

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68929

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p,9

Zgłoszono: 16.III.1966 (P 113 535)

Pierwszeństwo: 09.II.1966 Stany Zjednoczone
Ameryki

MKP C07d 49/34

Opublikowano: 29.IX.1973

UKD

Twórca wynalazku: William Joseph Middleton

Właściciel patentu: E.I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-imino-2,2,5,5-cztero-(polifluorometylo)-imidazolidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-imino-2,2,5,5-cztero-(polifluorometylo)-imidazolidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, X oznacza grupę o wzorze $-C(CF_3)_2NH_2$, atom wodoru, rodnik alkilowy lub benzyłowy, niższy rodnik alkenyłowy, grupę dwumetyloaminoetylową, hydroksymetylową, hydroksymetoksymetylową, N-pirolidylometylową, N-piperydylometylową, N-morfolinylometylową, dwumetyloaminometylową, cholesterylometylową, grupę o wzorze $-CO-Q$, w którym Q oznacza rodnik alkilowy, niższy rodnik alkilowy podstawiony chlorowcem, rodnik fenylowy, rodnik fenylowy zawierający do 3 atomów chlorowca, rodnik fenylowy podstawiony niższą grupą alkoksylową lub grupę 2,4-dwuchlorofenoksymetylową, albo X oznacza grupę o wzorze $-COO-Q'$, w którym Q' oznacza niższy rodnik alkilowy lub grupę o wzorze $-(CH_2)_2-N-(CH_2)_2$, a Z, Z¹, Z² i Z³ są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub fluoru, przy czym podstawniki R i X razem zawierają najwyżej 30 atomów węgla.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku występują również w postaci izomerycznych imidazolin o wzorze 1a, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, zaś związki o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, tworzą, zwłaszcza w roztworach, odmiany tautomeryczne, jak to uwidoczni schemat 1. Dzięki ruchli-

2

wemu protonowi te związki tautomeryczne mają wyraźne właściwości kwasowe i np. jeżeli do roztworu takiego związku w acetonie doda się D₂O, wówczas atom wodoru ulega szybko wymianie z deuterium, o czym świadczy zanik pasma absorpcyjnego NH w widmie magnetycznego rezonansu jądrowego.

W szczególnym przypadku 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny o wzorze 1, w którym zarówno R jak i X są atomami wodoru, a Z, Z¹, Z² i Z³ są atomami fluoru, oba te atomy wodoru ulegają wzajemnej wymianie tak szybko, że w temperaturze 25°C obserwuje się tylko jedno pasmo absorpcyjne tych protonów w widmie magnetycznego rezonansu jądrowego (m.r.j.) i z kolei oba protony ulegają szybko wymianie z D₂O.

Związki o wzorach 1 i 1a, w których R oznacza atom wodoru, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, mają właściwości kwasowe i mogą tworzyć z zasadami sole. Sole obu tautomerów są identyczne, gdyż jak przedstawia schemat 2, budowa ich odpowiada budowie związków o wzorach 1 i 1a. Na przykład 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna jest słabym kwasem i można ją miareczkować silną zasadą, na przykład wodorotlenkiem czterometyloamoniowym, w rozpuszczalniku niewodnym, takim jak pirydyna, otrzymując bardzo wyraźnie zarysowujący się końcowy punkt reakcji. Sól powstała w wyniku tego

3

miareczkowania można przedstawić strukturami rezonansowymi podanymi na schemacie 3.

4- acetyloimino- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)-imidazolidyna, to jest związek o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, X oznacza grupę acetylową, a Z, Z¹, Z² i Z³ oznaczają atomy fluoru, jest mocniejszym kwasem i reaguje w roztworze wodnym z wodorotlenkiem sodowym, dając sól, którą można przedstawić strukturami rezonansowymi podanymi na schemacie 4.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, w których podstawniki R lub X zawierają grupę aminową, tworzą sole z kwasami takimi jak kwas solny, octowy itp., zaś z halogenkami alkilu, np. z jodkiem metylu, tworzą czwartorzędowe sole amoniowe. Takie sole są zwykle łatwiej rozpuszczalne w wodzie niż związki, których są pochodnymi, lecz ogólnie biorąc mają takie same zastosowanie.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają silne działanie farmakologiczne i są cenne w leczeniu zaburzeń nerwowych i psychicznych. Działają one uspokajająco na centralny system nerwowy, obniżając napięcie mięśni szkieletowych, co stanowi pożądaną właściwość w leczeniu hipertonicznych lub hiperkinetycznych zaburzeń ruchu. Właściwość ta jest cenna również przy powodowaniu odprężenia w anestezji ogólnej.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, zgodnie z wynalazkiem wytwarza się w ten sposób, że polifluoroizopropylidenoiminy o ogólnym wzorze $Z-CF_2-C(NH)-CF_2-Z^1$, w którym Z i Z¹ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z cyjankiem metalu alkalicznego i otrzymany produkt ogrzewa się, korzystnie w obecności kwasu, zwłaszcza kwasu mineralnego, takiego jak kwas siarkowy, w celu odszczępienia grupy polifluorometyloetyloaminowej. Przebieg tych reakcji przedstawia schemat 5, na którym dla uproszczenia pominięto fakt opisanej wyżej izomeryzacji, przy czym we wzorach występujących w tym schemacie Z i Z¹ mają wyżej podane znaczenie. Otrzymywany w tym procesie produkt pośredni, którego wzór podano na schemacie 5, można wyosabniać lub bezpośrednio poddawać ogrzewaniu. Jeżeli reakcji poddaje się polifluoroizopropylidenoiminę o wzorze $Z-CF_2-C(NH)-Z^1$, w którym Z i Z¹ oznaczają atomy wodoru, wówczas otrzymuje się związki o wzorze 3 lub 4, odpowiadające związkom o wzorach 1 i 1a, w których R i X oznaczają atomy wodoru, a Z, Z¹, Z² i Z³ oznaczają atomy fluoru.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, lecz nie oznaczają atomów wodoru, a Z, Z¹, Z² i Z³ mają wyżej podane znaczenie, można wytwarzać w ten sposób, że tautomeryczną mieszaninę związków o wzorach 1 i 1a, w których R oznacza atom wodoru lub R i X oznaczają atomy wodoru, poddaje się reakcji z środkiem alkilującym lub acylującym. Na przykład, pochodną dwumetylową o wzorze 1, w którym R i X oznaczają rodniki metylowe, albo pochodną dwumetylową o wzorze 1a, w którym R

4

i X oznaczają rodniki metylowe, można wytwarzać drogą jednoetapowego procesu, traktując 4-imino- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)-imidazolidynę siarczanem metylu. Proces ten prowadzi się korzystnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, w temperaturze 0—200°C, przy czym jako produkty wyjściowe można również stosować sole związków o wzorze 1 lub 1a z metalami alkalicznymi.

W celu otrzymania związków o wzorze 1, w którym więcej niż dwa symbole Z, Z¹, Z² i Z³ oznaczają różne, wyżej podane podstawniki, należy jako produkt wyjściowy stosować więcej niż jedną iminę, przy czym otrzymuje się więcej niż jeden produkt. Aczkolwiek stechiometria związku pośredniego wymaga, aby 3 mole iminy przereagowały z 1 molem cyjanku nieorganicznego, to stosunki reagentów w mieszaninie reakcyjnej mają znaczenie podrzędne, jeśli nie brać pod uwagę oszczędności surowców. Kolejność mieszania reagentów również nie ma istotnego znaczenia dla przebiegu reakcji.

Proces według wynalazku prowadzi się korzystnie w obojętnym środowisku reakcyjnym, takim jak dwumetyloformamid, sulfotlenek metylu, ciekłe nityle, na przykład acetonitryl lub benzonitryl, eter glikolowe, na przykład eter dwumetylowy glikolu etylenowego lub glikolu dwuetylenowego itp. Reakcja jest egzotermiczna i prędkość dodawania iminy do cyjanku metalu alkalicznego lub cyjanku do iminy dobiera się w taki sposób, aby temperaturę reakcji utrzymać w granicach od około -40°C do około 100°C. Korzystnie jest utrzymywać niższą temperaturę w celu ograniczenia powstawania produktów ubocznych.

Po zakończeniu dodawania reagentów, mieszaninę reakcyjną zakwasza się rozcieńczonym roztworem kwasu mineralnego, na przykład 10% kwasem solnym, w celu otrzymania na przykład 4-[1-amino-2,2,2- trójfluoro- 1- (trójfluorometylo)- etyloamino]- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)- 3- imidazolidyny, w przypadku, gdy jako reagent iminowy stosuje się sześciofluoroizopropylidenoiminę. Ten związek pośredni rozpuszcza się w stężonym kwasie siarkowym i ogrzewa w ciągu kilku minut, na przykład 10 minut, w temperaturze około 100—150°C. Po ochłodzeniu roztwór wylewa się na rozdrobniony lód, po czym wytrąca się stała 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Produkt ten wyodrębnia się i oczyszcza metodami znanymi.

Iminy o wzorze ogólnym $Z-CF_2-C(NH)-CF_2-Z^1$, w którym Z i Z¹ mają wyżej podane znaczenie, stosowane w tym procesie jako produkty wyjściowe, można wytwarzać różnymi metodami, na przykład sposobem podanym w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 226 439 oraz w J. Org. Chem. 30, 1398 (1965). Iminy, w których jeden lub oba symbole Z i Z¹ oznaczają atomy wodoru, można otrzymywać za pomocą zmodyfikowanej metody Zeifmana wytwarzania sześciofluoroizopropylidenoiminy [Dokłady AN ZSRR 153, 1334 (1963)]. Proces wytwarzania pięćfluoroizopropyli-

denoiminy polega na reakcji pięciofluoroacetonu z izocyjanianem fenylu w temperaturze około 200°C, w obecności katalitycznie działającej ilości tlenku trójarylofosfiny. Powstałą N-fenylpięciofluoroizopropylidenoinimę traktuje się amoniakiem, otrzymując N-fenyl-2,2-dwuaminopięciofluoropropan. Produkt ten, który nie wymaga wyodrębnienia ani oczyszczania, poddaje się następnie reakcji z pięciotlenkiem fosforu, na skutek czego zostaje odszczepiona anilina i otrzymuje się pięciofluoroizopropylpropylidenoinimę.

Pochodnymi alkilowymi są związki wytwarzane sposobem według wynalazku, w których albo R, albo R i X są jednowartościowymi rodnikami węglowodorowymi lub podstawionymi jednowartościowymi rodnikami węglowodorowymi. Jako środki alkilujące stosuje się siarczany, p-toluenosulfoniany lub halogenki jednowartościowych rodników węglowodorowych niepodstawionych lub podstawionych. Inne specyficzne środki alkilujące, takie jak formaldehyd lub mieszanina formaldehydu z amoniakiem lub aminami (aminometylujący odczynnik Mannicha) można stosować w celu otrzymania związków o wzorze 1, w których R oznacza grupę hydroksymetylową, hydroksymetoksymetylową lub aminometylową.

Pochodne dwualkiloaminometylowe wytwarza się na drodze kondensacji pochodnych 4-amino-2,2,5,5-cztero-(polifluorometylo)-imidazolidyny z aldehydem mrówkowym i amoniakiem lub aminą pierwszo- albo drugorzędową, według znanej reakcji Mannicha. Reakcję tę prowadzi się ogrzewając mieszaninę reakcyjną w środowisku wodnym lub w środowisku alkoholu, takiego jak etanol lub alkohol izoamylowy. Zamiast aldehydu mrówkowego można stosować znane związki, z których w warunkach reakcji powstaje ten aldehyd.

Pochodne acylowe, to jest związki o wzorze 1, w którym X oznacza grupę acylową, ewentualnie podstawioną, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się na drodze acylowania. Jako środki acylujące stosuje się chlorki acylowe, ewentualnie podstawione, bezwodniki kwasowe i ketony. Jeżeli jako środek acylujący stosuje się chlorek oksalilu, to otrzymuje się 4-izocyjaniano-2,2,5,5-cztero-(polifluorometylo)-3-imidazolidyny, z których na drodze reakcji z alkoholem można wytwarzać karbaminiany.

Pochodne aminoacylowe podstawione grupami aminowymi lub rodnikami alkilowymi otrzymuje się poddając 4-imino-2,2,5,5-cztero-(polifluorometylo)-aminę reakcji z chlorkiem nitroacylowym, po czym otrzymaną 4-nitroacyloimino-2,2,5,5-cztero-(polifluorometylo)-imidazolidynę redukuje się wodorem w obecności katalizatora uwodorniania, takiego jak platyna, otrzymując aminoacyloimino-2,2,5,5-cztero-(polifluorometylo)-imidazolidynę.

Alkilo- oraz dwualkiloaminoacyloimidazolidyny otrzymuje się przez alkilowanie 4-aminoacyloamino-2,2,5,5-cztero-(polifluorometylo)-imidazolidyny za pomocą środka alkilującego, zawierającego rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, np. siarczanem metylu. W ten sposób otrzymuje się np. pochodne aminoacylowe 4-imino-2,2,5,5-cztero-(polifluorometylo)-imidazolidyny takie jak 4-(aminoacyloimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna, 4-(α-

-aminopropionylo)-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna, 4-(butyloaminoacyloimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna, 4-[α-(dwupropyloamino)-propionylo]-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna, 4-(p-aminobenzoilo)-imino-2,5-bis-(dwufluorometylo)-2,5-bis-(trójfluorometylo)-imidazolidyna, 4-(p-butyloaminobenzoilo)-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna i 4-(p-dwuetyloaminobenzoilo)-imino-2,5-bis-(dwufluorometylo)-2,5-bis-(trójfluorometylo)-imidazolidyna.

Związki o wzorze ogólnym 1 mogą tworzyć produkty addycji. Schemat 35 przedstawia przebieg procesu wytwarzania adduktu 4-izocyjaniano-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolidyny z cholesterolem. Reakcję prowadzi się np. w ten sposób, że 7 g świeżo otrzymanej 4-izocyjaniano-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolidyny przedestylowuje się do roztworu 7,7 g bezwodnego cholesterolu w około 70 ml eteru dwumetylowego glikolu etylowego. Po odparowaniu rozpuszczalników pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość poddaje się sublimacji, otrzymując 11,3 g (77% wydajności teoretycznej) adduktu o temperaturze topnienia 169—172°C. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego F^{19} wykazuje 2 septety przy 71,8 i 77,1 ppm, pochodzące od $CFCl_3$ użytego jako wzorec wewnętrzny.

Analiza produktu	%C	%H	%F	%N
obliczono dla wzoru $C_{35}H_{47}N_3F_{12}O$ (769,76)	54,61	6,14	29,6	6,26
znaleziono	55,58	6,25	28,13	5,54

Jak wyżej wspomniano, związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają właściwości farmakologiczne, a między innymi działają rozluźniająco na mięśnie. Działanie to określa się za pomocą próby na siatce pochylonej pod kątem 30°, metodą L. O. Randall'a [J. Pharm. Exp. Therap. 129 (1960), str. 163]. Za pomocą tej próby określa się dawkę doustną związku, która powoduje u 50% badanych myszy utratę zdolności chodzenia po drucianej siatce nachylonej pod kątem 30° do poziomu. Jest to tak zwana dawka obezwładniająca oznaczana symbolem PD_{50} , przy czym im niższa jest ta wartość, tym skuteczniejszy jest badany środek.

Inną metodą określania działania rozluźniającego mięśnie jest próba polegająca na tym, że przednie kończyny białej myszy umieszcza się na drucie napiętym poziomo w odległości około 30 cm od płaskiej powierzchni. Normalne zwierzęta chwytają drut i podciągają tylne kończyny do drutu i utrzymują równowagę. Niezdolność do podniesienia kończyn na drut traktuje się jako reakcję dodatnią i uważa za miarę relaksacji mięśni. Próba ta określa wartość dawki doustnej, która wywołuje u 50% zwierząt doświadczalnych (myszy) niezdolność do podniesienia tylnych kończyn na drut. Dawka ta nazywa się dawką efektywną ED_{50} lub wartością ED_{50} . Zależność pomiędzy wielkością dawki i reakcją określa się metodą L. C. Millera i M. L. Tainera [Prac. Soc. Exp. Biol. Med., 57, (1944), 261—264]. W tablicy 1 podano wartości PD_{50} i ED_{50} dla niektórych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku.

Tablica 1

Nazwa badanego związku	PD ₅₀ mg/kg	ED ₅₀ mg/kg
4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna	10,6 ± 0,9	7,0 ± 0,51
4-imino-2,5-bis-(dwufluorometylo)-2,5-bis-(trójfluorometylo)-imidazolidyna	17,3 ± 1,3	13,0 ± 0,83
4-imino-3-metylo-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna	20,5 ± 1,7	13,0 ± 1,3
3-metylo-4-metyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna	30,0 ± 3,3	19,5 ± 2,3
3-etylo-4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna	17,0 ± 1,4	12,3 ± 1,0
3-etylo-4-etyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna	57,0 ± 14,0	30,0 ± 3,9
4-etyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolina	17,5 ± 2,4	8,3 ± 0,75
3-etylo-4-metyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna	—	30,0 ± 3,3
4-etyloimino-3-metylo-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna	—	22,0 ± 1,6
4-benzyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolina	45,0 ± 7,6	30,0 ± 5,4
4-allyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolina	41,0 ± 4,8	28,0 ± 3,0
4-metyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolina	18,8 ± 1,3	10,8 ± 0,86
4-hydroksymetyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolina	13,2 ± 1,6	5,6 ± 0,85
4-(hydroksymetoksymetyloamino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolina	16,0 ± 1,3	7,6 ± 1,0
chlorowodorek 4-(N-pirolidylometyloamino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazoliny	18,8 ± 1,7	10,5 ± 0,7
4-dwumetyloaminometyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolina	22,0 ± 1,8	10,0 ± 1,1
chlorowodorek 4-dwumetyloaminometyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolina	19,2 ± 1,2	7,5 ± 1,2
4-acetyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna	24,0 ± 1,9	13,4 ± 1,1
sól czterometyloamoniowa 4-acetyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazoliny	16,0 ± 1,6	8,8 ± 1,3
4-chloroacetyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna	16,5 ± 1,4	9,8 ± 0,77
4-acetyloimino-3-metylo-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna	24,0 ± 2,5	15,0 ± 0,85
4-(heptanoiloimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna	28,5 ± 2,9	10,0 ± 0,6
4-(karbetoksyimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna	14,5 ± 1,4	10,2 ± 0,87
4-(karbometoksyimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna	17,0 ± 1,0	11,5 ± 1,1
Chlorowodorek 4-(2-dwumetyloaminoetoksykarbonyloimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna	33,5 ± 3,2	19,2 ± 1,9

Jako środki lecznicze związki o wzorze 1 stosuje się doustnie, pozajelitowo lub w inny sposób. Dawkowanie zależy od takich czynników jak leczony przypadek, wiek i waga chorego, jego wrażliwość, leczenie i zabiegi poprzednie, prowadzone jednocześnie i zamierzone, ogólny stan zdrowia pacjenta, częstość zabiegów oraz charakter pożądanego skutku.

Ogólnie biorąc, składnik czynny podaje się w ilości korzystnej pod względem fizjologicznym, przy czym lek można stosować w jednej dawce, albo w wielu dawkach przez dłuższy okres czasu. Jednostkowa dawka rzadko przewyższa 10–20 mg czynnego związku otrzymanego sposobem według wynalazku na kilogram ciężaru ciała, aczkolwiek w niektórych przypadkach mogą być stosowane większe dawki. Wprawdzie wyjątkowo małe dawki wywołują pewne korzystne skutki, lecz w praktyce rzadko stosuje się dawki poniżej około 0,001–0,002 mg/kg. Zwykle dawki wynoszą 0,05–10 mg/kg, najkorzystniej zaś 0,05–5 mg/kg.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku podaje się w różnych postaciach, zwykle łącznie

z nietoksycznymi nośnikami farmaceutycznymi, a mianowicie jako preparaty złożone z nietoksycznego nośnika farmaceutycznego i fizjologicznie korzystnej ilości związku czynnego. Jako nośniki stosuje się do podawania doustnego ciecze, takie jak woda, woda aromatyzowana, alkohole, syropy, eliksiry, klejki farmaceutyczne, takie jak klej z gumy arabskiej lub tragantu, oleje pochodzenia naftowego, zwierzęcego, roślinnego lub syntetycznego, na przykład olej arachidowy, sojowy, rybi, taki jak tran rybi itp., a do iniekcji stosuje się ciecze, takie jak woda, fizjologiczny roztwór soli, wodne roztwory laktozy, maltozy, glikozy oraz cukru itp. Jako nośniki stale stosuje się kapsułki żelatynowe miękkie i twarde, proszki, nośniki tabletkarskie itp. Przydatne, nietoksyczne nośniki farmaceutyczne, stale i ciekłe, są dobrze znane w praktyce farmaceutycznej, podobnie jak i zasady ich doboru. Z tego względu, preparaty według wynalazku obejmują takie postacie dozownicz jak roztwory, zawiesiny, syropy, eliksiry, tabletki, kapsułki, proszki itp.

Składnik czynny stanowi zwykle co najmniej

około 0,001% masy preparatu. Przy stosowaniu dostępnym w środowisku ciekłym, stężenie składnika czynnego wynosi zwykle około 0,01—0,2% wagowych. Dla wstrzykiwań odpowiednie są stężenia 0,005—0,5% wagowo. W tabletkach, proszkach, kapsułkach itp. zawartość składnika czynnego w razie potrzeby może wynosić 10—50% wagowo, a nawet więcej — w stosunku do całego preparatu.

Czynne związki wytwarzane sposobem według wynalazku można w razie potrzeby zestawiać z jednym lub więcej farmakologicznie czynnymi materiałami w celu uzyskania kombinacji wyników, kuracji i działania. Do takich środków należą na przykład środki antydepresyjne lub pobudzające, przeciwbólowe, uspokajające, antybiotyki, witaminy, środki przeciwkaszlowe i inne. Preparaty te mogą ewentualnie zawierać również znane modyfikatory farmaceutyczne, środki barwiące, zapachowe, słodzące, solubilizujące itp., jak to jest często stosowane w praktyce.

Liczne spośród imidazolidyn i 3-imidazolin wytwarzanych sposobem według wynalazku są trwałe w zetknięciu z powierzchnią metali, takich jak żelazo, stal, nikiel i miedź, nawet w wyższych temperaturach, toteż związki te mogą być stosowane w sytuacjach wymagających stykania się z tymi metalami w ciągu dłuższego okresu czasu, np. jako ciecze do wymienników ciepła lub płyny hydrauliczne do urządzeń pracujących w wysokiej temperaturze.

W celu oznaczenia odporności związków o wzorze 1 na działanie metali w podwyższonej temperaturze, po 0,5 g 4-amino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny, 3-metylo-4-metyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny i 4-acetyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny zatapia się w runkach szklanych z kawałkami drutu żelaznego lub miedzianego i ogrzewa w temperaturze 246°C w ciągu 20 godzin. Nie stwierdza się żadnych zmian w badanych związkach ani objawów korozji metalu.

Wszystkie związki wytwarzane sposobem według wynalazku nadają się do modyfikowania polimerów, do obniżania temperatury lub ciśnienia przy formowaniu tworzyw sztucznych lub jako plastyfikatory. W celu wykazania przydatności związków o wzorze 1 do modyfikowania poliakrylanu metylu sporządza się następujące mieszaniny:

(a) mieszanina 0,5 g polimetakrylanu metylu z 0,1 g 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny,

(b) mieszanina 0,5 g polimetakrylanu metylu z 0,1 g 4-acetyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny,

(c) mieszanina 0,5 g polimetakrylanu metylu z 0,1 g 3-metylo-4-metyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny,

(d) mieszanina 0,5 g polimetakrylanu metylu z 0,1 g 4-benzyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolidyny,

(e) 0,5 g polimetakrylanu metylu bez dodatków.

Z każdej z tych mieszanin formuje się folie przez prasowanie w temperaturze 150°C, pod ciśnieniem 351,5 atm. przez okres 10 sekund.

(a) Folia otrzymana z mieszaniki (a) ma 0,23 mm grubości i 50,8 mm średnicy,

(b) Folia otrzymana z mieszaniki (b) ma 0,28 mm grubości i 47,7 mm średnicy,

(c) Folia otrzymana z mieszaniki (c) ma 0,29 mm grubości i 44,3 mm średnicy,

(d) Folia otrzymana z mieszaniki (d) ma 0,19 mm grubości i 53 mm średnicy,

(e) Folia otrzymana z polimetakrylanu metylu bez dodatków (e) ma 0,47 mm grubości i 35 mm średnicy, a jej krawędzie są częściowo postrzępione.

Sposób według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. 4-[1-amino-2,2,2-trójfluoro-1-(trójfluorometylo)-etyloamino]-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolina. Przebieg procesu przedstawia schemat 6.

20 ml sześciofluoroizopropylidenoinminy (około 30,8 g 0,187 mola) powoli przedestylowuje się w temperaturze -10°C do zawiesiny 3,06 g (0,0625 mola) sproszkowanego cyjanku sodowego w 50 ml sulfotlenku metylu i miesza. Rozpoczyna się egzotermiczna reakcja, przy czym prędkość dodawania iminy reguluje się tak, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie wzrosła powyżej 65°C . Po zakończeniu dodawania iminy, co trwa około 20 minut, mieszanina reakcyjna staje się jednolitą. Mieszaninę tę ochładza się do temperatury 20°C i wlewa do 500 ml wody zawierającej 100 ml 10% kwasu solnego. Powstała warstwa olejowa odziera się przez dekantację, dodaje 500 ml świeżej wody i energicznie wytrząsa, przy czym oleisty produkt ulega zestaleniu. Otrzymane ciało stałe umieszcza się na sączku i odciska do sucha, po czym suszy w eksykatorze próżniowym nad pięcioletnikiem fosforu. Otrzymuje się 24,1 g (74% wydajności teoretycznej) 4-[1-amino-2,2,2-trójfluoro-1-(trójfluorometylo)-etyloamino]-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolinę w postaci hydrofobowego ciała stałego o barwie białej i o temperaturze topnienia $45-46^{\circ}\text{C}$. Próbkę analityczną przekształca się w pentanu. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego fluoru (F^{19}) w CDCl_3 wykazuje dwa septety ($J = 5,0 \text{ Hz}$) o centralnych liniach położonych przy 72,8 oraz 77,9 ppm i singlet przy 79,8 ppm, wszystkie o jednakowej powierzchni, z trójklorofluorometanem jako wzorcem wewnętrznym. Protonowe widmo m.r.j. w CDCl_3 wykazuje dwa bardzo szerokie singlety przy 5,55 oraz 3,57 ppm (każdy o powierzchni 1) i szeroki singlet przy 3,08 ppm (o powierzchni 2), z czterometylosilanem jako wzorcem wewnętrznym. Widmo w podczerwieni wykazuje pasmo przy 5,97 mikrona.

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{F}_{18}\text{N}_4$: %C = 23,00; %H = 0,77; %F = 65,49; oznaczono: %C = 23,21; %H = 0,91; %F = 65,23.

W celu otrzymania 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny proces prowadzi się według schematu 7.

47,1 g 4-[1-amino-2,2,2-trójfluoro-1-(trójfluorometylo)-etyloamino]-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolinę, rozpuszcza się w 100 ml stężonego kwasu siarkowego, mieszając podgrzewa powoli do temperatury 150°C i utrzymuje w tej tempera-

turze w ciągu 10 minut. Podczas podgrzewania roztwór pienia się. Następnie roztwór ochładza się do temperatury 20°C i wylewa na 1 litr rozdrobnionego lodu. Po stopieniu lodu odsąca się stały produkt o barwie białej i przemywa wodą. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny wody i alkoholu (1:2) otrzymuje się 31,5 g (98% wydajności) 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w postaci długich bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 158–159°C.

Przykład II. 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna.

2,5 g (0,15 mola) sześciofluoroizopropylidenoiminy przedestylowuje się powoli do zawiesiny 10 g (0,2 mola) cyjanku sodowego w 50 ml acetonitrylu, którą miesza się bez przerwy. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się tak, aby temperaturę utrzymać poniżej 35°C. Po zakończeniu dodawania mieszaninę kontynuuje się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej i następnie dodaje 50 ml wody. Wartość pH roztworu nastawia się na 7 przez dodanie małej ilości kwasu solnego. Następnie warstwę organiczną oddziela się, dwukrotnie przemywa wodą i osusza bezwodnym siarczanem magnezowym. Składniki ciekłe usuwa się przez oddestylowanie pod ciśnieniem atmosferycznym, a stałą pozostałość dwukrotnie przekrystalizowuje z benzenu, stosując przy tym węgiel odbarwiający.

Otrzymuje się 4,1 g (15% wydajności teoretycznej) 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 159–160°C. Protonowe widmo m.r.j. w sulfotlenku metylu zawiera szeroki singlet przy +7,2 ppm (o powierzchni 2) i ostry singlet przy +6,06 ppm (o powierzchni 1). Widmo m.r.j. F^{19} w acetonie zawiera dwa septety ($J = 4,7$ Hz) przy 71,5 i 76,5 ppm, z trójchlorofluorometanem użytym jako wzorzec wewnętrzny. Widmo w podczerwieni zawiera pasma przy 2,85; 2,9; 2,96; 3,04; 3,10; 3,16; 5,9 i 6,2 μ . Bardzo mocne pasmo przy 5,9 μ wskazuje na to, że w największej ilości zawarty jest tautomer 4-iminowy.

Analiza. Wyliczono dla $C_7H_2F_{12}N_2$: %C = 23,55; %H = 0,85; %F = 63,85; %N = 11,77. Oznaczono: %C = 23,77; %H = 1,35; %F = 64,05; %N = 12,05.

Zdolność tego związku do odprężania mięśni wykazano przez spowodowanie zaniku odruchu kiefunkowego u myszy [Domino E. F. i współpr. J. Pharmacol., Exptl. Therap., 105, 486–497, (1952)] oraz przez zniesienie sztywnienia mięśni u kotów po usunięciu mózgu [Goodman L., Bull. New England Med. Center, 5, 97–100 (1943)]. Związek ten jest 10–60 razy czynniejszy niż chlorodwazoepoksyd, środek szeroko stosowany w leczeniu zaburzeń układu mięśniowego szkieletu. Ponadto, w teście relaksacyjnym u myszy jego stosunek terapeutyczny wynosi 12, podczas gdy stosunek terapeutyczny chlorodwazoepoksydu wynosi 6,5.

Przykład III. 4-imino-2,5-bis-(dwufluorometylo)-2,5-bis-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Reakcję prowadzi się według schematu 8. Roztwór 24,1 g (0,163 mola) pięćofluoroizopropylidenoiminy (otrzymanej w sposób opisany niżej) w 50 ml dwumetyloformamidu oziębia się do temperatury 0°C i porcjami, przez okres 30 minut, dodaje 4,9 g (0,1 mola)

sproszkowanego cyjanku sodowego, utrzymując mieszaninę w temperaturze poniżej 5°C. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 25°C i wylewa do 200 ml 10% kwasu solnego. Wydzieloną warstwę oleistą, tj. surową 4-[1-amino-2,2-dwufluoro-1-(trójfluorometylo)-etyloamino]-2,5-bis-(dwufluorometylo)-3-imidazolinę, przemywa się 200 ml wody i następnie rozpuszcza w 25 ml 20% dymiącego kwasu siarkowego. Roztwór w kwasie siarkowym podgrzewa się do temperatury 150°C, ochładza i wylewa na 25 g lodu. Stały produkt gromadzi się na filtrze i przemywa wodą. Po przesublimowaniu w temperaturze 100°C (10 mm) otrzymuje się 2,9 g krystalicznego proszku o barwie białej i o temperaturze topnienia 118–119,5°C (w zatopionej kapsułce).

Przesącz rozcieńcza się dodatkowo 200 ml wody i słabo alkalizuje 50% roztworem wodorotlenku potasowego. Wytrącony osad odsąca się, przemywa wodą, osusza w powietrzu i poddaje sublimacji w temperaturze 100°C (10 mm/Hg). Otrzymuje się 5,79 g 4-imino-2,5-bis-(dwufluorometylo)-2,5-bis-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w postaci krystalicznego proszku o barwie białej i o temperaturze topnienia 142–144°C (w zatopionej kapsułce). Widmo m.r.j. F^{19} tego produktu w acetonie wykazuje, że jest on mieszaniną dwóch izomerów z przewagą jednego z nich.

W obszarze CF_3 znajduje się złożony multiplet przy +72,8 ppm (3F) i złożone multiplety o stosunku powierzchni około 1:2 przy 77,1:77,7 ppm (oba 3F); w obszarze CF_2H znajdują się dwa dublety ($J = 54$ Hz) rozszczepiające się dalej na multiplety złożone w centralnych liniach przy +127,0: +131,1 ppm. Protonowe widmo m.r.j. wykazuje dwa triplety ($J = 54$ Hz) z centralnymi liniami przy τ 3,56 i τ 3,98 (oba 1H), szerokim pasmem absorpcji przy τ 5,12 (1H) i bardzo szerokim pasmem przy 3,0 (2H). Widmo w podczerwieni wykazuje pasmo absorpcji przy 5,91 dla $C=N$.

Analiza. Wyliczono dla $C_7H_2F_{10}N_2$: %C = 26,18; %H = 1,57; %F = 59,17; %N = 13,08. Oznaczono: %C = 26,49; %H = 1,45; %F = 59,15; %N = 12,92.

Stosowaną jako substrat pięćofluoroizopropylidenoiminę można otrzymać poddając izocyjanian fenylu reakcji z pięćofluoroacetone w obecności tlenku trójfenylofosforyny, w temperaturze 200°C. Powstała N-fenylopięćofluoroizopropylidenoiminę poddaje się z kolei reakcji najpierw z amoniakiem, a następnie z pięćotlenkiem fosforu, otrzymując pięćofluoroizopropylidenoiminę.

Przykład IV. 3-metylo-4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna i 3-metylo-4-metylo-4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Proces przebiega według schematu 9. Roztwór 10,0 g 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w 20 ml siarczanie metylu ogrzewa się szybko do temperatury wrzenia (około 188°C). W celu rozłożenia nadmiaru siarczanie metylu, do gorącej mieszaniny reakcyjnej wkrapla się 50 ml wody, po czym otrzymany roztwór ochładza się i zobojętnia za pomocą około 135 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Wytrącony biały osad odsąca się, starannie przemywa wodą i suszy w powietrzu. Otrzymuje

się 9,42 g surowej mieszaniny pochodnych metylo-
wych.

Analiza metodą chromatografii gazowej przy uży-
ciu kolumny wypełnionej kształtkami ceramicz-
nymi impregnowanymi smarem „Apiezon L” w tem-
peraturze 95°C wykazuje, że mieszanina składa się
z 73% pochodnej dwumetylowej (drugi składnik
eluowany) : 23% pochodnej monometylowej (pier-
wszy składnik eluowany).

Oba te składniki rozdziela się na drodze krysta-
lizacji frakcjonowanej z pentanu. Postęp rozdzie-
lania kontroluje się chromatograficznie. Przekrysta-
lizowanie prowadzi się aż do uzyskania składników
o czystości powyżej 99%.

Czystą 3-metylo-4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluoro-
metylo)-imidazolidynę otrzymuje się jako składnik
trudniej rozpuszczalny (składnik zawarty początko-
wo w ilości 23%) w postaci bezbarwnych igieł
o temperaturze topnienia 121–122°C (w zatopionej
kapsułce). Widmo w podczerwieni wykazuje pasmo
przy 5,95 μ dla C=N. Widmo m.r.j. F^{19} w acetonie
wykazuje septet ($J = 4,6$ Hz) o środku przy 73,6 ppm
i multiplet przy 75,4 ppm z CCl_3F użytego jako
wzorzec wewnętrzny. Protonowe widmo m.r.j.
w $(CD_3)_2CO$ wykazuje septet ($J_{HF} = 0,85$ Hz) przy
3,12 ppm (o powierzchni 3) i dwa szerokie singlety
absorpcyjne przy 8,1 oraz 5,95 ppm (każdy o po-
wierzchni 1).

Analiza. Wyliczono dla $C_8H_7F_{12}N_3$: %C = 25,89;
%H = 1,36; %F = 61,43; %N = 11,32. Oznaczono:
%C = 25,92; %H = 1,54; %F = 60,73; %N = 11,92.

Czystą 3-metylo-4-metyloimino-2,2,5,5-cztero-(trój-
fluorometylo)-imidazolidynę otrzymano, jako skład-
nik łatwo rozpuszczalny, w postaci krystalicznego
proszku o barwie białej i o temperaturze topnienia
48–49°C. Widmo w podczerwieni wykazuje pasmo
przy 5,92 μ dla C=N. Widmo m.r.j. F^{19} w acetonie
wykazuje dwa septety ($J = 4,6$ Hz) przy 73,6
i 75,4 ppm z CCl_3F użytego jako wzorzec wewnętr-
zny. Protonowe widmo m.r.j. w $(CH_3)_2CO$ wykazuje
singlety przy 3,33 i 3,02 ppm (każdy o powierzchni
3) i szeroki singlet absorpcyjny przy 6,25 ppm
(o powierzchni 1) z $(CH_3)_4Si$ użytego jako wzorzec
wewnętrzny.

Analiza. Wyliczono dla $C_9H_7F_{12}N_3$: %C = 28,06;
%H = 1,83; %F = 59,20; %N = 10,91. Oznaczono:
%C = 28,30; %H = 1,89; %F = 58,51; %N = 10,65.

Przykład V. 3-etylo-4-imino-2,2,5,5-cztero-
-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Reakcja przebie-
ga według schematu 10. Mieszaninę złożoną z 5,0 g
4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imida-
zolidyny i 10 ml siarczanu metylu ogrzewa się
w stanie wrzenia (około 200°C) w ciągu 5 minut,
po czym do gorącej mieszaniny reakcyjnej ostroż-
nie dodaje wody, w celu rozłożenia nadmiaru siar-
czanu metylu, następnie dodaje się 10 g węgla ak-
tywowanego i mieszaninę reakcyjną filtruje. Prze-
sącza zubożoną się 10% wodnym roztworem wodo-
rotlenku sodowego, wytrącony osad odsącza i prze-
krystalizowuje z pentanu. Otrzymuje się 2,48 g
3-etylo-4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluoromety-
lo)-imidazolidyny w postaci bezbarwnych igieł
o temperaturze topnienia 113–114°C (w zatopionej
kapsułce). Widmo w podczerwieni zawiera pasmo
przy 5,96 μ . Widmo m.r.j. F^{19} w acetonie wykazuje

dwa septety ($J = 4,6$ Hz) o centralnych liniach przy
73,7 oraz 75,4 ppm z CCl_3F użytego jako wzorzec
wewnętrzny. Protonowe widmo m.r.j. wykazuje
dwie szerokie absorpcje przy 6,30 i 7,75 ppm (każda
o powierzchni 1), kwartet ($J = 7$ Hz), którego cen-
trum znajduje się przy 3,54 ppm (o powierzchni 2)
i triplet ($J = 7$ Hz) z centrum przy 1,15 ppm (o po-
wierzchni 3) z $(CH_3)_4Si$ użytego jako wzorzec wew-
nętrzny.

Analiza. Wyliczono dla $C_{10}H_7F_{12}N_3$: %C = 28,06;
%H = 1,83; %F = 59,20; %N = 10,91. Oznaczono:
%C = 28,40; %H = 2,16; %F = 58,96; %N = 11,16.

Przykład VI. 4-dwumetyloamino-2,2,5,5-cztero-
-(trójfluorometylo)-3-imidazolidyna. Reakcja prze-
biega według schematu 11.

10,0 g 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-
imidazolidyny oraz 30 ml siarczanu metylu (nad-
miar) utrzymuje się w ciągu 8 godzin w tempera-
turze 200°C w autoklawie o objętości 80 ml, wyło-
żonym odpornym na korozję stopem. Następnie
chłodzi się autoklaw do temperatury 0°C i otwiera.
Nadmiar siarczanu metylu rozkłada się wkraplając
przez okres 0,5 godziny 10 ml wody do ciemnej
mieszaniny poreakcyjnej w temperaturze wrzenia,
pod chłodnicą zwrotną, po czym całość ochładza się
i zubożoną rozcieńczonym roztworem wodorotlen-
ku sodowego. Po przeprowadzeniu ekstrakcji eterem,
przemyciu wyciągu wodą, osuszeniu siarcza-
nem magnezowym i odparowaniu eteru otrzymuje
się ciało półstałe o barwie białej. Produkt ten roz-
puszcza się w gorącej mieszaninie eteru i pentanu,
oziebia i filtruje. Przesącza poddaje się preparatyw-
nej analizie gazowo-chromatograficznej, przy czym
stosując wymrażanie ciekłym azotem z odłotowych
gazów wyodrębnia się dwa główne składniki.
Składnikiem najpierw ulegającym eluowaniu na
kolumnie silikonowej jest 3-metylo-4-metyloimino-
-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna
(około 1 g). Składnikiem ulegającym wymyciu
drugiej kolejności (0,8 g, temperatura topnienia
30–33°C) jest 4-dwumetyloamino-2,2,5,5-cztero-(trój-
fluorometylo)-3-imidazolina, co wynika z protono-
wego widma m.r.j.: ostra absorpcja $(CH_3)_2N$ przy
3,19 ppm i NH przy 6,05 ppm, widma m.r.j. F^{19} ,
dwa septety ($J = 4$ Hz) przy +69,4 i 7,78 ppm
z CCl_3F jako wzorca wewnętrznego przy 56,4 Mc,
oraz widma w podczerwieni: zespołu C=N
w pierścieniu przy 6,12 μ i ostrej linii NH przy
2,88 μ .

Analiza. Wyliczono dla $C_9H_7N_3F_{12}$ (385,17): %C =
28,06; %H = 1,83; %F = 59,20; %N = 10,91. Ozna-
czono: %C = 28,51; %H = 2,28; %F = 59,33; %N =
10,85.

Przykład VII. 3-etylo-4-etyloamino-2,2,5,5-
cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna oraz 4-ety-
loamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-im-
idazolina.

Roztwór 20,0 g 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluoro-
metylo)-imidazolidyny w 50 ml siarczanu etylu
ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 75 mi-
nut, po czym do gorącej mieszaniny reakcyjnej do-
daje się ostrożnie 20 ml wody w celu rozłożenia
nadmiaru siarczanu metylu. Mieszaninę reakcyjną
o barwie czarnej rozcieńcza się 300 ml wody i zobo-

jętnia 6 n wodorotlenkiem sodowym. Fazę organiczną oddziela się na drodze destylacji z parą wodną (całkowita objętość destylatu 100 ml), po czym destylat poddaje się ekstrakcji eterem. Z wyciągu otrzymuje się 23,8 g mieszaniny substancji stałej i oleistej. Całą tę pozostałość ponownie traktuje się pod chłodnicą zwrotną 40 ml siarczanu etylu i postępując jak wyżej, otrzymuje 21,5 g substancji oleistej. Gazowa analiza chromatograficzna wykazuje, że olej ten zawiera 56% składnika o czasie retencji 10,9 minuty, 33% składnika o czasie retencji 12,6 minuty, 7% 3-etylo-4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny oraz 2% nieprzereagowanych substratów.

Czyste próbki obu głównych składników otrzymuje się metodą preparatywnej chromatografii gazowej. Związek ulegający wymyciu w pierwszej kolejności jest 3-etylo-4-etylo-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyną, wyodrębnioną jako olej o n_D^{25} 1,3624. Po przedestylowaniu z aparatu o krótkiej strefie oparów otrzymuje się próbkę analityczną. Protonowe widmo m.r.j.: przy τ 6,7 multiplet (o powierzchni 5) składający się z dwu kwartetów i nałożonego pików oraz przy τ 9,0 (powierzchnia 6) dwa zachodzące na siebie triplety o środkach przy 9,01 ppm ($J = 7,5$ Hz) i 9,03 ppm ($J = 6,0$ Hz). WCDV₁ dodatek kwasu trójfluorooctowego i deuteru (dwie fazy) przekształca pik przy 6,7 w wyraźny kwartet (o powierzchni 4), a pik przy 9,0 w triplet (o powierzchni 6). Widmo masowe wykazuje pik macierzysty przy 413 m/e.

Analiza. Wyliczono dla $C_{11}H_{11}F_{12}N_3$: %C = 32,0; %H = 2,7; %F = 55,2; %N = 10,2. Oznaczono: %C = 32,0; %H = 2,8; %F = 55,7; %N = 10,3.

Związkiem eluowanym w drugiej kolejności jest 4-etyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolina wyodrębniona jako olej o n_D^{25} 1,3541. Próbkę analityczną otrzymuje się na drodze destylacji z aparatu o krótkiej strefie oparów. Protonowe widmo m.r.j. przy τ 5,12 zawiera szeroki triplet (powierzchnia 1); przy τ 6,6 multiplet, który wydaje się składać z kwartetu rozszczepionego na dublety z zachodzącego nań tripletu (powierzchnia 3); przy τ 8,98 ($J = 7,2$ Hz) triplet (o powierzchni 3). W CDCl₃ dodatek kwasu trójfluorooctowego i tlenu deuteru powoduje uproszczenie widma do kwartetu (o powierzchni 2) przy τ 6,6 i tripletu (o powierzchni 3) przy τ 8,9 oraz ostrego pików wymiany chemicznej DCH. Widmo masowe wykazuje pik macierzysty przy 385 m/e oraz pik podstawowy przy 316 m/e (odpowiadający $-CF_3^+$).

Analiza. Wykonano dla $C_9H_9F_{12}N_3$: %C = 28,1; %H = 1,8; %F = 59,2; %N = 10,9. Oznaczono: %C = 28,0; %H = 2,2; %F = 58,7; %N = 11,2.

Przykład VIII. 3-etylo-4-metyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Roztwór 5,0 g 3-etylo-4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w 5 ml siarczanu metylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 minut i gorącą mieszaninę reakcyjną traktuje 1 ml wody w celu rozłożenia nadmiaru siarczanu metylu. Po dodaniu 15 ml wody, mieszaninę reakcyjną zobojętnia się 6 n wodorotlenkiem sodowym. Fazę organiczną oddziela się przez ekstrakcję eterem (3×10 ml) i odparowanie rozpuszczalnika. Otrzy-

many żółty olej (5,3 g) rozdziela się metodą preparatywnej chromatografii gazowej na dwa główne składniki.

Podstawowym składnikiem (76%) jest 3-etylo-4-metyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna wyodrębniona jako olej. Protonowe widmo m.r.j. zawiera przy τ 6,6–6,9 multiplet (o powierzchni 6), który wydaje się składać z kwartetu przy τ 6,68 ($J = 7$ Hz), ostrego singletu przy τ 6,88 i szerokiego sygnału NH przy τ 6,62 oraz przy τ 9,03 ($J = 7$ Hz) zawiera triplet (o powierzchni 3). Widmo masowe zawiera pik macierzysty przy 399 m/e oraz pik podstawowy przy 302 m/e (odpowiadające $-CF_3$ i C_2^+). Widmo w podczerwieni: NH przy 3520 cm^{-1} i C = N przy 1710 cm^{-1} .

Analiza. Wyliczono dla $C_{10}H_9F_{12}N_3$: %C = 30,1; %H = 2,3; %F = 57,1; %N = 10,5. Oznaczono: %C = 30,8 i 30,7; %H = 2,5 i 2,6; %F = 57,0 i 57,1; %N = 10,8 i 10,2.

Drugi z kolei składnik (15%) jest identyczny z 4-dwumetyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazoliną.

Przykład IX. 4-etyloimino-3-metylo-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Roztwór 5,0 g 3-metylo-4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w 12,5 ml siarczanu etylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Gorącą jeszcze mieszaninę reakcyjną o barwie czarnej traktuje się ostrożnie 5 ml wody w celu rozłożenia nadmiaru siarczanu etylu, rozcieńcza dodatkową porcją 30 ml wody i zobojętnia 6 n wodorotlenkiem sodowym. Po dodaniu kropli silikonowego środka przeciw pienieniu mieszaninę reakcyjną destyluje się do chwili odebrania 20 ml destylatu. Fazę organiczną (4,2 ml) oddziela się na drodze ekstrakcji eterem (20 ml i 2×10 ml) i po osuszeniu wyciągu eterowego siarczanem magnezowym oraz po odpędzeniu eteru otrzymuje się 5,5 g oleju.

Surowy produkt poddano preparatywnej chromatografii gazowej (bursztynian butandiolu w 75°C) otrzymując olej identyczny z 4-etyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazoliną oraz 1,81 g oleju o n_D 1,3615, który stanowi 4-etyloimino-3-metylo-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidynę. Związek ten ma widmo absorpcyjne w podczerwieni bardzo podobne do widma swojego izomeru 3-etylo-4-metyloiminowego. Natomiast ich widma masowe bardzo różnią się od widma izomeru 4-etyloimino-3-metylowego zawierającego pik macierzysty przy 399 m/e i pik dodatkowy przy 384 m/e (odpowiadający $-CH_3^+$).

Analiza. Wykazano dla $C_{10}H_9F_{12}N_3$: %C = 30,1; %H = 2,3; %F = 57,1; %N = 10,5. Oznaczono: %C = 30,5 i 30,8; %H = 2,5 i 2,6; %F = 57,0; %N = 10,3.

Przykład X. 4-benzylamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolina. Proces przebiega według schematu 12. Do 1 g 54% wodorotlenku sodowego w oleju mineralnym (0,02 mola) zmieszanego z 50 ml 1,2-dwumetoksytanu dodaje się w temperaturze poniżej 10°C 7 g (0,02 mola) 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny rozpuszczonej w 10 ml 1,2-dwumetoksytanu. Zawiesinę ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, oziębia i w temperaturze poniżej 10°C dodaje 4,0 g (0,023 mola) bromku benzylu. Na-

stopniowo ogrzewa się mieszaninę reakcyjną pod chłodnicą zwrotną w ciągu 22 godzin (wytrąca się żółty osad), oziębia i filtruje w celu usunięcia bromku sodowego.

Na drodze destylacji przesącza przez kolumnę z taśmą spiralną otrzymuje się 6,3 g (70% wydajności) 4-benzyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazoliny jako ciecz bezbarwną o temperaturze wrzenia 120°C (10 mm Hg). Protonowe widmo m.r.j. wykazuje sygnał NH przy τ 2,35 i τ 3,85, aromatycznego H przy τ 2,68 oraz dublet ($J = 6$) dla $-\text{CH}_2-$ — rozszczepiony przez NH. Widmo m.r.j. F^{19} wykazuje parę septetów ($J = 5$) przy 72,7 i 78,1 ppm z CFCl_3 . Widmo masowe wykazuje singlet jonu macierzystego przy 447 m/e stanowiący 42% pików podstawowego przy 91 m/e ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5^+$).

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{F}_{12}$: %C = 37,60; %H = 2,03; %F = 51,10; %N = 9,40. Oznaczono: %C = 37,59; %H = 2,13; %F = 50,87; %N = 9,42.

Przykład XI. 4-alliloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolina. Związek ten o temperaturze wrzenia 87°C (25 mm Hg) otrzymuje się według metody podobnej do przykładu X z tym, że zamiast bromku benzyłu stosuje się 3,0 g 3-bromopropenu. Protonowe widmo m.r.j. wykazuje złożoną absorpcję przy τ 3,7—5,1 dla $-\text{CH}=\text{CH}_2$ i jednej grupy NH; trójpikowy sygnał absorpcyjny przy τ 5,9 dla grupy CH_2 , rozszczepiony pod wpływem grup NH i $-\text{CH}=\text{}$, oraz sygnał NH przy τ 6,4. Widmo m.r.j. F^{19} wykazuje parę septetów przy 72,8 i 78,0 ppm z CFCl_3 . Widmo masowe wykazuje jon macierzysty (43%) przy 397 m/e oraz pik podstawowy przy 41 m/e ($\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2^+$).

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{F}_{12}$: %C = 30,24; %H = 1,78; %F = 57,40; %N = 10,58. Oznaczono: %C = 30,19; %H = 2,16; %F = 56,87; %N = 10,42.

Przykład XII. 4-metyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolina. Związek ten, obok innych produktów alkilacji, wyodrębnia się z wydajnością 40% postępując według metody opisanej w przykładzie X, z tym, że bromek benzyłu zastępuje się 3,5 g jodku metylu.

4-metyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolinę otrzymuje się również na drodze redukcji 4-izocyjaniano-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazoliny. Do 0,70 g (0,0184 mola) wodoru litowo-glinowego w 100 ml eteru wkrapla się w temperaturze poniżej 10°C, 6,15 g (0,0159 mola) izocyjanianu rozpuszczonego w 20 ml eteru. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 25°C w ciągu 24 godzin, po czym w temperaturze poniżej 10°C rozkłada się za pomocą 200 ml 5% kwasu chlorowodorowego. Powstałe warstwy rozdziela się, warstwę wodną poddaje ekstrakcji eterem i następnie połączone wyciągi eterowe przemywa się wodą i osusza nad siarczanem magnezowym. Po usunięciu eteru na drodze destylacji pozostałość destyluje się pod obniżonym ciśnieniem otrzymując 2,3 g (wydajność 38%) 4-metyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazoliny jako bezbarwną ciecz o temperaturze wrzenia 75°C (10 mm Hg). Protonowe widmo m.r.j. wykazuje dublet ($J = 5,0$) przy τ 6,90 dla CH_3 rozszczepiony pod wpływem

grupy NH, oraz singlety przy τ 5,05 i τ 6,50 odpowiadające NH. Widmo masowe wykazuje pik podstawowy przy 302 m/e (odpowiada $-\text{CF}_3$) i jest zgodne ze strukturą.

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_{12}\text{N}_3$: %C = 25,89; %H = 1,36; %F = 61,43; %N = 11,32. Oznaczono: %C = 25,88; %H = 1,51; %F = 60,89; %N = 11,16.

Przykład XIII. 4-dwumetyloaminoetyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolina. Sól sodową 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazoliny otrzymuje się w sposób opisany w przykładzie X. Następnie, w temperaturze poniżej 10°C dodaje się stopniowo dalszą porcję (1 g) 54% wodoru sodowego w oleju mineralnym i 4,85 g bromowodoru bromku β -dwumetyloaminoetylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, filtruje i przesącza destyluje. Otrzymuje się 5,0 g (wydajność 58%) 4-dwumetyloaminoetyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazoliny jako bezbarwną ciecz o temperaturze wrzenia 80—85°C (7 mm Hg), która w czasie krzepnie tworząc białe ciało stałe o temperaturze topnienia 47—53°C. Próbką oczyszczoną przez chlorowodorek ma temperaturę topnienia 58—61°C. Protonowe widmo m.r.j. wolnej zasady wykazuje pasma NH przy τ 3,4 i τ 3,9, triplety przy τ 6,5 ($J = 6$, ulega dalszemu rozszczepieniu) i przy τ 7,46 odpowiadające grupie $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, oraz singlet przy τ 7,78 odpowiadający grupie $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Widmo m.r.j. F^{19} wykazuje parę septetów przy 75,5 i 78,6 ppm ($J = 5$) z CFCl_3 . Widmo masowe wykazuje pik macierzysty przy 428 m/e oraz pik podstawowy przy 58 m/e (CH_3) — NCH_2^+ .

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{F}_{12}$: %C = 30,85; %H = 2,83; %F = 53,24; %N = 13,08. Oznaczono: %C = 30,37; %H = 2,63; %F = 53,40; %N = 13,94.

Przykład XIV. 4-hydroksymetyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolina. Proces prowadzi się według schematu 13. Mieszaninę 10 g 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny i 50 ml 37% wodnego roztworu formaldehydu podgrzewa się do wrzenia. Powstały przezroczysty roztwór oziębia się do temperatury 0°C, rozcieńcza 200 ml zimnej wody i silnie alkalizuje za pomocą 100 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego. Wytrącony biały osad odsąca się i następnie przekrystalizowuje z mieszaniny 10% eteru i 90% pentanu. Otrzymuje się 6,1 g 4-hydroksymetyloamino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazoliny w postaci krystalicznego proszku o białym zabarwieniu i o temperaturze topnienia 90—92°C. Widmo w podczerwieni wykazuje pasmo przy 6,00 μ dla grupy $\text{C}=\text{N}$ i silne pasmo przy 6,44 μ dla grupy NH. Widmo m.r.j. F^{19} w acetonie wykazuje dwa septety ($J = 4,8$) o środkach przy 72,1 i 77,1 ppm z CFCl_3 . Protonowe widmo m.r.j. w $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ wykazuje bardzo szeroki sygnał przy τ 2,3 (NH), singlet przy 3,9 (NH) oraz dublet ($J = 5,4$) przy τ 4,97 dla grupy CH_2OH nałożony na szerszy sygnał odpowiadający 3H.

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_{12}\text{N}_3\text{O}$: %C = 24,82; %H = 1,31; %F = 58,89; %N = 10,86. Oznaczono: %C = 25,37; %H = 1,47; %F = 58,57; %N = 11,25.

Przykład XV. 4-(hydroksymetoksymetyloamino)-2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)- 3- imidazolina. Proces prowadzi się według schematu 14. 10 g 4-imino-2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)-imidazolidyny rozpuszcza się w 50 ml wrzącego 37% wodnego roztworu formaldehydu. Roztwór oziębia się i rozcieńcza 100 ml wody. Wydzielony olej prze-
mywa się kilkakrotnie wodą, do chwili aż ulegnie on zestaleniu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru i pentanu otrzymuje się 8,7 g 4-(hydroksymetoksymetyloamino)-2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)-3-imidazoliny w postaci bezbarwnych kryszta-
łów o temperaturze topnienia 106–108°C. Widmo w podczerwieni wykazuje pasmo przy 6,00 μ dla C=N i silne pasmo przy 6,44 μ dla grupy NH. Widmo m.r.j. F¹⁹ w acetonie wykazuje dwa septety (J=4,8) o środkach przy 72,3 i 77,2 ppm z CFC₃. Protonowe widmo m.r.j. w (CD₃)₂CO wykazuje szeroki sygnał przy τ 2,13 (NH), singlet przy τ 3,72 (NH), triplet (J=7,5) przy τ 4,57 (CH), dublet (J=6) przy τ 4,92 (NCH₂O), oraz dublet (J=6) przy τ 4,92 (OCH₂O).

Analiza. Wyliczono dla C₉H₇F₁₂N₃O₂: %C=25,91; %H=1,69; %F=54,65; %N=10,07. Oznaczono: %C=25,88; %H=1,51; %F=54,56; %N=9,89.

Przykład XVI. 4-(N-pirolidylometyloamino)-2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)- 3- imidazolina. Reakcja przebiega według schematu 15. 10 ml piro-
lidyny dodaje się do gorącego (90°C) roztworu 10 g 4- imino- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)- imida-
zolidyny w 50 ml 37% roztworu formaldehydu w wodzie. Mieszaninę reakcyjną oziębia się, po
czym odsącza się wytrącony osad, prze mywa wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z pentanu otrzy-
muje się 9,6 g 4-(pirolidylometyloamino)-2,2,5,5-
-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazoliny w postaci
bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 127–
128°C. Protonowe widmo m.r.j. w (CD₃)₂CO wyka-
zuje szeroki sygnał przy τ 2,75 (NH), szeroki sin-
glet przy τ 3,90 (NH), singlet przy τ 5,45 (N-CH₂-N),
oraz multiplety przy τ 7,3 (4H) i τ 8,3 (4H). Widmo
m.r.j. F¹⁹ wykazuje 2 septety (J=4,8) o środkach
przy 71,0 i 77,2 ppm z CFC₃.

Analiza. Wyliczono dla C₁₂H₁₂F₁₂N₄: %C=32,74; %H=2,75; %F=51,79; %N=12,73. Oznaczono: %C=32,58; %H=3,02; %F=52,30; %N=12,75.

Przykład XVII. Chlorowodorek 4-(N-pirolidylometyloamino)-2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)-
-3-imidazoliny. Proces prowadzi się według sche-
matu 16. Roztwór 3,0 g 4-(N-pirolidylometyloami-
no)- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)- 3- imidazo-
liny w 50 ml eteru wysycha się suchym gazowym
chlorowodorem. Wytrącony biały osad odsącza się
i prze mywa eterem. Otrzymuje się 3,1 g chlorowo-
dorku jako biały krystaliczny proszek o tempera-
turze topnienia 123–126°C.

Analiza. Wyliczono dla C₁₂H₁₃F₁₂N₄Cl: %C=7,44; oznaczono: %C=7,00.

Przykład XVIII. 4-(N-piperydylometyloami-
no)- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)- 3- imidazo-
lina. Proces przebiega według schematu 17. 10 ml
piperydyny dodaje się do gorącego (90°C) roztworu
10 g 4-imino-2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)-imida-

zolidyny w 50 ml 37% wodnego roztworu formalde-
hydu. Mieszaninę reakcyjną oziębia się i dodaje
100 ml wody. Wydzielona faza olejowa zestala się
po odstawieniu na okres około 12 godzin. Stały
produkt odsącza się, prze mywa wodą i przekrystal-
lizowuje z pentanu. Otrzymuje się 8,99 g 4-(N-pi-
perydylometyloamino)- 2,2,5,5- cztero- (trójfluoro-
metylo)-3-imidazoliny w postaci bezbarwnych gra-
niastosłupów o temperaturze topnienia 87–88°C.
Protonowe widmo m.r.j. w (CD₃)₂CO wykazuje sze-
roki sygnał przy τ 2,83 (NH), szeroki singlet przy
 τ 3,92, dublet (J=6) przy τ 5,57 (N-CH₂-N) oraz
multiplety przy τ 7,4 (4H) i τ 8,55 (6H). Widmo
m.r.j. F¹⁹ wykazuje dwa septety (J=4,8) ze środ-
kami przy 71,8 i 77,1 ppm z CFC₃.

Analiza. Wyliczono dla C₁₃H₁₄F₁₂N₄: %C=34,37; %H=3,11; %F=50,19; %N=12,33. Oznaczono: %C=34,00; %H=3,31; %F=50,01; %N=12,34.

Przykład XIX. 4-(N-morfolinyloamino)-
-2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)- 3- imidazolina.
Reakcja przebiega według schematu 18. 10 ml mor-
foliny dodaje się do roztworu sporządzonego przez
rozpuszczenie 10 g 4-imino-2,2,5,5- cztero- (trójfluoro-
metylo)-imidazolidyny w 50 ml 37% wodnego roz-
tworu formaldehydu. Następnie dodaje się 100 ml
wody i oziębia mieszaninę reakcyjną. Po 20 godzi-
nach ochładzania wydzielony olej ulega zestaleniu.
Stały produkt odsącza się, prze mywa wodą i prze-
krystalizowuje z mieszaniny pentanu z eterem.
Otrzymuje się 3,3 g 4-(N-morfolinyloamino)-
-2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)- 3- imidazoliny
w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze
topnienia 139–140°C. Protonowe widmo m.r.j.
w (CD₃)₂CO wykazuje szeroki sygnał przy τ 2,57
(NH), singlet przy τ 3,80 (NH), dublet (J=6,0) przy
 τ 5,54 (NCH₂N) oraz multiplety przy τ 6,38 (4H)
i τ 7,38 (4H). Widmo m.r.j. F¹⁹ wykazuje dwa sep-
tety (J=4,8) przy 71,0 i 77,1 ppm z CFC₃.

Analiza. Wyliczono dla C₁₂H₁₂F₁₂N₄O: %C=31,59; %H=2,65; %F=49,97; %N=12,28. Oznaczono: %C=31,22; %H=2,74; %F=49,89; %N=12,12.

Przykład XX. 4-dwumetyloaminometyloami-
no- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)- 3- imidazoli-
na. Proces przebiega według schematu 19. 10 g
4- imino- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)- imida-
zolidyny rozpuszcza się w 50 ml wrzącego 37%
wodnego roztworu formaldehydu. Roztwór miesza
się i ochładza do 25°C, po czym w ciągu 10 minut
przedestylowuje się do niego 10 ml dwumetyloami-
ny. Wytrącony osad odsącza się i prze mywa wodą.
Po przekrystalizowaniu z pentanu otrzymuje się
9,3 g 4-dwumetyloaminometyloamino-2,2,5,5- cztero-
-(trójfluorometylo)-3-imidazoliny w postaci bez-
barwnych igieł o temperaturze topnienia 113–114°C.
Protonowe widmo m.r.j. w (CD₃)₂CO wykazuje sze-
roki sygnał absorpcyjny przy τ 2,76 (NH), singlet
przy τ 3,87 (NH), dublet (J=5) przy τ 5,60 (NCH₂N)
oraz singlet przy τ 7,70 (2CH₃). Widmo m.r.j. F¹⁹
wykazuje dwa septety (J=4,8) przy 72,2 i 77,2 ppm
z CFC₃.

Analiza. Wyliczono dla C₁₀H₁₀F₁₂H₄: %C=29,00; %H=2,44; %F=55,04; %N=13,52. Oznaczono: %C=29,04; %H=2,28; %F=54,74; %N=12,94.

Przykład XXI. Chlorowodorek 4-dwumetyloaminometyloamino- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)-3-imidazoliny. Reakcję prowadzi się według schematu 20. Roztwór 2,5 g 4-dwumetyloaminometyloamino- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)- 3-imidazoliny w 50 ml eteru wysyca się suchym gazowym chlorowodorem. Wytrącony osad odsącza się i przemywa eterem. Otrzymuje się 2,4 g chlorowodoru w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 160–165°C.

Analiza. Wyliczono dla $C_{10}H_{11}F_{12}N_4Cl$: %C = 7,87; oznaczono: %C = 7,24.

Przykład XXII. Jodek 4-(N-metylopirolidyniometyloamino)- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)-3-imidazoliny. Proces prowadzi się według schematu 21. Do roztworu 5,0 g 4-(pirolidylometyloamino)- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)- 3- imidazoliny w 25 ml eteru dodaje się 25 ml jodku metylu. Roztwór pozostawia się w spokoju przez 3 godziny w temperaturze 25°C, po czym wytrącony osad odsącza się i przemywa eterem. Stały produkt (5,85 g) rozpuszcza się w acetonie i frakcyjnie wytrąca dodając eter. Pierwszą frakcję, która nie zawiera fluoru odrzuca się. Jako ostatnią frakcję otrzymuje się 3,0 g jodku 4-(N-metylopirolidyniometyloamino)- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)- 3- imidazoliny o temperaturze topnienia 190–193°C. Protonowe widmo m.r.j. w $(CD_3)_2CO$ wykazuje szeroki sygnał przy τ 1,15 (NH), singlet przy τ 3,34 (NH), dublet ($J = 5,5$) przy τ 4,60 (NCH₂N), multiplet przy τ 6,0 (4H), singlet przy τ 6,61 (CH₃) i multiplet przy τ 7,62 (4H). Widmo m.r.j. F^{19} wykazuje dwa septety ($J = 4,7$) przy 70,9 i 76,8 ppm z $CFCl_3$.

Analiza. Wyliczono dla $C_{13}H_{15}F_{12}N_4J$: %C = 26,82; %H = 2,60; %F = 39,16; %J = 21,80; %N = 9,62. Oznaczono: %C = 27,01; %H = 2,87; %F = 38,73; %J = 22,13; %N = 9,25.

Przykład XXIII. 4-(N-pirolidylometyloamino)-2,5- bis- (dwufluorometylo)- 2,5- bis- (trójfluorometylo)-3-imidazolina. Proces prowadzi się według schematu 22. 2,0 g 4-imino-2,5-bis-(dwufluorometylo)-2,5-bis-(trójfluorometylo)-3-imidazoliny rozpuszcza się w 5 ml gorącego 37% wodnego roztworu formaldehydu. Po ochłodzeniu, roztwór miesza się z 2 ml pirolidyny, dodaje 100 ml wody, a wytrącony osad odsącza i przemywa wodą. Po przekrystalizowaniu z pentanu otrzymuje się 1,15 g 4-(N-pirolidylometyloamino)- 2,5- bis- (dwufluorometylo)-2,5-bis-(trójfluorometylo)-3-imidazoliny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 97–99°C. Protonowe widmo m.r.j. w $(CD_3)_2CO$ wykazuje triplet ($J = 54$) przy τ 3,54 (2H), szeroki sygnał przy τ 3,06 (NH), singlet przy τ 3,95, dublet ($J = 4,5$) przy τ 5,54, oraz multiplety przy τ 7,34 (4H) i τ 8,31 (4H). Widmo m.r.j. F^{19} wykazuje multiplety przy 73,9 ppm (3F), 77,8 ppm (3F), 126,2 ppm (2F) i 131,6 ppm (2F).

Analiza. Wyliczono dla $C_{12}H_{14}F_{10}N_4$: %C = 35,65; %H = 3,49; %F = 47,00; %N = 13,86. Oznaczono: %C = 35,76; %H = 3,53; %F = 46,90; %N = 13,53.

Przykład XXIV. 4-acetyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Przebieg procesu przedstawia schemat 23. Roztwór 5,0 g (0,014 mola) 4-imino- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)- imidazolidyny w 25 ml chlorku acetylu ogrzewa się pod

chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się i wlewa do 300 ml zimnej wody w celu rozłożenia nadmiaru chlorku acetylu. Powstały stały produkt odsącza się i suszy w powietrzu. Otrzymuje się 5,32 g (wydajność 95%) surowej 4-acetyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w postaci białego proszku.

Po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkohol-woda otrzymuje się bezbarwne igły o temperaturze topnienia 154–155°C (w zatopionej kapsułce). Widmo w podczerwieni zawiera pasma przy 5,79, 6,00 i 6,01 μ . Widmo m.r.j. F^{19} w acetonie wykazuje dwa septety ($J = 4,6$) o środkach przy 71,7 i 76,5 ppm z $CFCl_3$ użytego jako wzorzec wewnętrzny. Protonowe widmo m.r.j. w $(CD_3)_2CO$ wykazuje ostry singlet przy 2,37 ppm (o powierzchni 3) i dwa szerokie singlety absorpcyjne przy 6,54 i 9,20 ppm (każdy o powierzchni 1) pochodzące z $(CH_3)_4Si$ użytego jako wzorzec wewnętrzny. Widmo absorpcyjne w ultrafiolecie posiada pasmo λ_{max}^{EtOH} 223 m μ / ϵ = 13,500 z garbem przy około 265 m μ , co wskazuje na obecność formy tautomerycznej w roztworze etanolemym.

Analiza. Wyliczono dla $C_6H_5F_{12}N_3O$: %C = 27,08; %H = 1,26; %F = 57,12; %N = 10,53. Oznaczono: %C = 27,52; %H = 1,41; %F = 58,14; %N = 11,30.

Przykład XXV. Sól czterometyloamoniowa 4-acetyloimino- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)-imidazolidyny. Proces prowadzi się według schematu 24. Do zawiesiny 5,0 g 4-acetyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w 25 ml wody wkrapla się 10% wodny roztwór wodorotlenku sodowego aż roztwór stanie się klarowny. Roztwór ten przesącza się i miesza z roztworem 5,0 g chlorku czterometyloamoniowego w 10 ml wody. Po oziębieniu do 0°C wytrąca się krystaliczny osad, który odsącza się i następnie przekrystalizowuje z mieszaniny alkohol-eter. Otrzymuje się 4,1 g soli czterometyloamoniowej w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 225–227°C. Widmo w podczerwieni wykazuje silną absorpcję przy 6,44 μ .

Analiza. Wyliczono dla $C_{13}H_{18}F_{12}N_4O$: %C = 33,06; %H = 3,42; %F = 48,28; %N = 11,86. Oznaczono: %C = 33,43; %H = 3,96; %F = 47,74; %N = 11,55.

Przykład XXVI. 4-chloroacetyloimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Reakcja przebiega według schematu 25. 5,0 g 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny i 25 ml (nadmiar) chlorku chloroacetylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 dni, po czym mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem (w celu ułatwienia przeniesienia stosuje się dodatek pentanu). Wytrącony stały produkt (4 g) odsącza się stosując podciśnienie i przekrystalizowuje z mieszaniny eteru i pentanu. Otrzymuje się 1,87 g 4-chloroacetyloimino- 2,2,5,5- cztero- (trójfluorometylo)-imidazolidyny o temperaturze topnienia 143–144°C. Po odparowaniu ługu macierzystego otrzymuje się dodatkowo 1,98 g produktu. Widmo masowe wykazuje pik macierzysty przy 433 m/e oraz oczekiwaną strukturę. Protonowe widmo m.r.j. wykazuje pasma przy 4,62 ppm ($-CH_2-$); 6,6 ppm ($-NH-$ w pierścieniu) oraz przy 9,6 ppm

(-NHCO) z $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ użytym jako wzorec wewnętrzny. Widmo m.r.j. F^{19} posiada charakterystyczną parę septetów ($J=5$) przy $+72,2$ i $+77,5$ ppm z zewnętrznego wzorca CFCl_3 przy $56,4$ Mc.

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_9\text{H}_4\text{N}_3\text{OF}_{12}\text{Cl}$ (432,60):
 $\%C = 24,88$; $\%H = 0,93$; $\%N = 9,73$; $\%F = 52,6$;
 $\%Cl = 3,20$. Oznaczono: $\%C = 25,03$; $\%H = 1,07$;
 $\%N = 9,48$; $\%F = 53,04$; $\%Cl = 8,75$.

Przykład XXVII. 4-benzozioimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Reakcja przebiega według schematu 26. $1,00$ g 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny, $0,410$ g chlorku benzoilu (1 równoważnik) oraz 15 ml eteru metylowego glikolu dwuetylenowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 dni (większość chlorowodoru ulatnia się w ciągu kilku minut). Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się na lód, rozcieńcza wodą i poddaje ekstrakcji eterem. Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodą i osusza siarczanem magnezowym. Po odpędzeniu eteru otrzymuje się $0,85$ g stałego produktu, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu z wodą daje $0,60$ g 4-benzozioimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w postaci kryształów o zabarwieniu białym i o temperaturze topnienia $157,5$ — 159°C .

Widmo masowe wykazuje pik macierzysty przy 461 m/e i pik podstawowy przy 105 m/e dla $(\text{COC}_6\text{H}_5)^+$. Protonowe widmo m.r.j. jest zgodne z przewidywaną strukturą, zaś widmo m.r.j. F^{19} wykazuje dwa multiplety przy $72,5$ i $77,6$ ppm z zewnętrznego wzorca CFCl_3 przy $56,4$ Mc. Widmo w ultrafiolecie wykazuje λ_{max} 245 ($\epsilon = 12,700$), 263 ($11,100$) m μ .

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{N}_3\text{OF}_{12}$ (461,22):
 $\%C = 36,45$; $\%H = 1,53$; $\%F = 49,50$; $\%N = 9,12$.
Oznaczono: $\%C = 36,67$; $\%H = 1,59$; $\%F = 49,85$;
 $\%N = 9,49$.

Przykład XXVIII. 4-acetyloimino-3-metylo-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Reakcja przebiega według schematu 27. Mieszaninę $2,0$ g ($0,0054$ mola) 4-imino-3-metylo-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny i 5 ml chlorku acetylów ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 godzin, a następnie ochładza i wylewa na lód. Powstałe ciało stałe odsącza się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z mieszaniny wody z alkoholem. Otrzymuje się $1,85$ g (83% wydajności teoretycznej) 4-acetyloimino-3-metylo-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 137 — 139°C . Widmo m.r.j. F^{19} w CD_3ON wykazuje septet ($J=4,2$) przy $73,1$ ppm z CCl_3F użytego jako wzorec wewnętrzny. Protonowe widmo m.r.j. w CD_3ON wykazuje singlet (o powierzchni 3) przy $2,17$ ppm, singlet (NH, o powierzchni 1) przy $2,33$ ppm oraz septet ($J_{\text{HF}}=1$; o powierzchni 3) ze środkiem przy $3,02$ ppm z $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ użytego jako wzorec wewnętrzny. Widmo w ultrafiolecie wykazuje λ_{max} 217 m μ ($\epsilon = 8300$). Widmo w podczerwieni posiada pasma przy $5,75$ μ i $6,00$ μ .

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_{12}\text{N}_3\text{O}$: $\%C = 29,07$;
 $\%H = 1,71$; $\%F = 55,18$; $\%N = 10,17$. Oznaczono:
 $\%C = 29,37$; $\%H = 2,01$; $\%F = 54,92$; $\%N = 10,22$.

Przykład XXIX. 4-(p-chlorobenzozioimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Proces przebiega według schematu 28. Roztwór zawierający $5,0$ g ($0,014$ mola) 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny i $2,5$ g ($0,0143$ mola) chlorku p-chlorobenzoiu w 50 ml eteru metylowego glikolu dwuetylenowego ogrzewa się w atmosferze azotu, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 15 godzin, tj. aż do chwili, kiedy w gazie odlotowym nie można już wykryć chlorowodoru przez zanurzenie nasadki chłodnicy w roztworze azotanu srebra.

Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną wlewa się do 150 ml wody i wytrącony osad odsącza, rozpuszcza w metanolu i ponownie wytrąca wodą. Odsączony produkt rozpuszcza się następnie w 75 ml eteru etylowego i poddaje ekstrakcji 5 ml 5% roztworu kwaśnego węgla sodowego. Warstwę eterową przemywa się wodą, osusza siarczanem magnezowym i ponownie filtruje. Po krystalizacji z mieszaniny eteru z eterem naftowym ($3:1$), odsączeniu i wysuszeniu w suszarce próżniowej w ciągu 12 godzin w temperaturze 60°C , otrzymuje się $2,2$ g 4-(p-chlorobenzozioimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 139 — 140°C .

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{ClF}_{12}\text{N}_3\text{O}$ (495,57):
 $\%C = 33,93$; $\%H = 1,22$; $\%Cl = 7,15$; $\%F = 46,06$;
 $\%N = 8,48$. Oznaczono: $\%C = 34,29$; $\%H = 1,52$;
 $\%Cl = 7,85$; $\%F = 45,33$; $\%N = 8,44$.

Widmo masowe zawiera pik macierzysty przy 495 m/e. Widmo m.r.j. F^{19} w $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ z $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ jako wzorcem wewnętrznym; z CFCl_3 jako wzorcem zewnętrznym zawiera cztery szerokie pasma o jednakowej intensywności o środkach przy $73,3$; $74,5$; $79,1$ i $79,5$ ppm. Protonowe widmo m.r.j. zawiera szerokie pasmo przy $6,8$ ppm [H-N-(1)]. Widmo układu A_2B_2 dla związków aromatycznych ma centrum przy $7,78$ ppm z częścią A_2 o środku przy $7,55$ ppm ($J=8,5$; 2H). Część B_2 o środku przy $8,5$ ppm ($J=8,5$) uległa deformacji pod wpływem (NH), która daje szerokie pasmo od $7,8$ do $10,15$ (3H). Po dodaniu kwasu trójfluorooctowego silne pole (NH) ulega przesunięciu i pojawia się jako ostry singlet przy $6,72$ ppm, natomiast zanika słabe pole (NH) i związki aromatyczne dają typowe widmo układu A_2B_2 z centrum przy $7,78$ ppm ($J=8,5$) (4H). Widmo w ultrafiolecie, w acetonitrylu wykazuje $\lambda_{\text{max}} = 250$ m μ ($\epsilon = 19,330$), zaś w etanolu widmo zawiera dwa pasma przy λ_{max} 253 i 270 m μ .

Przykład XXX. 4-(2,4-dwuchlorobenzozioimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Proces przebiega według schematu 29. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie XXIX z tym, że zamiast chlorku p-chlorobenzoiu stosuje się $3,0$ g ($0,0143$ mola) chlorku 2,4-dwuchlorobenzoiu, a mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 40 godzin. Otrzymuje się $4,5$ g 4-(2,4-dwuchlorobenzozioimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w postaci białych igieł o temperaturze topnienia $153,4$ — $153,8^\circ\text{C}$.

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{F}_{12}\text{N}_3\text{O}$ (530,02):
 $\%C = 31,72$; $\%H = 0,95$; $\%Cl = 13,38$; $\%F = 43,02$;
 $\%N = 7,93$. Oznaczono: $\%C = 32,40$; $\%H = 1,16$;
 $\%Cl = 14,00$.

Widmo masowe wykazuje pik macierzysty przy 529 m/e odpowiadający najczęściej występującemu jonowi Cl^{35} . Widmo m.r.j. F^{19} uzyskane w $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ z $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ jako wzorcem wewnętrznym i CFCl_3 jako wzorcem zewnętrznym zawiera dwa szerokie pasma o jednakowej intensywności i o środkach przy 73,2 i 78,7 ppm. Protonowe widmo m.r.j. zawiera singlet przy 6,56 ppm [NH (1)], multiplet typowy dla układu ABC związków aromatycznych, o środkach przy 7,5 ppm (3H) i szerokie pasmo przy 10,1 ppm (NH), które ulega zmianie pod wpływem kwasu trójfluorooctowego. Widmo absorpcyjne w ultrafiolecie, w acetonitrylu wykazuje $\lambda_{\text{max}} = 216 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 23,400$).

Przykład XXXI. 4-(p-metoksybenzoilimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Reakcja przebiega według schematu 30. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie XXIX z tą różnicą, że zamiast chlorku p-chlorobenzoilu stosuje się 2,5 g (0,0143 mola) chlorku p-metoksybenzoilu, a mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Otrzymuje się 2,5 g 4-(p-metoksybenzoilimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 122,8–124,2°C.

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$ (491,16): %C = 36,76; %H = 1,85; %F = 46,34; %N = 8,56. Oznaczono: %C = 37,05; %H = 1,89; %F = 45,20; %N = 8,80.

Widmo masowe zawiera pik macierzysty przy 491 m/e. Widmo m.r.j. F^{19} , otrzymane podobnie jak w przykładzie XXX, zawiera cztery szerokie sygnały: dwa o jednakowej intensywności o środkach przy 72,1 i 77,3 ppm oraz dwa również o jednakowej intensywności o środkach przy 73,8 i 78,4 ppm. Stosunek zespołu o niskim polu do zespołu o wysokim polu wynosi odpowiednio około 5 : 4. Protonowe widmo m.r.j. zawiera ostry singlet przy 3,9 ppm (CH_3O) i szerokie pasmo o środku przy 6,7 ppm [HN (1)]. Widmo typu A_2B_2 dla związków aromatycznych jest zakłócone wpływem niskiego pola grupy NH, które ujawnia się przy 7,25 do 9,3 ppm (3H) i zawiera część B_2 występującą jako szerokie pasmo o środku przy 8,0 ppm. Część A_2 posiada środek przy 7,04 ppm ($J = 9$) (2H). Po dodaniu kwasu trójfluorooctowego silne pole (NH) ulega przesunięciu i pojawia się jako ostry singlet przy 5,65 ppm, natomiast niskie pole (NH) zanika i związki aromatyczne dają typowe widmo A_2B_2 o środku przy 7,5 ppm ($J = 9$) (4H).

Widmo w ultrafiolecie (w acetonitrylu) wykazuje $\lambda_{\text{max}} = 220 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16,800$) i $\lambda_{\text{max}} = 278 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 17,100$).

Przykład XXXII. 4-(krotonyloimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie XIX z tą różnicą, że chlorek p-chlorobenzoilu zastępuje się 7,0 g (0,0196 mola) 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny i 2,0 g (0,02 mola) chlorku krotonyłu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 63 godzin. Na drodze frakcyjnej krystalizacji stałego produktu (4,8 g) z chloroformu otrzymuje się izomery cis i trans oraz 0,7 g mieszaniny Cis-trans 4-(krotonyloimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorome-

tylo)-imidazolidyny w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 208,8–213,8°C.

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_7\text{F}_{12}\text{N}_3\text{O}$: %C = 31,08; %H = 1,66; %F = 53,64; %N = 9,89. Oznaczono w mieszaninie cis-trans: %C = 30,86; %H = 1,73; %F = 53,13; %N = 9,68.

Widma: w podczerwieni m.r.j. protonowe oraz m.r.j. fluoru są zgodne pomiędzy sobą.

Przykład XXXIII. 4-(heptanoilimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna (oraz tautomery). Postępuje się podobnie jak w przykładzie XXXII, z tym, że zamiast chlorku krotonyłu stosuje się 3,0 g (0,02 mola) chlorku p-heptanoilu. Po przekrystalizowaniu 5,5 g stałego produktu z chloroformu otrzymuje się 1,6 g 4-(heptanoilimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 87,5–88,0°C.

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_{12}\text{N}_3\text{O}$: %C = 35,85; %H = 3,22; %F = 48,82; %N = 8,96. Oznaczono: %C = 35,49; %H = 3,13; %F = 48,06; %N = 8,69.

Widma: w podczerwieni, m.r.j. protonowe oraz m.r.j. fluorowe są zgodne pomiędzy sobą.

Przykład XXXIV. 4-(dwuchloroacetyloimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna (oraz tautomery). Postępuje się w sposób opisany w przykładzie XXXII, lecz zamiast chlorku krotonyłu stosuje się 25 ml chlorku dwuchloroacetylu. Po przekrystalizowaniu 6 g stałego produktu z mieszaniny eter-pentan otrzymuje się 1 g 4-(dwuchloroacetyloimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 100,2–101,2°C (w zatopionej kapsułce).

Analiza: Wyliczono dla $\text{C}_9\text{H}_3\text{F}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (468,06): %C = 23,10; %H = 0,64; %Cl = 15,15; %F = 48,72; %N = 8,98. Oznaczono: %C = 22,95; %H = 0,63; %Cl = 14,91; %F = 47,71; %N = 8,95.

Widmo masowe zawiera pik macierzysty przy 467 m/e, odpowiadający najbardziej częstemu jonowi Cl^{35} . Widma: w podczerwieni, m.r.j. oraz w ultrafiolecie są zgodne pomiędzy sobą i wykazują istnienie tautomerów.

Przykład XXXV. 4-(2,4-dwuchlorofenoksyacetyloimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna (oraz tautomery). Postępuje się podobnie jak w przykładzie XXIX z tą różnicą, że chlorek p-chlorobenzoilu zastępuje się 3,5 g (0,0146 mola) chlorku 2,4-dwuchlorofenoksyacetylu i ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się w ciągu 24 godzin. Otrzymuje się 2,0 g 4-(2,4-dwuchlorofenoksyacetyloimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 197–197,9°C.

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$ (560,051): %C = 32,17; %H = 1,26; %F = 40,72; %N = 7,50. Oznaczono: %C = 32,36; %H = 1,32; %F = 39,69; %N = 7,02.

Widmo masowe zawiera pik macierzysty, odpowiadający jonowi Cl^{35} , przy 559 m/e. Widma w podczerwieni i m.r.j. są zgodne pomiędzy sobą. Widmo w ultrafiolecie wykazuje istnienie tautomerizacji.

Przykład XXXVI. 4-(karboetoksyimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Proces prowadzi się według schematu 31. 5,0 g 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny rozpuszcza się w 20 ml eteru dwumetylowego glikolu etylenowego i roztwór ten dodaje w ciągu 0,5 godziny do 4,0 ml chlorku oksalilu (nadmiar) rozpuszczonego w 20 ml eteru dwumetylowego glikolu etylenowego (żółta barwa). Po zakończeniu dodawania widmo w podczerwieni nie wykazuje obecności pasm w obszarze izocyjanianów. Po 20 minutach mieszania w temperaturze pokojowej, przy 4,41 mikronach pojawia się słabe pasmo wskazujące na tworzenie się 4-izocyjaniano-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny.

Po 30 minutach ogrzewania do wrzenia pod chłodnicą zwrotną żółta barwa mieszaniny reakcyjnej zanika całkowicie, zaś widmo w podczerwieni posiada silne pasmo absorpcyjne przy 4,41 mikronach. Po dalszych 15 minutach ogrzewania pod chłodnicą zwrotną dodaje się 10 ml absolutnego alkoholu etylowego, po czym analiza spektralna w podczerwieni wykazuje brak pasma izocyjanianowego, co dowodzi, że izocyjanian przereagował z etanolem. Po odparowaniu eteru i nadmiaru etanolu pod obniżonym ciśnieniem, otrzymuje się białą półstałą pozostałość, z której po przemyciu pentanem otrzymuje się 4,82 g białego ciała stałego o temperaturze topnienia 70–120°C. Produkt ten, przekrystalizowany z mieszaniny eter-pentan, daje 0,86 g karboetoksyiminy w postaci białego ciała stałego, o temperaturze topnienia 122–124°C. Protonowe widmo m.r.j. wykazuje triplet (CH_3) przy 1,27 ppm ($J=7,0$), kwartet (CH_2) przy 4,23 ppm ($J=7,0$) i pasma (NH) przy 6,48 i 9,22 ppm przy (CH_3)₄Si użytym jako wzorzec wewnętrzny.

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_{12}$ (429,18): %C = 27,99; %H = 1,64; %F = 53,1; %N = 9,80. Oznaczono: %C = 28,25; %H = 1,95; %F = 53,24; %N = 9,87.

4-izocyjaniano-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazoline, powstająca jako związek pośredni w procesie opisanym w przykładzie XXXVI ewentualnie można wyodrębnić przeprowadzając pierwszy etap tego procesu w sposób niżej opisany, według schematu 32. Wymagane jest przy tym środowisko zasadniczo bezwodne. W tym celu kolbę z trzema szyjami, połączoną z kolumną frakcyjną ze zwiniętą taśmą, wyposażoną w mieszkadło magnetyczne, doprowadzenia azotu i wkraplacz, osusza się płomieniem i ochładza. Następnie za pomocą azotu pod ciśnieniem wprowadza się do kolby 15 ml chlorku oksalilu i 75 ml bezwodnego eteru etylowego. Z kolei, w ciągu 30 minut, stosując energiczne mieszanie, dodaje się roztwór 30 g 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyny rozpuszczonej w 100 ml eteru. Po dalszych 20 minutach mieszania eter oddestylowuje się z umiarkowaną szybkością, po czym przedestylowuje pozostałość pod ciśnieniem 75 mm Hg. Produkt 25,7 g 4-izocyjaniano-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolidyny o temperaturze wrzenia 78°C (75 mm Hg), przechowuje się w ampulkach wysuszonych w suszarce (związek ten reaguje z wilgotnym powietrzem). Protonowe widmo m.r.j. zawiera szeroki singlet przy 3,6 ppm. Widmo m.r.j. F^{19} wy-

kazuje parę septetów ($J=5$) przy +73,3 i +78,0 ppm pochodzących od zewnętrznego wzorca CFCl_3 przy 56,4 MHz.

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_8\text{HN}_3\text{OF}_{12}$ (383,12): %C = 25,08; %H = 0,26; %N = 10,96. Oznaczono: %C = 25,58; %H = 0,77; %N = 11,51.

Jeśli powtarza się postępowanie opisane w przykładzie XXXVI, stosując do reakcji z pośrednim związkiem izocyjanianowym inne alkohole zamiast etanolu użytego w tym przykładzie, wówczas otrzymuje się następujące karboalkoksyiminoimidazolidyny: 4-karbocykloheksoksyimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidynę oraz 4-karbobutoksyimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidynę.

Przykład XXXVII. 4-karbometoksyimino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Proces prowadzi się według schematu 33. 25 ml (nadmiar) metanolu miesza się w temperaturze pokojowej z 6,2 g 4-izocyjaniano-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolidyny rozpuszczonej w 100 ml eteru. Po odparowaniu mieszaniny reakcyjnej do sucha otrzymuje się 6,98 g białej stałej pozostałości o temperaturze topnienia 116–120°C, a po przekrystalizowaniu połowy tego produktu z mieszaniny metanol-woda otrzymuje się 2,56 g (wydajność 76%) związku uretanowego o temperaturze topnienia 125–129°C. Produkt ten nie absorbuje w ultrafiolecie powyżej 210 milimikronów. Protonowe widmo m.r.j. wykazuje absorpcję przy τ 6,20 ($-\text{OCH}_3$) i pasma przy τ 3,5 i τ 0,2 (NH). Widmo m.r.j. F^{19} wykazuje dwa septety ($J=5$) przy 72,1 i 75,6 ppm pochodzące od zewnętrznego wzorca CFCl_3 .

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_{12}$ (415,15): %C = 26,04; %H = 1,21; %N = 10,13; %F = 54,92. Oznaczono: %C = 26,30; %H = 1,39; %N = 10,44; %F = 53,65.

Przykład XXXVIII. 4-(2-dwumetyloaminoetoksykarbonyloimino)-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidyna. Proces prowadzi się według schematu 34. 6,2 g 4-izocyjaniano-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-3-imidazolidyny dodaje się w temperaturze pokojowej do 1,44 g dwumetyloaminoetanolu rozpuszczonego w 100 ml eteru. Reakcja ma charakter egzotermiczny, a po kilku minutach tworzy się biały osad. Osad ten odsącza się i przemywa eterem. Wydajność: 4,74 g (62% wydajności teoretycznej). Temperatura topnienia 136–141°C. Protonowe widmo m.r.j. wykazuje pasma (NH) przy τ 1,0 i τ 4,48; sygnały grupy ($-\text{OCH}_2-$) przy τ 5,6 i ($-\text{CH}_2\text{N}$) przy τ 6,6 tworzące widmo typu A_2B_2 ($J=6$) oraz $[-\text{N}(\text{CH}_3)_2]$ przy τ 7,1. Widmo m.r.j. F^{19} wykazuje dwa septety ($J=5$) przy 71,7 i 76,9 ppm odpowiadające CFCl_3 . Widmo w ultrafiolecie wykazuje $\lambda_{\text{max}} = 252 \text{ m}\mu$ ($k = 27,2$ w CH_3CN i 11,7 w etanolu) dowodzące istnienia mieszaniny tautomerów. Chlorowodorek produktu jest rozpuszczalny w wodzie.

Analiza. Wyliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_{12}$ (472,25): %C = 30,52; %H = 2,56; %F = 48,4; %N = 11,87. Oznaczono: %C = 30,92; %H = 2,82; %F = 48,94; %N = 12,14.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-imino-2,2,5,5-cztero-(polifluorometylo)-imidazolidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, X oznacza grupę o wzorze $-C(CF_3)_2NH_2$, atom wodoru, rodnik alkilowy lub benzyłowy, niższy rodnik alkenyłowy, grupę dwumetyloaminoetyłową, hydroksymetyłową, hydroksymetoksymetyłową, N-pirolidylometyłową, N-piperydylometyłową, N-morfolinylometyłową, dwumetyloaminometyłową, cholesterylową, grupę o wzorze $-CO-Q$, w którym Q oznacza rodnik alkilowy, niższy rodnik alkilowy podstawiony chlorowcem, rodnik fenyłowy, rodnik fenyłowy zawierający do 3 atomów chlorowca, rodnik fenyłowy podstawiony niższą grupą alkoksylową lub grupę 2,4-dwuchlorofenoksymetyłową, albo X oznacza grupę o wzorze $-COO-Q'$, w którym Q' oznacza niższy rodnik alkilowy lub grupę o wzorze $-(CH_2)_2-N-(CH_2)_2$, a Z, Z¹, Z² i Z³ są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub fluoru, przy czym podstawniki R i X razem zawierają najwyżej 30 atomów węgla, **znamienny tym**, że polifluoroizopropylidenoiminę o ogólnym wzorze $Z-CF_2-C(NH)-CF_2-Z^1$, w którym Z i Z¹ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z cyjankiem metalu alkalicznego i otrzymany produkt ogrzewa się, korzystnie z kwasem, takim jak kwas siarkowy, w celu odszczepienia grupy polifluorometyloetyloaminowej, po czym na otrzymany związek o wzorze 1, w którym R i X oznaczają atomy wodoru, a Z, Z¹, Z² i Z³ mają wyżej podane znaczenie, lub na sól tego związku z metalem alkalicznym, działa się środkiem alkilującym lub acylującym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że sześćciofluoroizopropylidenoiminę poddaje się reakcji z cyjankiem metalu alkalicznego w temperaturze $-40^\circ C$ do $100^\circ C$, mieszaninę reakcyjną z kwasza 10% kwasem solnym, po czym otrzymany produkt pośredni rozpuszcza w stężonym kwasie siarkowym i ogrzewa w temperaturze $100-150^\circ C$ w ciągu 10 minut i następnie chłodzi i wlewa na lód, otrzymując 4-imino-2,2,5,5-cztero-(trójfluorometylo)-imidazolidynę.

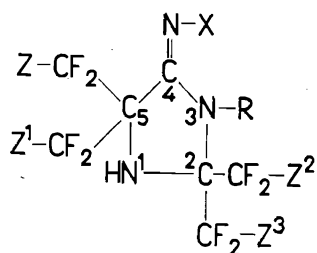
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że 3 mole sześćciofluoroizopropylidenoiminy lub pięćciofluoroizopropylidenoiminy poddaje się reakcji z 1 molem cyjanku metalu alkalicznego, korzystnie cyjanku sodowego lub potasowego.

4. Sposób według zastrz. 1-3, **znamienny tym**, że jako środek alkilujący stosuje się siarczan, sulfonian lub halogenek alkilowy lub benzyłowy, zwłaszcza siarczan metylu, p-toluenosulfonian metylu lub bromek benzyłu.

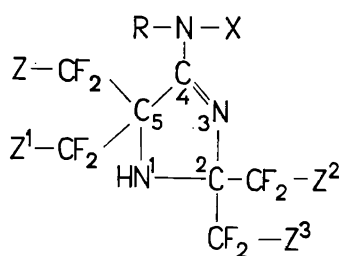
5. Sposób według zastrz. 1-3, **znamienny tym**, że jako środek alkilujący stosuje się aldehyd mrówkowy, ewentualnie w mieszaninie z amoniakiem lub aminą.

6. Sposób według zastrz. 1-3, **znamienny tym**, że jako środek acylujący stosuje się halogenek kwasowy, bezwodnik kwasowy lub keton.

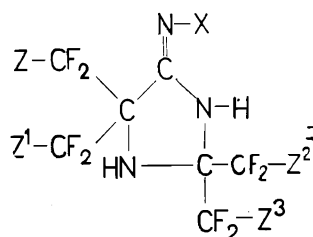
7. Sposób według zastrz. 1-3, **znamienny tym**, że jako środek acylujący stosuje się chlorek oksalilu i otrzymany produkt ewentualnie poddaje reakcji z alkoholem.



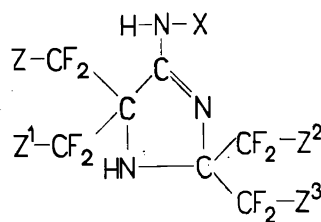
Wzór 1



Wzór 1a

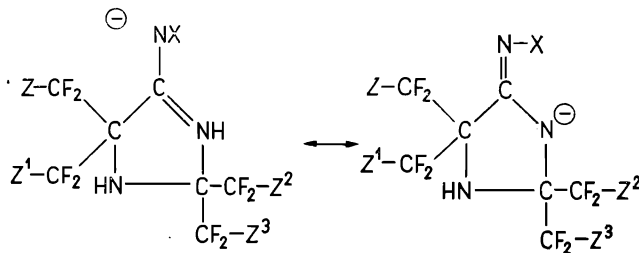


Wzór 2

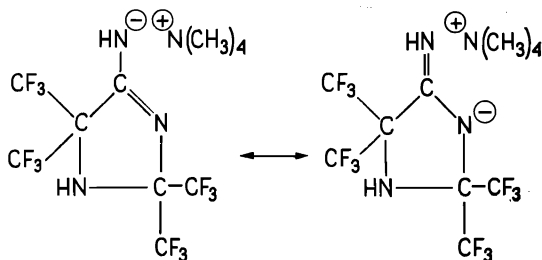


Wzór 2a

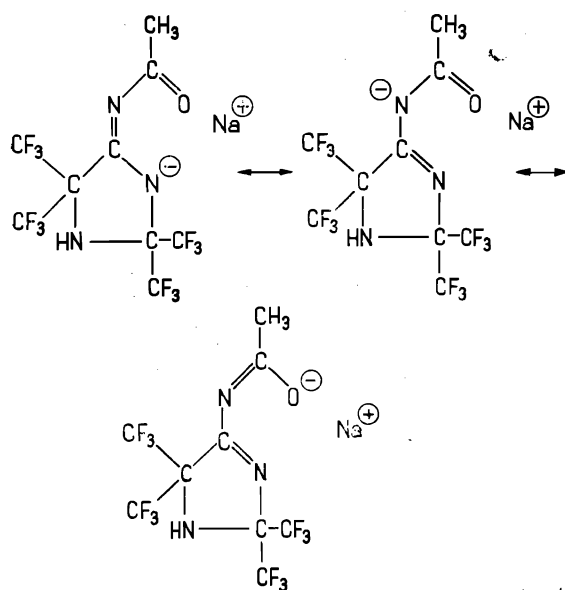
Schemat 1



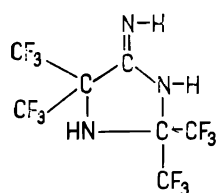
schemat 2



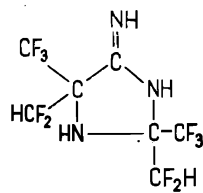
schemat 3



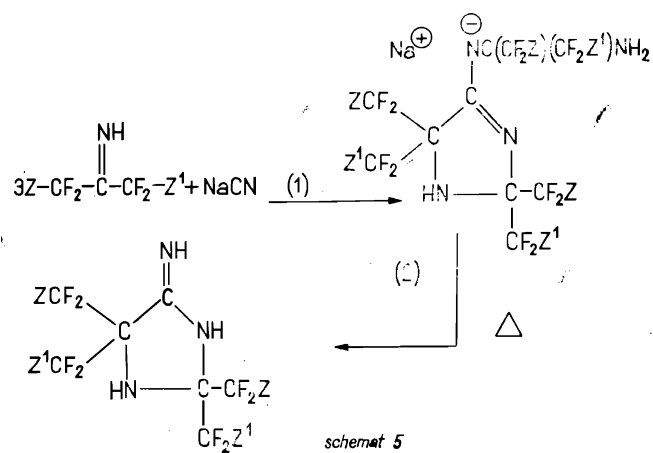
schemat 4



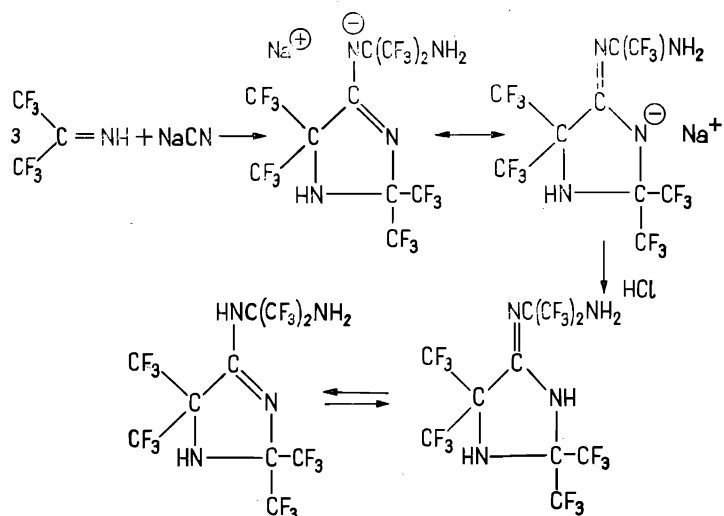
wzór 3



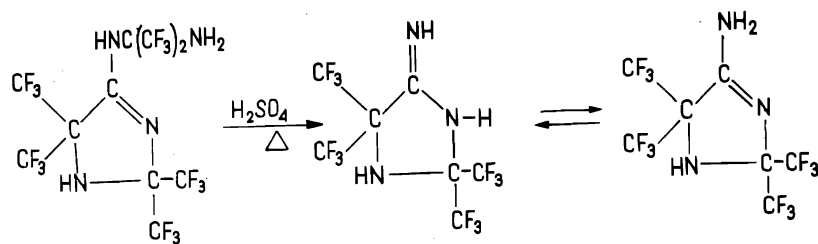
wzór 4



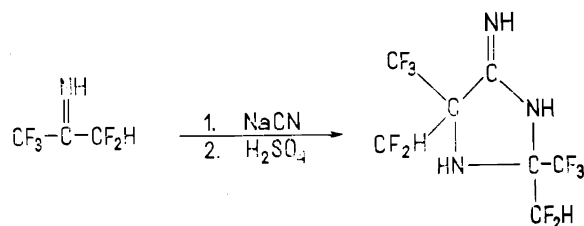
schemat 5



schemat 8

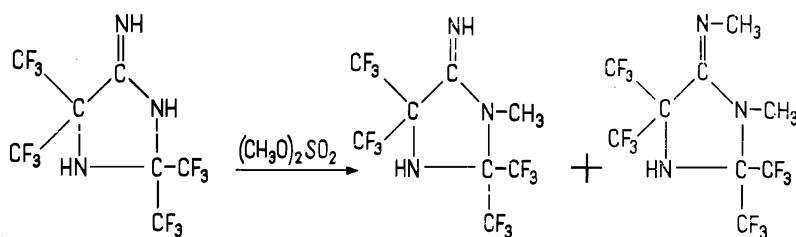


schemat 7

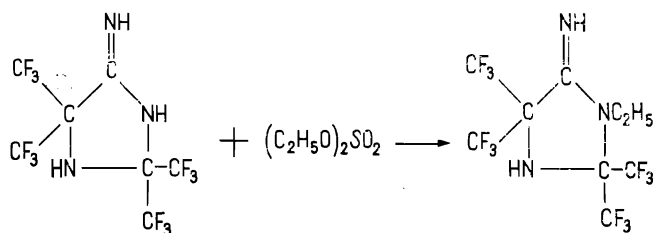


schemat 8

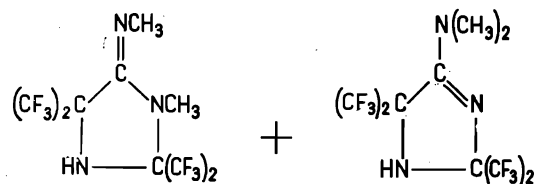
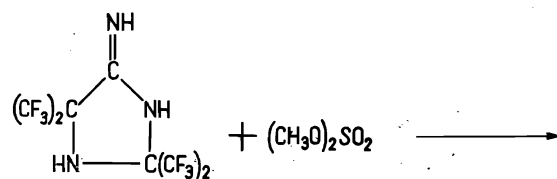
1836



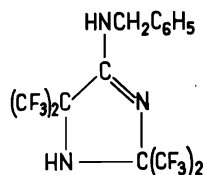
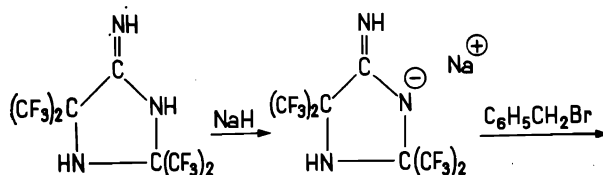
schemat 9



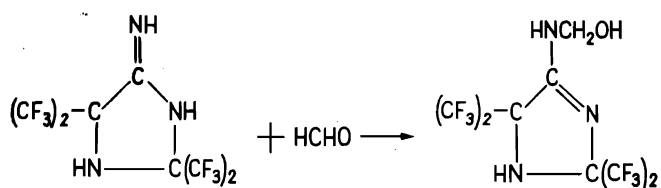
schemat 10



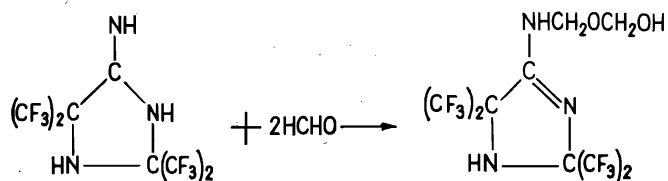
schemat 11



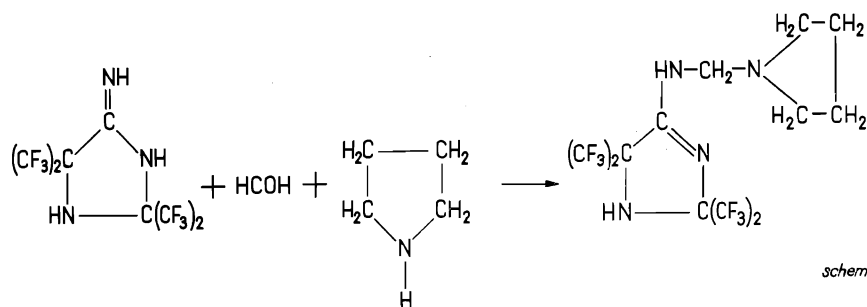
schemat 12



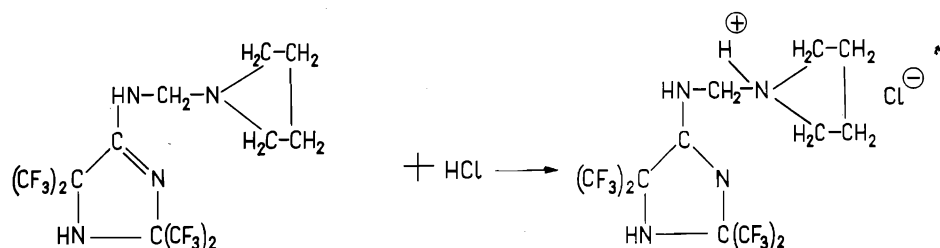
schemat 13



schemat 14

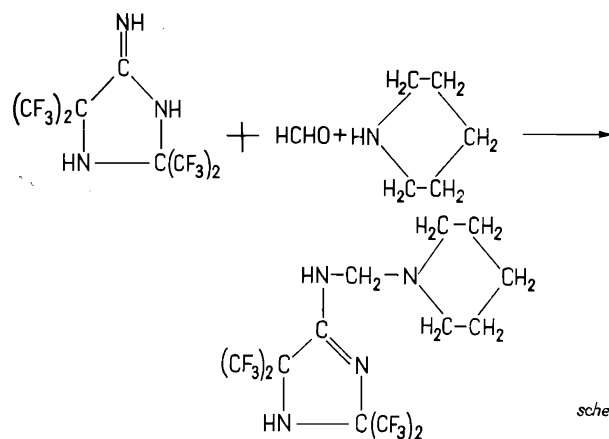


schemat 15

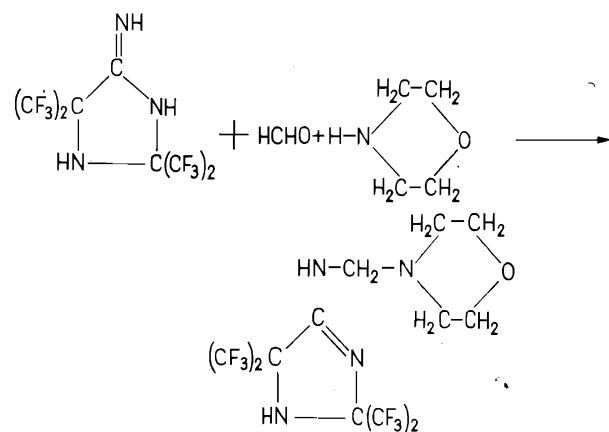


schemat 16

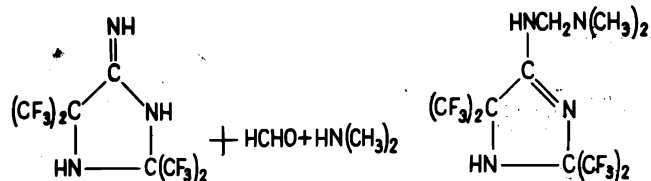
1836



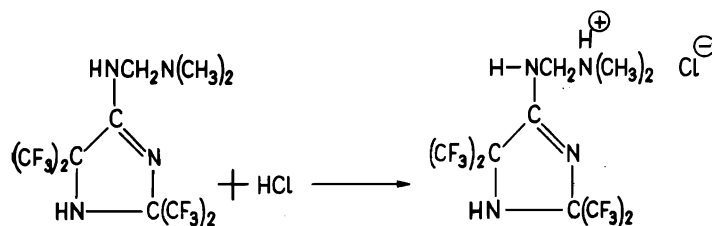
schemat 17



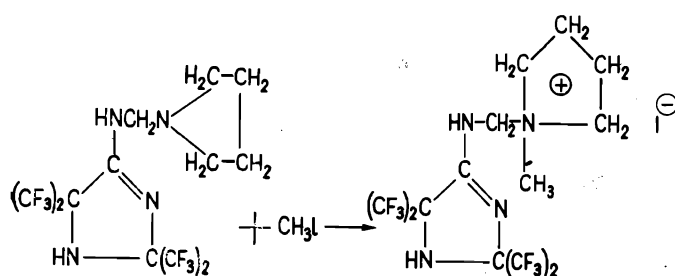
schemat 18



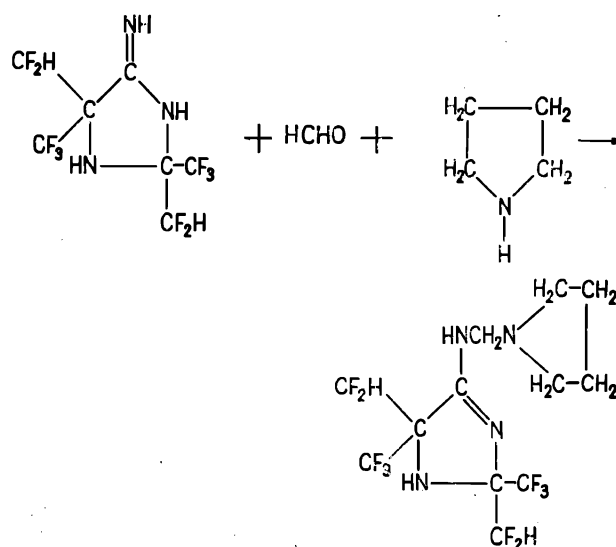
schemat 19



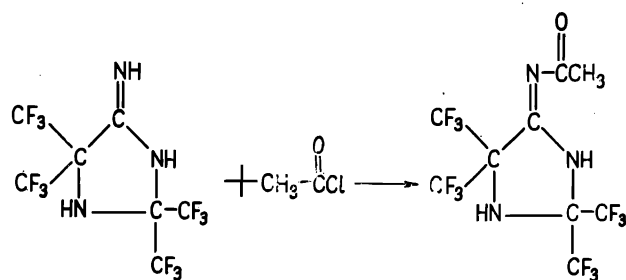
schemat 20



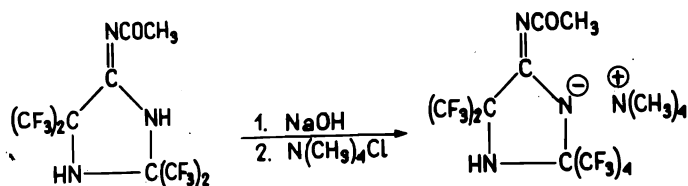
schemat 21



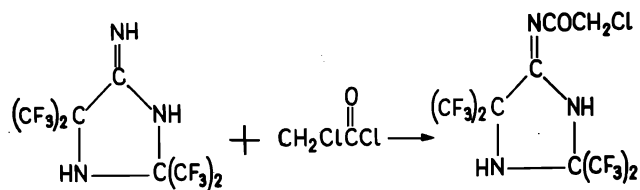
schemat 22



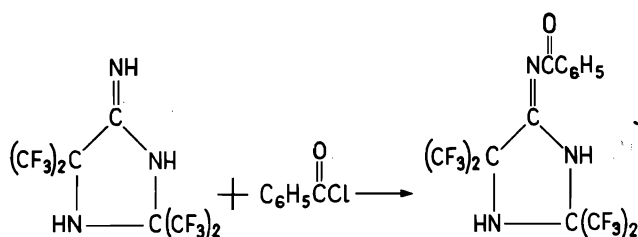
schemat 23



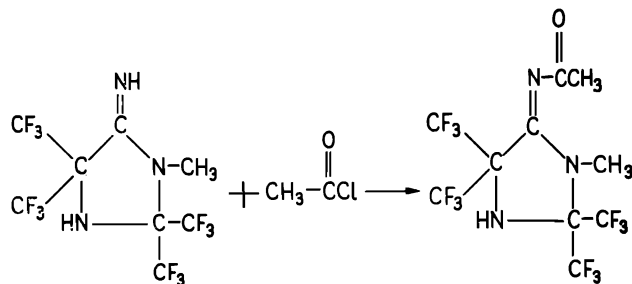
schemat 24



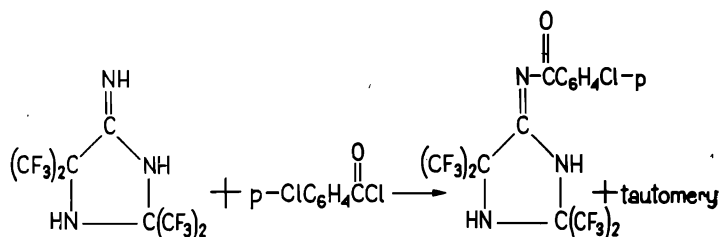
schemat 25



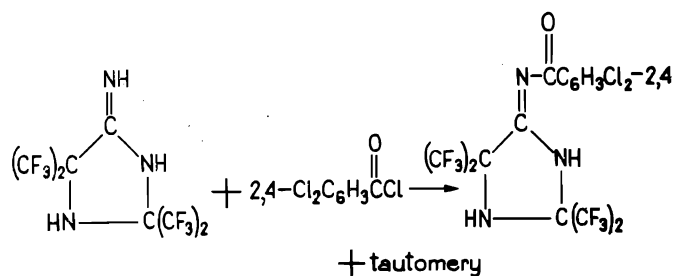
schemat 26



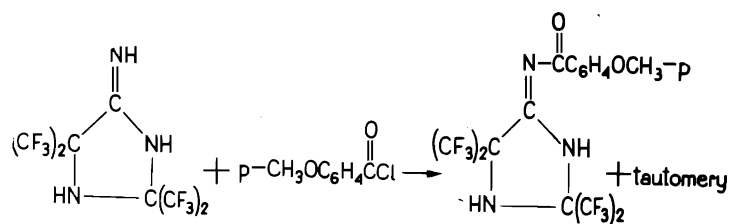
schemat 27



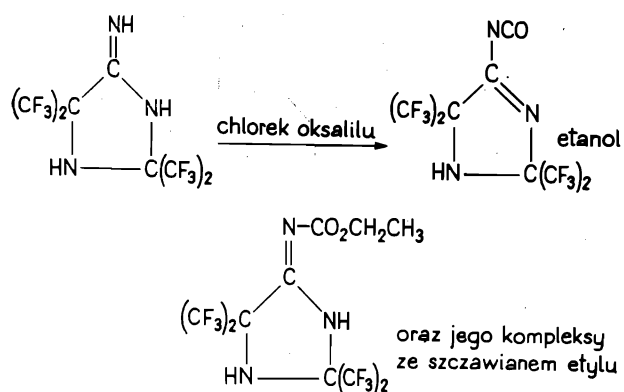
schemat 28



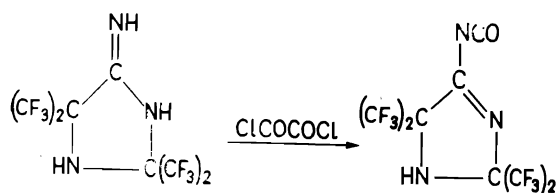
schemat 29



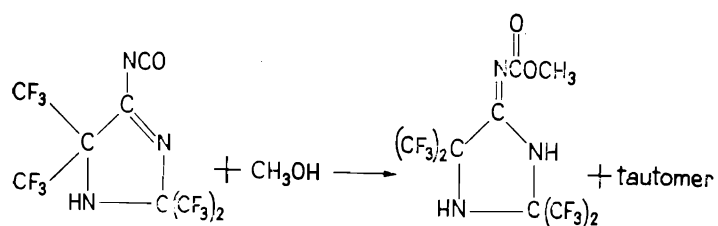
schemat 30



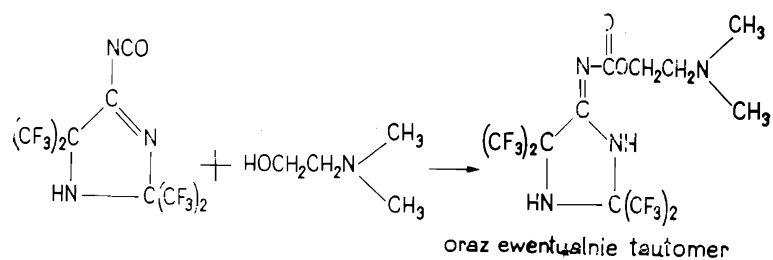
schemat 31



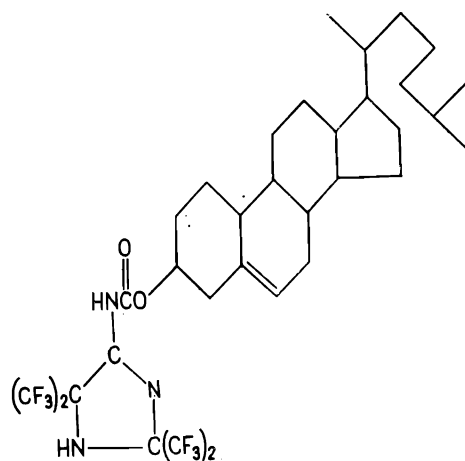
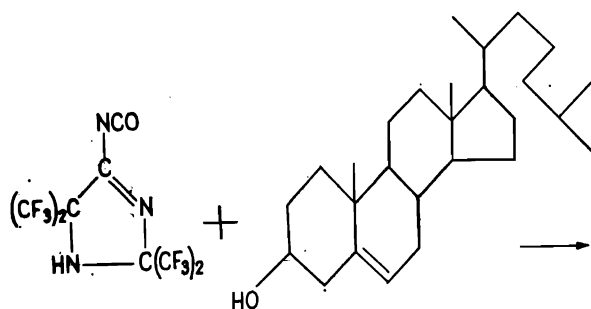
schemat 32



schemat 33



schemat 34



schemat 35