin 2,4 osaa (13 %) A + B-1- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-4-etenyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli-1H-imidatsolinitraattia; sp. 150,9°C.

Esimerkki 56

33 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli-metyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia, 35 osaa 4-metyylibentseenisulfonihappoa, 80 osaa pentanolia ja 360 osaa tolueenia sekoitettiin ja keitettiin palautusjäähdyttäen 10 päivää erottamalla samalla vesi. Reaktioseos jäähdytettiin, pestiin laimealla natriumhydroksidiliuoksella, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti pylväessä käyttäen silikageeliä ja eluenttina trikloorimetaanin ja 2 % metanolin seosta. Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja eluentti haihdutettiin. Jäännös muutettiin nitraattisuolaksi 2,2'-oksibispropanissa. Muodostunut nitraattisuola kiteytettiin 4-metyyli-2-pentanonin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saatiin 10,6 osaa cis-1- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-4-(pentyylioksimetyyli)-1,3-dioksolan-2-yylimetyyli-1H-imidatsolinitraattia, sp. 77,9°C.

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten 1-(1,3-dioksolan-2-yyliimetyyli)-imidatsolijohdannaisten, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen ja optisesti aktiivisten isomeerien valmistamiseksi,

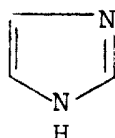


jossa

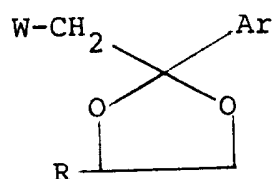
Ar on fenyyli, substituoitu fenyyli, tienyyli, klooritienyyli tai naftyyli, jolloin substituoidussa fenyyli-ryhmässä on 1-3 substituenttia, jotka toisistaan riippumatta voivat olla halogeeniatomeja, C₁₋₄-alkyyli-, C₁₋₄-alkoksi-, nitro- tai syaaniryhmiä, ja R on 2-10 hiiliatomia sisältävä alkyyli, alkoksimetyyli, jonka alkoksiryhmässä on 1-10 hiiliatomia, etenyyli, propenyylieksimetyyli, 2-propenyylieksimetyyli, hydroksimetyyli, halogeenimetyyli, aryyli, aryyli-C₁₋₄-alkyyli, aryylioksimeyli, aryyliitiomeyli tai aryyli-metoksimeyli, jolloin aryyli-ryhmä on fenyyli, substituoitu fenyyli, naftyyli tai mono- tai di-halogeeninaftyyli, ja jolloin substituoidussa fenyyli-ryhmässä on 1-3 substituenttia, jotka toisistaan riippumatta voivat olla halogeeniatomeja, C₁₋₄-alkyyli-, C₁₋₄-alkoksi-, syaani-, nitro-, fenyyli-, fenyyliimetyyli-, bentsoyyli-, halogeenibentsoyyli-, C₁₋₄-alkyylikarbonyyli-, C₁₋₄-alkoksikarbonyyli- tai trifluorimetyyli ryhmiä,

sillä edellytyksellä että, kun useampi kuin yksi substituentti on läsnä, vain yksi niistä voi olla fenyyli, bentsoyyli, bentsoyyli tai klooribentsoyyli, t u n n e t t u siitä, että

a) saatetaan yhdiste, jonka kaava on



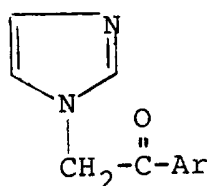
tai sen alkalimetallisuola reagoimaan, edullisesti korotetussa lämpötilassa, yhdisteen kanssa, jonka kaava on



III

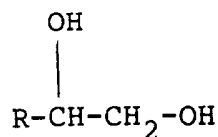
jossa W on halogeeni, sopivassa orgaanisessa liuottimessa, edullisesti alkalimetallijodidin läsnäollessa, tai

b) ketalisoidaan yhdiste, jonka kaava on



IV

yhdisteellä, jonka kaava on



V

edullisesti alkoholin ja sopivan vahvan hapon läsnäollessa, tai

c) O-alkyloidaan sinänsä tunnetulla tavalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on HOCH₂-, yhdisteellä, jonka kaava on

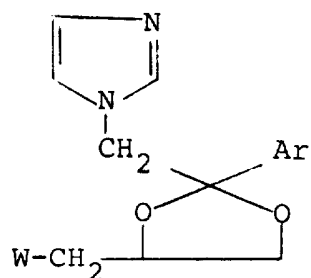


VI

jossa R¹ on alkyyli, alkenyyli, 2-propynylyli tai aryyliimetyyli ja W on halogeeni, edullisesti sopivan orgaanisen liuottimen ja sopivan vahvan emäksen läsnäollessa, kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa R on R¹-O-CH₂-, tai

d) kondensoidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on HOCH₂-, sopivan kaavan alkyyli-OH mukaisen alkanolin kanssa, edullisesti sopivassa orgaanisessa liuottimessa sopivan vahvan hapon läsnäollessa kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa R on alkyyli-O-CH₂-, tai

e) O-alkyloidaan sinänsä tunnetulla tavalla yhdiste, jonka kaava on



VII

jossa W on halogeeni, yhdisteellä, jonka kaava on

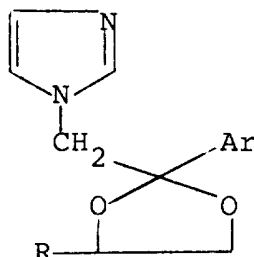


VIII

jossa R^2 on alkyyli, alkenyyli, 2-propynylyli, aryyli, edullisesti sopivan orgaanisen liuottimen ja sopivan vahvan emäksen läsnäollessa kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa R on $\text{R}^2\text{-O-CH}_2\text{-}$, ja haluttaessa muutetaan saatu yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi saattamalla yhdiste reagoimaan sopivan hapon kanssa ja/tai muutetaan yhdiste optisesti aktiiviseksi isomeeriksi sinänsä tunnetulla tavalla.

Patentkrav

Förfarande för framställning terapeutiskt användbara 1(1,3-dioxolan-2-ylmetyl)-imidazolderivat med formeln I, farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter och optiskt aktiva isomerer därav,

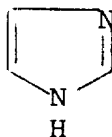


I

vari

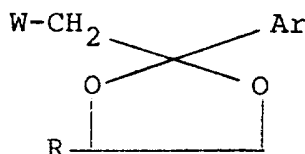
Ar är fenyl, substituerad fenyl, tienyl, klortienyl eller naftyl, varvid den substituerade fenylgruppen har 1-3 substituent, vilka oberoende av varandra kan vara halogenatomer, C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-alkoxi-, nitro- eller cyangrupper, och R är alkyl med 2-10 kolatomer, alkoximetyl, vari alkoxigruppen har 1-10 kolatomer, etenyl, propenyl-oximetyl, 2-propynyloximetyl, hydroximetyl, halogenmetyl, aryl, aryl-C₁₋₄-alkyl, aryloximetyl, aryltiometyl eller arylmetoximetyl, varvid arylgruppen är fenyl, substituerad fenyl, naftyl eller mono- och di-halogenhaftyl, och varvid den substituerade fenylgruppen har 1-3 substituent, vilka oberoende av varandra kan vara halogenatomer, C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-alkoxi-, cyan-, nitro-, fenyl-, fenylmetyl-, bensoyl-, halogenbensoyl-, C₁₋₄-alkylkarbonyl-, C₁₋₄-alkoxikarbonyl- eller trifluormetylgruppen, förutsatt att, då flera än en substituent är närvarande kan endast en av dessa vara fenyl, bensyl, bensoyl eller halogenbensoyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) omsätter en förening med formeln



II

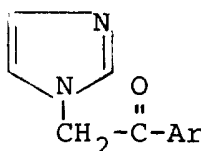
eller ett alkalimetallsalt därav, företrädesvis vid förhöjd temperatur, med en förening med formeln



III

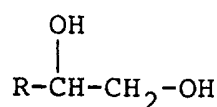
vari W är halogen, i ett lämpligt organiskt lösningsmedel, företrädesvis i närvaro av en alkalimetalljodid, eller

b) ketaliserar en förening med formeln



IV

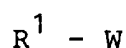
med en förening med formeln



V

företrädesvis i närvaro av en alkohol och en lämplig stark syra, eller

c) O-alkylerar på i och för sig känt sätt en förening med formeln I, där R är HOCH_2- , med en förening med formeln

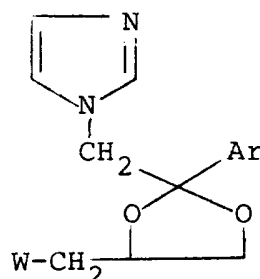


VI

vari R^1 är alkyl, alkenyl, 2-propynyl eller arylmetyl och W är halogen, företrädesvis i närvaro av ett lämpligt organiskt lösningsmedel och en lämplig stark bas, för bildande av en förening med formeln I, där R är $\text{R}^1\text{-O-CH}_2-$, eller

d) kondenserar en förening med formeln I, där R är HOCH_2- , med en lämplig alkanol med formeln alkyl-OH , företrädesvis i ett lämpligt organiskt lösningsmedel i närvaro av en lämplig stark syra, för bildande av en förening med formeln I, där R är alkyl-OH-CH_2- , eller

e) O-alkylerar på i och för sig känt sätt en förening med formeln



VII

vari W är halogen, med en förening med formeln



VIII

vari R^2 är alkyl, alkenyl, 2-propynyl- arylmetyl eller aryl, företrädesvis i närvaro av ett lämpligt organiskt lösningsmedel och en lämplig stark bas, för bildande av en förening med formeln I, där R är R^2-O-CH_2- , och om så önskas, omvandlar den erhållna föreningen till ett farmaceutiskt godtagbart salt genom omsättning av föreningen med en lämplig syra och/eller omvandlar föreningen till en optiskt aktiv isomer på i och för sig känt sätt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 575 999 (C 07 d 49/36).