



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 14.VIII.1964 (P 105 484)

Pierwszeństwo: 18.VIII.1963 Węgierska
Republika
Ludowa

Opublikowano: 5. I. 1968

Kl. 12 o, 25

MKP C 07 c

87/32

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr inż. Laszlo Pallos, Gábor Zólyomi, Zoltán Budai, dr. med. Endre Komlós, dr. med. Lujza Erdélyi

Właściciel patentu: Egyesült Gyógyszer és Tapszergyár, Budapest (Węgierska Republika Ludowa)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych cykloalkanoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych cykloalkanoli podstawionych w położeniu 1 grupą alkilową, arylową lub aralkilową, zeterifikowanych alifatyczną grupą związaną z zawierającą azot zasadową grupą przyłączoną do alifatycznego łańcucha węglowego. Nowe związki o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza wodor lub grupę fenyłową ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma atomami chlorowca lub grupą hydroksylową, alkoksylową, hydroksyalkilową, aminową, alkiloaminową albo acyloaminową, R^2 i R^3 oznaczają niezależnie od siebie atomy wodoru lub grupy alkilowe lub R^2 i R^3 mogą tworzyć ze sobą i z sąsiednim atomem azotu pierścień heterocykliczny, ewentualnie zawierający dalszy heteroatom, taki jak azot, tlen lub siarkę i ewentualnie podstawiony grupą alkilową, alkoksylową, hydroksyalkilową lub acyloksyalkilową, A oznacza prostą lub rozgałęzioną, nasyconą lub nienasyconą grupą alifatyczną, zawierającą od dwóch do siedmiu atomów węgla, n jest liczbą całkowitą od 2 do 8, a m jest liczbą całkowitą od 0 do 4. Związki te są silnymi środkami przeciwnowotworowymi i spasmolitycznymi oraz wykazują działanie uspakajające, potęgujące narkozę oraz miejscowo znieczulające przy jednoczesnej małej toksyczności.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się w następujący sposób. Cykloalkanon o wzorze ogólnym 2, w którym n ma wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze związkiem metaloorga-

2

nicznym o wzorze ogólnym 3, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a M oznacza atom metalu, przede wszystkim atom magnezu lub cynku, R^1 i m mają wyżej podane znaczenie, utworzony związek kompleksowy metalu rozkłada się w znany sposób, otrzymany trzeciorzędowy alkohol o wzorze ogólnym 4, w którym R^1 , m i n mają wyżej opisane znaczenie, eteryfikuje się przez reakcję z zasadowym halogenkiem alkilu o wzorze ogólnym 5, w którym A, R^2 , R^3 i Hal mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję cykloalkanonu o wzorze ogólnym 2 ze związkiem organicznym metalu o wzorze ogólnym 3 prowadzi się w rozpuszczalnikach, korzystnie w bezwodnych alifatycznych lub cyklicznych eterach, najkorzystniej w eterze etylowym. W niektórych przypadkach może być korzystne ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej. Rozkład otrzymanego kompleksu do odpowiedniego podstawionego w położeniu 1 cykloalkanolu przeprowadza się w środowisku obojętnym lub w środowisku rozcieńczonego kwasu, korzystnie w roztworze chlorku amonowego. Mieszaninę reakcyjną poddaje się dalszej obróbce bezpośrednio bez wyosobniania 1-podstawionego cykloalkanolu.

Reakcję trzeciorzędnego alkoholu o wzorze ogólnym 4 z zasadowym halogenkiem alkilu o wzorze ogólnym 5 prowadzi się korzystnie w obecności alkalicznego czynnika kondensującego, takiego jak amidek sodowy.

Według innej postaci wynalazku związek o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję trzeciorzędowego alkoholu o wzorze ogólnym 4, w którym R^1 , m i n mają wyżej podane znaczenie, z dwuhalogenkiem o wzorze ogólnym 6, w którym Hal i Hal' oznaczają takie same lub różne atomy chlorowca, i otrzymany eter o wzorze ogólnym 7, w którym R^1 , m , n i Hal mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze ogólnym 1 otrzymane wyżej opisanymi sposobami można przeprowadzać metodami znanymi *per se*, takimi jak acylowanie, arylowanie, alkilowanie lub estryfikacja, w inne związki o wzorze ogólnym 1, zawierające pożądane grupy acylowe, alkiłowe lub acyloksyalkilowe. Tak na przykład związki o wzorze ogólnym 1, w którym grupa o wzorze $N R^2 R^3$ oznacza cykliczną grupę aminową podstawioną grupę acyloksyalkilową, można otrzymywać ze związku o wzorze ogólnym 1, w którym cykliczna grupa aminowa podstawiona jest odpowiednią nieacylowaną grupą hydroksyalkilową, przez acylowanie grupy hydroksylowej, celem otrzymania pożądanej pochodnej acyloksyalkilowej.

W niektórych przypadkach, np. gdy w związkach o wzorze ogólnym 1 $N R^2 R^3$ oznacza grupę 4-acyloksyalkilopiperazynową, podstawnik acyloksyalkilowy wprowadza się do poprzednio wytworzonego eteru piperazyno-alkilowego o wzorze 10, odpowiadającym wzorowi 1, w którym zamiast $N R^2 R^3$ występuje grupa piperazynylowa, o wzorze 9, a R^1 , A , m i n mają wyżej podane znaczenie, przez reakcję w obecności zasadowego czynnika kondensacyjnego z estrem omega — chlorowcoalkilowym, zawierającym pożądaną grupę acyloksyalkilową.

Związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się w inny związek o wzorze ogólnym 1, w którym zamiast grupy $N R^2 R^3$ znajdują się cykliczna grupa aminowa, przez reakcję ze związkiem α, ω — dwuchlorowcoalkilowym. W niektórych przypadkach związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się w inny związek o wzorze ogólnym 1, w którym zamiast grupy $N R^2 R^3$ znajduje się heteroatom azotu cyklicznej grupy aminowej, otrzymanej przez reakcję z ω, ω' — dwuchlorowco-dwualkiloaminą.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 wykazują bardzo korzystne właściwości farmakologiczne. Najważniejszą ich zaletą jest działanie spasmolityczne, przekraczające wielokrotnie podobne działanie papaweryny. Duże znaczenie ma również ich działanie rozszerzające naczynia wieńcowe jak i działanie lokalnie znieczulające. Wykazują one również działanie uspakajające i hamujące rozwój wrzodów eksperymentalnych. Toksyczność ich jest przy tym stosunkowo mała, a stopień zdolności wiązania się z surowicą krwi jest bardzo korzystny.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 stosuje się w postaci wolnych zasad lub soli z farmaceutycznie dopuszczalnymi kwasami organicznymi i nieorganicznymi. Związki te można stosować doustnie, doodbytnicowo albo pozajelitowo w postaci preparatów farmaceutycznych, które mogą zawierać oprócz substancji czynnej zwykle stosowane

nośniki, rozpuszczalniki lub rozcieńczalniki i ewentualnie inne środki o działaniu terapeutycznym.

Stosowane doustnie tabletki lub drażetki mogą zawierać od 50 do 100 mg związków otrzymywanych sposobem według wynalazku, podczas gdy roztwory stosowane pozajelitowo powinny zawierać 2—4% substancji czynnej.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania nowych związków.

Przykład I. Do odczynnika Grignard'a przygotowanego z 4,8 g (0,2 mola) magnezu i 25,3 g (0,2 mola) chlorku benzylu w absolutnym eterze wkroplono 22,4 g (0,2 mola) cykloheptanonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia, mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym pozostawiono przez noc. Powstały związek kompleksowy magnezu rozłożono, działając roztworem chlorku amonu, po czym oddzielono warstwę eterową, a warstwę wodną wytrząsano z eterem. Po połączeniu frakcji eterowych odparowano je do suchej pozostałości. Przez frakcjonowaną destylację tej pozostałości w próżni otrzymano 1-benzylcykloheptan-1-ol o temperaturze wrzenia 133—136°C przy ciśnieniu 5 mm słupa rtęci. Po przekrystalizowaniu z benzyny otrzymano 33 g krystalicznego 1-benzylcykloheptan-1-olu w postaci igieł, o temperaturze topnienia 44—46°C. Wydajność wyniosła 81% teoretycznej.

Otrzymany 1-benzylcykloheptan-1-ol (20,4 g, 0,1 mola) rozpuszczono w absolutnym benzenie i w obecności 4,3 g (0,11 mola) amidku sodowego wprowadzono w reakcję z 13,4 g (0,11 mola) chlorku 3-dwumetyloamino-propylowego przez ogrzewanie do wrzenia w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym pozostawiono na noc, a następnie wlało do wody, oddzielono warstwę organiczną i odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość poddano destylacji frakcjonowanej w próżni. Otrzymano 14,7 g 1-benzyl-1-/(3'-dwumetyloamino-propoksy/cykloheptanu/ 51% wydajności teoretycznej/ w postaci żółtego gęstego oleju o temperaturze wrzenia 146—156°C przy ciśnieniu 3 mm Hg. Fumaran tego związku wykryształizowany z 25% roztworu wodnego alkoholu etylowego w postaci białych igieł posiadał temperaturę topnienia 131—133°C. Pikrynian wykryształizowany z izopropanolu w postaci żółtych kryształów topniał w temperaturze 102,5—103,5°C.

Przykład II. 20,4 g (0,1 mola) 1-benzylcykloheptan-1-olu rozpuszczonego w bezwodnym benzenie poddano reakcji w obecności 4,3 g (0,11 mola) amidku sodowego z 15,74 g (0,1 mola) 1-bromo-3-chloropropanu. Otrzymany związek ogrzewano łagodnie w bezwodnym ketonie etylometylowym w obecności 14,99 g (0,1 mola) jodku sodowego z 26,04 g (0,2 mola) hydroksyetylo-piperazyny. Po zakończonej reakcji mieszaninę przesączono i destylowano w próżni. Otrzymany żółty olej poddano w bezwodnym benzenie reakcji z chlorkiem acetylu. Otrzymany 1-benzyl-1,3-[4'-2''-acetyksyetylo(-piperazyno)-propoksy-cykloheptan przez działanie kwasem fumarowym przeprowadzono w środowisku alkoholowym w fumaran. Otrzymano białą i krystaliczną substancję o temperaturze topnienia 208°C.

Przykład III. 20,4 g (0,1 mola) 1-benzylcykloheptano-1-olu przygotowanego według przykładu I poddano reakcji w obecności 4,3 g (0,11 mola) NaNH_2 z 14,9 g (0,11 mola) chlorku 2-metylo-3-dwumetyloamino-propylowego w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymano 16,2 g (53,5%) 1-benzyl-1-(2'-metylo-3'-dwumetyloamino-propoksy)-cykloheptanu. Temperatura wrzenia 164–165°C pod ciśnieniem 4 mm Hg.

Przekrystalizowany chlorowodorek z mieszaniny benzenu i benzyny stanowił biały proszek o temperaturze topnienia 129–131°C.

Przykład IV. 20,4 g (0,1 mola) 1-benzylcykloheptano-1-olu (przygotowanego według przykładu I) poddano reakcji w obecności 4,3 g (0,11 mola) NaNH_2 z 14,9 g (0,11 mola) chlorku 2-dwumetyloamino-etylu. Otrzymano w postaci żółtego lepkiego oleju 1-benzyl-1-(2'-dwumetyloamino-etoksy)-cykloheptan ważył 21,1 g (69,6%). Temperatura wrzenia 169–171°C pod ciśnieniem 4 mm Hg. Wykrystalizowany chlorowodorek z mieszaniny benzenu i benzyny stanowił białą krystaliczną substancję o temperaturze topnienia 120–121°C.

Przykład V. 20,4 g (0,1 mola) 1-benzylcykloheptano-1-olu poddano reakcji w absolutnym benzenie w obecności 4,3 g (0,11 mola) NaNH_2 z 15,74 g (0,1 mola) 1-bromo-3-chloropropanu; tak otrzymany związek ogrzewano umiarkowanie w środowisku bezwodnego ketonu metyloetylowego w obecności równoważnikowej ilości jodku sodowego wraz z 26,04 g (0,2 mola) hydroksyetylo-piperazyny. Substancję przefiltrowano i destylowano w próżni; otrzymano w ten sposób żółty olej acylowany w bezwodnym benzenie chlorkiem acetylu. Wytworzony w środowisku alkoholowym fumaran 1-benzyl-1,3-[4'-(2'-acetoksyetylo)-piperazyno]-propoksy-cykloheptanu stanowił białą krystaliczną substancję topniejącą w temperaturze 208°C.

Przykład VI. Przygotowano odczynnik Grignarda z 4,8 g (0,2 mola) magnezu i 18,85 g (0,12 mola) bromobenzenu w środowisku absolutnego eteru; po chwili dodano 13,42 g (0,12 mola) cykloheptanonu do tej mieszaniny, którą ogrzewano następnie do wrzenia przez 3 godziny ciągle mieszając, po czym pozostawiono na noc, a następnie związek kompleksowy rozłożyło za pomocą roztworu NH_4Cl . Oddzielono warstwę eteru, przemyto wodną frakcją eterem i destylowano połączone frakcje eterowe. Pozostałość frakcjonowano w próżni. Otrzymano 34,8 g (91,8%) 1-fenylcykloheptano-1-olu w postaci żółtego oleju, wrzącego pod ciśnieniem 6 mm Hg w temperaturze 131–132°C.

19 g (0,1 mola) 1-fenylcykloheptano-1-olu poddano reakcji w sposób opisany w przykładzie I w obecności 4,3 g (0,11 mola) NaNH_2 z 13,4 g chlorku 3-dwumetyloamino-propylowego. Uzyskano 11,7 g (42,6%) 1-fenyl-1-(3'-dwumetyloamino-propoksy)-cykloheptanu w postaci żółtego lepkiego oleju; temperatura wrzenia 143–153°C pod ciśnieniem 4 mm Hg. Wykrystalizowany chlorowodorek z mieszaniny benzenu i benzyny tworzył białe kryształki; temperatura topnienia 144–145°C.

Przykład VII. Przygotowano odczynnik Grignarda z mieszaniny 5 g (0,205 mola) Mg i 32 g (0,2 mola) chlorku p-chloro-benzylu oraz dodano

kroplami 22,4 g (0,2 mola) cykloheptanonu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 30 minut, następnie związek kompleksowy rozłożyło za pomocą roztworu NH_4Cl . Oddzielono wodną frakcję, pozostałość przemyto eterem, połączone frakcje eterowe destylowano i frakcjonowano pozostałość w próżni. Otrzymano 1-(4'-chlorobenzyl)-cykloheptan-1-ol ważył 42 g (87,8%); temperatura wrzenia wynosiła 160°C pod ciśnieniem 6 mm Hg. Uzyskano produkt w postaci białych igiełek; temperatura topnienia 69–70°C. 23,9 g (0,1 mola) 1-(4'-chlorobenzyl)-cykloheptan-1-olu poddano reakcji jak w przykładzie I w obecności 4,3 g (0,11 mola) NaNH_2 z 13,4 g (0,11 mola) chlorku 3-dwumetyloamino-propylu. Otrzymano 1-(4'-chlorobenzyl)-1-(3'-dwumetyloamino-propoksy)-cykloheptan w postaci lepkiego oleju. Produkt ważył 26,3 g (81,5%); temperatura wrzenia 180°C pod ciśnieniem 4 mm Hg.

Pikrynian wykrystalizowany z izopropanolu otrzymano w postaci żółtych kryształków, topniejących w temperaturze 95°C. Chlorowodorek wykrystalizowany z mieszaniny benzenu i benzyny w postaci białego proszku topniał w temperaturze 142–143°C.

Przykład VIII. 23,9 g (0,1 mola) 1-(4'-chlorobenzyl)-cykloheptan-1-olu przygotowanego w sposób opisany na początku przykładu VII poddano reakcji w obecności 4,3 g (0,11 mola) NaNH_2 z 14,9 g chlorku 2-dwumetyloaminoetylu sposobem opisanym w przykładzie I. Otrzymano 26 g (77%) 1-(4'-chlorobenzyl)-1-(2'-dwumetyloamino-etoksy)-cykloheptanu w postaci lepkiego, żółtego oleju, wrzącego pod ciśnieniem 3 mm Hg w temperaturze 174–177°C; temperatura topnienia 112–113°C.

Przykład IX. Przygotowano odczynnik Grignarda z mieszaniny 4,86 g (0,2 mola) Mg i 46,6 g (0,2 mola) jodo-anizolu w środowisku eteru, a następnie dodawano kroplami 22,4 g cykloheptanonu. Mieszaninę tę ogrzewano do wrzenia, mieszając w ciągu jednej godziny i odstawiono na noc. Związek kompleksowy rozłożyło roztworem wodnym NH_4Cl , oddzielono wodną frakcję i przemyto eterem, następnie odparowano połączone frakcje eterowe, po czym pozostałość frakcjonowano w próżni. Otrzymano 24,9 g (57%) 1-(3'-metoksy-fenyl)-cykloheptan-1-olu w postaci lepkiego oleju, wrzącego pod ciśnieniem 5 mm Hg w temperaturze 164–165°C.

22 g tej substancji poddano reakcji w obecności 4,3 g NaNH_2 z 13,4 g chlorku 3'-dwumetyloamino-propylowego w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymano 20,1 g (66%) 1-(3'-metoksyfenyl)-1-(3'-dwumetyloamino-propoksy)-cykloheptanu w postaci jasnożółtego lepkiego oleju wrzącego pod ciśnieniem 4,5 mm Hg w temperaturze 179°C.

Fumaran przekrystalizowany z eteru izopropanolowego w postaci białej krystalicznej substancji topniał w temperaturze 98–100°C.

Przykład X. Przygotowano odczynnik Grignarda w środowisku eteru z 4,8 g (0,2 mola) Mg i 37 g (0,2 mola) bromku beta-fenyl etylu, a następnie dodano kroplami 22,4 g (0,2 mola) cykloheptanonu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia mieszając przez 3 godziny, po czym odstawiono na noc, a następnie rozłożyło związek kompleksowy roztworem

NH₄Cl. Oddzielono warstwę eterową, przemyto wodną frakcją eterem, odparowano połączone frakcje eterowe i pozostałość frakcjonowano w próżni. Otrzymano 29,1 g (66,6%) 1-(2'-fenylo-etylo)-cykloheptan-1-olu w postaci jasnożółtego oleju, wrzącego pod ciśnieniem 4 mm Hg w temperaturze 141—144°C.

21,8 g (1,1 mola) otrzymanego produktu poddano reakcji z 13,4 g (0,11 mola) chlorku 3-dwumetyloamino-propylu w obecności 4,3 g (0,11 mola) NaNH₂ w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymano 20 g (66%) 1-(2'-fenyloetylo)-beta-dwumetyloamino-propoksycykloheptanonu w postaci lepkiego żółtego oleju, wrzącego pod ciśnieniem 5 mm Hg w temperaturze 185—187°C.

Fumaran otrzymany z mieszaniny acetonu i benzyny stanowił białą krystaliczną substancję, topniejącą w temperaturze 105—107°C.

Przykład XI. Przygotowano odczynnik Grignarda z mieszaniny 39,8 g (0,2 mola) bromku gamma-fenylpropylu i 4,8 g (0,2 mola) Mg w środowisku absolutnego eteru oraz dodano powoli 22,4 g (0,1 mola) cykloheptanonu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 3 godziny mieszając, odstawiono na noc, a następnie rozłożono związek kompleksowy roztworem NH₄Cl. Oddzielono warstwę eterową, przemyto wodną frakcją eterem, odparowano połączone frakcje eterowe i frakcjonowano pozostałość w próżni. Otrzymano 30 g (64,6%) 1-(3'-fenylo-propylo)-cykloheptan-1-olu w postaci jasnożółtego oleju, wrzącego pod ciśnieniem 5 mm Hg w temperaturze 156—160°C.

23,2 g (0,1 mola) 1-(3'-fenylopropylo)-cykloheptan-1-olu poddano reakcji sposobem opisanym w przykładzie I w obecności 4,3 g (0,11 mola) NaNH₂ z 13,4 g (0,11 mola) chlorku 3-dwumetyloamino-propylowego. Otrzymano 15,4 g (48,6%) 1-(3'-fenylo-propylo)-1-(3"-dwumetyloamino-propoksy)-cykloheptanu w postaci żółtego lepkiego oleju, wrzącego pod ciśnieniem 3 mm Hg w temperaturze 177—179°C.

Fumaran otrzymany z mieszaniny acetonu i benzyny stanowił białą, lepka, krystaliczną substancję, topniejącą w temperaturze 91—92°C.

Przykład XII. 20,4 g (0,1 mola) 1-benzylcykloheptan-1-olu poddano reakcji w środowisku absolutnego benzenu i ogrzewano w obecności 5,07 g (0,13 mola) NaNH₂ z 20,7 g (0,1 mola) 1-[4-(2"-hydroksy-etylo)-piperazyno]-3-chloropropanu. Po ukończeniu reakcji otrzymano 1-benzyl-1-(3-[4"-2"-hydroksyetylo]-piperazyno)-propoksy} cykloheptan destylowano i acetylowano sposobem opisanym w przykładzie V, otrzymując 1-benzyl-1-(3-[4"-2"-acetoksyetylo]-piperazyno)-propoksy} cykloheptan.

Przykład XIII. Przygotowano odczynnik Grignarda z 7,2 g (0,3 mola) Mg i 37,35 g (0,3 mola) chlorku benzylu w środowisku absolutnego eteru i wkrapiano 25,2 g (0,3 mola) cykloheptanonu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 3 godziny, po czym pozostawiono na noc, a następnie związek kompleksowy rozłożono roztworem NH₄Cl i oddzieloną warstwę wodną przemyto eterem, a następnie odparowano połączone fazy eterowe i frakcjonowano pozostałość w próżni. Otrzymano 43 g

(81,5%) 1-benzylcyklopentan-1-olu, wrzącego w temperaturze 108—109°C pod ciśnieniem 4 mm Hg. Po przekrystalizowaniu z benzyny otrzymano białe sześciany o temperaturze topnienia 58—59°C.

17,6 g (0,1 mola) tej substancji poddano reakcji w obecności 4,3 g (0,11 mola) NaNH₂ z 13,4 g (0,11 mola) chlorku 3-dwumetyloamino-propylu w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymano 13,6 g (52,2%) 1-benzyl-1-(3'-dwumetyloamino-propoksy)-cyklopentanu w postaci lepkiego, żółtego oleju, wrzącego w temperaturze 142—145°C pod ciśnieniem 4 mm Hg.

Fumaran przekrystalizowany z mieszaniny acetonu, alkoholu i benzyny tworzył białe igiełki, o temperaturze topnienia 118—119°C.

Przykład XIV. Przygotowano odczynnik Grignarda z mieszaniny 41,1 g (0,3 mola) bromku butylu i 7,2 g (0,3 mola) Mg, a następnie dodano kroplami 33,6 g (0,3 mola) cykloheptanonu. Otrzymany związek rozłożono roztworem 10% kwasu solnego, odparowano warstwę organiczną i frakcjonowano pozostałość w próżni. Otrzymano 27,8 g (54,5%) 1-butylocykloheptan-1-olu w postaci żółtego oleju, wrzącego pod ciśnieniem 3 mm słupa Hg w temperaturze 81—83°C.

25,5 g (0,15 mola) otrzymanego produktu poddano reakcji w obecności 6,45 g (0,165 mola) NaNH₂ z 20,05 g chlorku 3-dwumetyloamino-propylowego w absolutnym benzenie przez 6 godzin. Następnie do mieszaniny dodano wodę, odparowano rozpuszczalnik i frakcjonowano pozostałość. Otrzymano 14,8 g (39%) 1-butylo-1-(3'-dwumetyloamino-propoksy)-cykloheptanu w postaci żółtawozielonego oleju, wrzącego pod ciśnieniem 5 mm Hg w temperaturze 128—134°C.

Fumaran krystalizowany z mieszaniny alkoholu, acetonu i benzyny tworzył białe kryształki topniejące w temperaturze 103—105°C.

Przykład XV. Przygotowano odczynnik Grignarda w środowisku absolutnego eteru z mieszaniny 7,2 g (0,3 mola) Mg i 37,35 g (0,3 mola) chlorku benzylu, dodawano kroplami 29,4 g (0,3 mola) cykloheksanonu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 3 godziny, po czym odstawiono na noc, a następnie związek kompleksowy rozłożono roztworem wodnym NH₄Cl. Oddzieloną warstwę wodną przemyto eterem i odparowano połączone roztwory eterowe. Otrzymano 48 g pozostałości (84,2%), którą frakcjonowano w próżni. Temperatura wrzenia pod ciśnieniem 4 mm Hg wynosiła 113—116°C. Po przekrystalizowaniu z benzyny otrzymano białe kryształki w postaci igieł, o temperaturze topnienia 57—58°C.

19 g (0,1 mola) wytworzonego 1-benzylcykloheksanolu poddano reakcji w sposób opisany w przykładzie I w obecności 4,3 g (0,11 mola) NaNH₂ z 13,4 g (0,11 mola) chlorku 3-dwumetyloamino-propylowego. Uzyskano 14 g (51%) 1-benzyl-1-(3'-dwumetyloamino-propoksy)-cykloheksanu w postaci zielonkawo-żółtego oleju, wrzącego w temperaturze 150—152°C pod ciśnieniem 4 mm Hg.

Fumaran krystalizowany z mieszaniny acetonu, alkoholu i benzyny stanowił białą krystaliczną substancję, topniejącą w temperaturze 141—142°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych cykloalkanoli o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza wodór lub grupę fenylową, ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma atomami chlorowca lub grupami hydroksylowymi, hydroksyalkilowymi, aminowymi, alkiloaminowymi lub acyloaminowymi, R^2 i R^3 oznaczają niezależnie od siebie atomy wodoru lub grupy alkilowe lub mogą tworzyć razem z sąsiednim atomem azotu pierścień heterocykliczny, ewentualnie zawierający dalszy heteroatom, jak atom azotu, tlenu lub siarki, i(lub) podstawiony grupą alkilową, alkoksylową, hydroksyalkilową lub acyloksyalkilową, A oznacza nasyconą lub nienasyconą, prostą lub rozgałęzioną alifatyczną grupę węglowodorową o 2—8 atomów węgla; m oznacza liczbę całkowitą od 0 do 4, a n oznacza liczbę całkowitą od 2 do 8, **znamienny tym**, że cykloalkanon o wzorze ogólnym 2, w którym n ma wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze związkiem organicznym metalu o wzorze 3, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a M oznacza atom metalu, korzystnie atom magnezu lub cynku, otrzymany związek kompleksowy metalu rozkłada się i utworzony trzeciorzędowy alkohol o wzorze ogólnym 4, w którym R^1 , m i n mają wyżej podane znaczenie, eteryfikuje się zasadowym halogenkiem alkilu o wzorze ogólnym 5, w którym A, R^2 , R^3 i Hal mają wyżej podane znaczenie, albo otrzymany jako produkt pośredni trzeciorzędowy alkohol o wzorze 4, w którym R^1 i n mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję z dwuhalogenkiem o wzorze 6, w którym Hal i Hal' oznaczają takie same

- lub różne atomy chlorowca, a A ma wyżej podane znaczenie, i otrzymany eter o wzorze ogólnym 7, w którym R^1 , A, Hal', n i m mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 8, w którym R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, i otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w inne związki o wzorze ogólnym 1 przez acylowanie, alkilowanie lub estryfikowanie w znany sposób.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję cykloalkanonu ze związkami metaloorganicznymi prowadzi się w bezwodnych alifatycznych i cyklicznych eterach, zwłaszcza w absolutnym eterze etylowym.
3. Sposób według zastrz. 1—2, **znamienny tym**, że reakcję rozkładu związków kompleksowych metalu prowadzi się w środowisku obojętnym lub w środowisku lekko kwaśnym.
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że reakcję rozkładu związku kompleksowego prowadzi się w roztworze chlorku amonu.
5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się w inny związek o wzorze ogólnym 1, w którym zamiast grupy $-NR^2R^3$ znajduje się cykliczna grupa aminowa, otrzymana przez reakcję ze związkiem α , ω -dwuchlorowcoalkilowym.
6. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 1, przeprowadza się w inny związek o wzorze ogólnym 1, w którym zamiast grupy $-NR^2R^3$ znajduje się dalszy heteroatom azotu cyklicznej grupy aminowej, otrzymanej przez reakcję z ω , ω' -dwuchlorowco-dwualkilaminą.

