

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199247
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 233/06



ORAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 30 11 73
(21) (PV 8273-73)

(40) Zveřejněno 17 09 79

(45) Vydáno 15 05 83

(72)
Autor vynálezu COGNACQ JEAN CLAUDE, GARCHES (Francie)

(73)
Majitel patentu HEXACHEMIE S.A., RUEIL-MALMAISON (Francie)

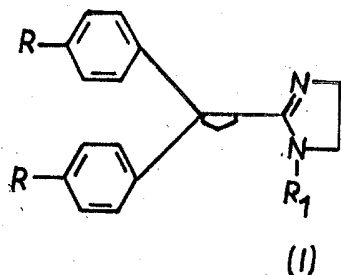
(54) Způsob výroby nových 1-(2- Δ^2 -imidazolinyl)-2,2-diarylcyklopropanů

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových 1-(2- Δ^2 -imidazolinyl)-2,2-diarylcyklopropanů a jejich adičních solí s kyselinami. Vynález rovněž popisuje jejich použití jako terapeutik a rovněž se týká nových meziproduktů, umožňujících syntézu uvedených sloučenin.

Nové sloučeniny podle vynálezu zahrnují skupinu tvořenou

a) sloučeninami obecného vzorce I,



kde znamená

R atom vodíku, atom fluoru, atom bromu, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a

2

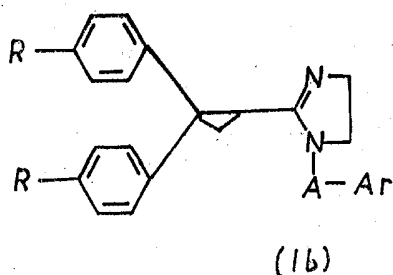
R^1 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu nejvýše se 4 atomy uhlíku, s výhodou allylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou hydroxyethylou skupinu, nebo fenylalkylovou skupinu, jejíž alkylový zbytek má 1 až 3 atomy uhlíku a jejíž aromatický zbytek je popřípadě substituován jedním až čtyřmi zbytky ze skupiny zahrnující brom, fluor, alkylový zbytek s jedním až 3 atomy uhlíku a alkoxylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku,

b) jejich adičními solemi s kyselinami.

Uhlovodíkové řetězce uvedených alkylových, alkoxylových, hydroxyalkylových, alkenylových skupin jsou přímé nebo rozvětvené.

Jak již bylo výše uvedeno, může být aromatické jádro fenylalkylové skupiny ve významu substituentu R_1 substituováno jedním až čtyřmi zbytky ze skupiny, zahrnující fluor, brom, alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku a alkoxylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku.

Ze sloučenin obecného vzorce I, kde R_1 znamená fenylalkylový zbytek, jsou výhodnými sloučeninami sloučeniny obecného vzorce Ib,



kde

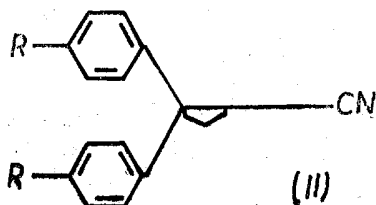
R má shora uvedený význam

A znamená dvojmocný uhlovodíkový přímý nebo rozvětvený řetězec a

Ar znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný jedním až 4 atomy fluoru, bromu, alkylovým zbytkem s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxylovým zbytkem s 1 až 3 atomy uhlíku.

Zejména může substituent A znamenat skupiny $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ a $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ a substituent Ar může znamenat zejména skupiny $-\text{C}_6\text{H}_5$, $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4-$, $(\text{CH}_3\text{O})\text{-C}_6\text{H}_4-$, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{-C}_6\text{H}_3-$, $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2-$, například 3,4,5-trimethoxyfenylový zbytek.

Sloučeniny obecného vzorce I se podle vynálezu získají z 1-kyan-2,2-diarylcyklopropanu obecného vzorce II,

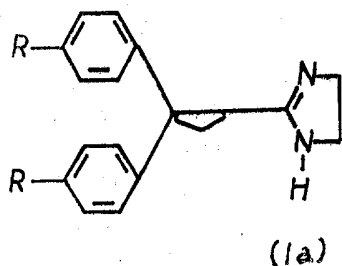


kde R má shora uvedený význam, tím, že se

a) nitril obecného vzorce II nechá reagovat s monotosylátem ethylendiaminu vzorce III a

$p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3\text{H}$, $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$
(III)

b) provede se popřípadě metalace takto získané sloučeniny obecného vzorce Ia,



kde R má shora uvedený význam, a takto vytvořený metalovaný derivát se nechá reagovat s halogenidem obecného vzorce IV,



kde

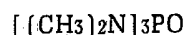
hal znamená atom halogenu a

R_2 má význam jako R_1 , s výjimkou atomu vodíku, k získání produktu vzorce I, kde R_1 je odlišný od atomu vodíku.

Podle výhodného provedení se reakce nitrilu obecného vzorce II s monotosylátem ethylendiaminu provádí při teplotě 200°C , aniž je nutno použít rozpouštědla; pracuje se zcela jednoduše v nadbytku monosylátu ethylendiaminu, kdy připadají například 2 moly monosylátu ethylendiaminu na 1 mol nitrilu obecného vzorce II.

Metalační reakce se s výhodou provádí za použití hydridu sodíku nebo organolithia obecného vzorce R_2Li , kde R_2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, jako metalačního činidla.

Metalace sloučeniny obecného vzorce Ia hydridem sodíku NaH se s výhodou provádí v hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné vzorce



který se nazývá rovněž hexamethapol, zkráceně HMPT. Tato reakce probíhá při teplotě 60°C po dobu 6 hodin.

Podle jiné výhodné obměny se metalace sloučeniny obecného vzorce Ia pomocí organolithia obecného vzorce R_2Li může provádět v inertním rozpouštědle při teplotě v rozmezí 15 až 25°C po dobu asi 1 až 3 hodin. V tomto případě je možno použít malé množství nadbytku organolithia, tj 1,1 až 1,2 moly R_2Li na 1 mol sloučeniny obecného vzorce Ia, přičemž výhodným organolithiem je butyllithium. Z inertních rozpouštědel, kterých je možno použít pro metalaci pomocí organolithia R_2Li , je možno uvést zejména alifatické a aromatické uhlovodíky, ethery a tetrahydrofuran. Výhodnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou hexan, benzen, toluen, xylén, diethylether a tetrahydrofuran.

Adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami se získají o sobě známým způsobem reakcí s minerálními nebo organickými kyselinami.

Z kyselin, použitelných k tomuto účelu, je možno zejména uvést kyselinu chlorovodíkovou, sírovou, fosforečnou, šťavelovou, jantarovou, methansulfonovou, cyklohexylamidosulfonovou, mravenčí, asparagovou, glutaminovou, N-acetylaspargovou, N-acetylglutaminovou, askorbovou, maleinovou,

jablečnou, fumarovou, mléčnou, benzooovou, skořicovou a p-toluensulfonovou.

Jako terapeutické prostředky, zejména pro léčení chorob kardiovaskulární soustavy, se doporučují směsi nejméně jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo nejméně jedné z jejich adičních solí s netoxickými kyselinami, s fyziologicky přijatelným nosičem.

Vynález se kromě toho týká nových meziproduktů, tj. 1-kyan-2,2-diarylcyklopropanů obecného vzorce II, v němž substituent R má význam odlišný od atomu vodíku. Tyto meziprodukty se získají působením diaryldiazomethanu na akrylonitril v bezvodém rozpouštědle, jakým je zejména petrolether, hexan, cyklohexan, heptan, chloroform nebo diethylether.

Ostatní výhody a charakteristiky sloučenin připravených způsobem podle vynálezu budou zřejmé z dalšího popisu, kde jsou uvedeny výsledky farmakologických zkoušek provedených se sloučeninami podle vynálezu.

I — Antiarytmický účinek

Arytmie vyvolaná účinkem dusičnanu akonitinu

a) Metoda

Skupiny 6 sameček krysy Wistar o hmotnosti 200 až 250 g se anestetizují intraperitoneálním vstříknutím 1,2 g/kg uretanu. Ote-

vře se krční žíla, kterou se provádí perfúze roztoku dusičnanu akonitinu o koncentraci 50 j/ml rychlostí 0,2 ml/min za použití Braunova perfuzoru. Zkoušené látky se rovněž podávají krční žílou, a to 1 minutu před počátkem perfúze.

Veškeré roztoky se připravují ve vodném roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 g/l.

Zaznamenává se elektrokardiogram v odchylce D₂ (výrazem „elektrokardiogram v odchylce D₂“ se rozumí elektrokardiogram, který se snímá tak, že se přijímací elektrody umístí na pravé přední tlapě a na levé zadní tlapě a skleněná elektroda na pravé zadní tlapě) a registruje se doba perfúze nutná k získání první ventrikulární arytmie. Vypočte se dávka intravenózně perfundovaného akonitinu v j/kg a procento zvýšení ve srovnání s kontrolními zvířaty.

Jako srovnávacího měřítka se použije dávky, která zvyšuje o 60 % množství akonitinu potřebné k dosažení první ventrikulární arytmie; tato dávka se nazývá účinná dávka 60 % (DA 60).

b) Výsledky

Výsledky jsou uvedeny v tabulce I; uvedená čísla představují střední hodnoty akonitinu aplikované perfúzí v j/kg a hodnoty DA 60.

Tabulka I

mg/kg I.V.	příkl. 3 (a)	příkl. 4 (b)	příkl. 5 (b)	příkl. 6 (b)	příkl. 7 (b)	příkl. 8 (c)	příkl. 9 (d)	příkl. 10 (d)	příkl. 11 (d)	příkl. 12 (d)	příkl. 16 (b)	příkl. 17 (e)	příkl. 18 (b)
0	61,0	65,1	62,9	65,3	63,1	68,4	74,5	60,0	61,2	73,7	—	—	—
0,312	—	—	—	81,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,625	—	—	—	103,8	82,0	—	—	84,1	—	—	—	10	—
1,250	79,8	—	—	122,9	89,0	77,2	—	94,3	80,8	71,8	42	47	8
2,50	95,6	88,6	84,3	—	105,6	88,0	—	116,0	98,3	93,4	60	85	41
5	112,7	96,2	86,0	—	—	117,0	—	—	120,1	118,0	100	—	61
10	—	119,5	115,2	—	—	198,0	—	—	—	—	—	—	125
20	—	—	181,9	—	—	—	74,2	—	—	—	—	—	—
40	—	—	—	—	—	—	81,7	—	—	—	—	—	—
DA 60	—	—	—	—	—	—	>40	1,7	2,4	5,3	2,1	1,55	—
mg/kg IV	2,6	5,7	4,9	0,6	2,1	4,4	—	—	—	—	—	—	3,9

I.V. = intravenózně

(a) jantaran
(d) šťavelan(b) hydrochlorid
(e) p-toluensulfonan

(c) methansulfonan

Arytmie vyvolaná koronární ligaturou

(a) Metoda

Psi všech plemen jsou anestetizováni intravenózním vstříknutím 120 mg/kg chloralhydrátu, načež se zavede umělé dýchání. Otevře se hrudník v úrovni čtvrtého mezižebního prostoru, nařízne se perikard a odkryje se interventrikulární tepna asi 1 cm pod místem rozvětvení od arteria ciccumflexa. Proveďte se první podvázání, přičemž se ponechá průsvit 0,9 mm a po půl hodině se pak provede definitivní podvázání. Po uzavření hrudníku se opět zavede normální dýchání a po 24 hodinách jsou psi připraveni pro pokusy.

Zaznamenává se elektrokardiogram v odchylce D₂, přičemž se označí:

- 0 = záznam arytmie
- 0,5 = sinusové impulsy na pozadí arytmie
- 1 = impulsy vyvolávající arytmiu na pozadí sinusového rytmu
- 2 = sinusový rytmus

(b) Výsledky

Jantaran sloučeniny z příkladu 3, aplikovaný v dávce 10 mg/kg I.V., vyvolává na 5 psech záznamy.

0,5; 2; 2; 2; 2,

tj. praktické obnovení sinusového rytmu ve všech případech.

Hydrochlorid sloučeniny z příkladu 6, ap-

likovaný v dávce 2,5 mg/kg I. V., vyvolá na 6 psech záznamy

2; 1; 2; 2; 0; 2,

tj. obnovení sinusového rytmu v pěti případech ze šesti.

Štavelan sloučeniny z příkladu 10, aplikovaný v dávce 5 mg/kg I. V., vyvolá na 3 psech záznamy

2; 2; 2,

tj. obnovení sinusového rytmu ve všech případech.

Hydrochlorid sloučeniny z příkladu 18, aplikovaný v dávce 2,5 mg/kg I. V., vyvolá u 5 psů záznamy

0,5; 1; 1; 2; 2,

a v dávce 5 mg/kg I. V. u dvou psů záznamy

2; 2,

tj. úplné obnovení sinusového rytmu.

II — Toxicita při intravenózní aplikaci

(a) Metoda

Zkoušené látky se aplikují intravenózně rychlým způsobem skupinám 3 krysích samečků Vistar o hmotnosti 110 až 130 g. Zjišťuje se úmrtnost po 7 dnech.

Výsledky jsou shrnuty do tabulky II, kde jsou uvedeny poslední nikoliv smrtelná dávka (DL 0) a dávka usmrcující všechna zvířata (DL 100). Tyto dávky jsou v mg/kg.

Tabulka II

sloučenina z příkladu	DL 0 I. V.	DL 100 I. V.
3 (a)	32	64
4 (b)	16	64
5 (b)	16	64
6 (b)	8	16
7 (b)	16	32
8 (c)	16	32
9 (d)	16	32
10 (d)	16	32
11 (d)	8	16
12 (d)	16	32

(a) jantaran

(c) methansulfonan

(b) hydrochlorid

(d) štavelan

V humánní medicíně se sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s netoxickými kyselinami mohou podávat zejména orálně nebo v injekcích. Pro orální aplikaci jsou vhodnými formami měkké tobolky obsahující 50 mg účinné látky a pro injekce jsou vhodnými formami ampulky obsahující 5 mg účinné látky.

Sloučenina z příkladu 3, podávaná ve formě měkkých tobolek, umožňuje předcházet a léčit tachykardie spraventrikulární, nodální, aurikulární, extrasystoly.

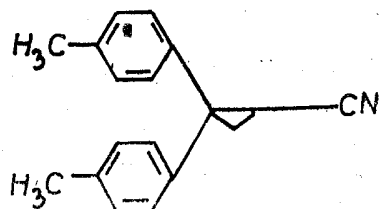
Injekcemi se dosáhne rychlého obnovení rytmu při ventrikulárních extrasystolách.

Z dále uvedených příkladů, které popisují přípravu sloučenin podle vynálezu, aniž

někjak omezují rozsah vynálezu, se příklady 1 a 2 týkají syntézy nitrilů vzorce II, příklady 3 až 5 sloučenin obecného vzorce Ia, příklady 6 až 12 popisují methalaci pomocí hydridu sodíku a příklady 13 až 18 metala-ci pomocí organolithia. R_2Li .

Příklad 1

1-Kyan-2,2-di-p-tolylcyklopropan



K roztoku 0,5 molu di-p-tolyldiazomethanu ve 300 ml chloroformu se za míchání přikape 0,55 molu akrylonitrilu, přičemž se reakční prostředí udržuje na teplotě 40 °C lázni studené vody. Po skončení přidavku se reakční směs míchá dále po 5 hodin, kdy je roztok již odbarven a ustalo vyvíjení dusíku.

Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme 400 ml pentanu a po vykrystalování se produkt odfiltruje a vysuší. Výtěžek činí 85 %, bod tání je 67 °C.

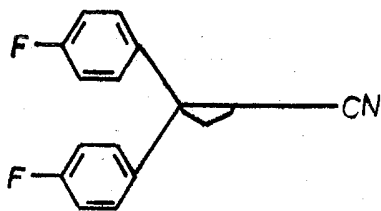
Analýza:

vypočteno N 5,67 %,

nalezeno N 5,82 %.

Příklad 2

1-Kyan-2,2-di-p-fluorfenylcyklopropan



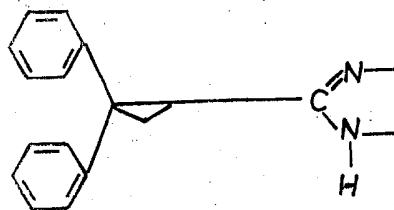
Pracuje se jako v příkladu 1, jen se místo di-p-tolylfenyldiazomethanu použije 0,5 molu di-p-fluorfenyldiazomethanu. Reakce se provádí v 500 ml etheru při teplotě 30 °C. Po odpaření rozpouštědla se zbytek předestiluje za sníženého tlaku, výtěžek činí 50 %, bod varu je 160 až 163 °C/0,5 torru a bod tání je 95 °C.

Analýza:

vypočteno N 5,50 %;

nalezeno N 5,44 %.

Příklad 3

1-(2- Δ^2 -Imidazoliny)-2,2-difenylcyklopropan

Směs 0,5 molu 1-kyan-2,2-difenylcyklopropanu a 1 molu monotosylátu ethylendiaminu vzorce III se postupně zahřeje na teplotu 200 °C, na níž se zahřívá po 2 hodiny. Pak se směs nechá ochladit a přidá se 1,2 molu hydroxidu sodného ve 400 ml vody a 200 ml chloroformu. Chloroform se oddělí reakční směs se znovu extrahuje přidáním 100 ml chloroformu k vodné fázi.

Pak se reakční směs vysuší síranem sodným a chloroform se odstraní destilací za sníženého tlaku. Přidáním 300 ml petroletheru produkt vykrystaluje, načež se odfiltruje a vysuší. Výtěžek činí 91 %, bod tání je 103 až 104 °C.

Analýza:

vypočteno N 10,68 %;

nalezeno N 10,50 %.

Příprava jantaranu:

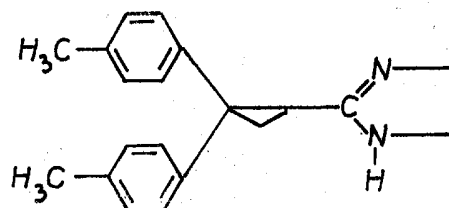
Ve 120 ml isopropanolu se za zahřívání rozpustí 0,1 molu kyseliny jantarové, přidá se 0,1 molu 1-(2- Δ^2 -imidazoliny)-2,2-difenylcyklopropanu, získaného jak výše uvedeno, v roztoku v 50 ml isopropanolu, pak se směs ochladí a přidá se 100 ml etheru. Vykrystalovaný produkt se odfiltruje a překrystaluje ze směsi ethanolu a etheru (70 : 30). Výtěžek činí 85 %, bod tání 165 °C.

Analýza:

vypočteno N 7,35 %;

nalezeno N 7,28 %.

Příklad 4

1-(2- Δ^2 -Imidazoliny)-2,2-di-p-tolylcyklopropan

Postupuje se jako v příkladu 3, jen se 1-kyan-2,2-difenylcyklopropan nahradí 0,5 molu 1-kyan-2,2-di-p-tolylcyklopropanu, připraveného postupem podle příkladu 1.

Příprava hydrochloridu:

Po odpaření chloroformu, jak uvedeno v příkladu 3, se zbytek rozpustí ve 200 ml isopropanolu, přidá se etherický roztok chlorovodíku, až pH dosáhne hodnoty 1, načež se přidá 150 ml etheru. Po rozetření směsi se vykrystalovaný produkt zfiltruje, promyje etherem a vysuší. Překrystaluje se ze směsi isopropanolu a etheru (80 : 20). Výtěžek činí 70 %, bod tání je 260 °C.

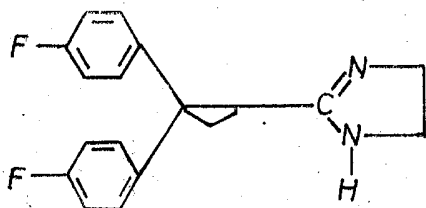
Analýza:

vypočteno Cl 10,86 N 8,56 %;

nalezeno Cl 10,9 N 8,7 %.

Příklad 5

1-(2- Δ^2 -Imidazoliny)-2,2-di-p-fluorfenylcyklopropan



Postupuje se jako v příkladu 3, jen se 1-kyan-2,2-difenylcyklopropan nahradí 0,5 molu 1-kyan-2,2-di-p-fluorfenylcyklopropanu, připraveného podle příkladu 2.

Příprava hydrochloridu:

Postupuje se jako v příkladu 4. Překrystalováním hydrochloridu 1-(2- Δ^2 -imidazoliny)-2,2-di-p-fluorfenylcyklopropanu ze směsi ethanolu a etheru (70 : 30) se získá produkt o bodu tání 266 °C s výtěžkem 57 %.

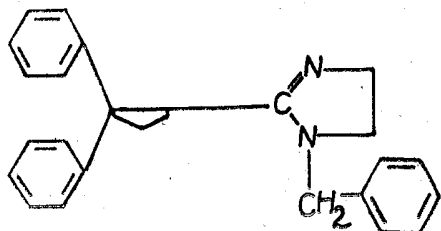
Analýza:

vypočteno N 8,37 %;

nalezeno N 8,41 %.

Příklad 6

1-[2-(N-Benzyl)- Δ^2 -imidazoliny]-2,2-difenylcyklopropan



K roztoku 0,1 molu hydridu sodíku ve 20 ml hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné, zahřátému na teplotu 90 °C, se za míchání přikape roztok 0,1 molu 1-(2- Δ^2 -imidazoliny)-2,2-difenylcyklopropanu, připraveného podle příkladu 3, v 50 ml hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné. Po skončení přidavku se směs ponechá míchat po 6 hodin při teplotě 90 °C, načež se ochladí v ledové lázni a přikape se 0,12 molu benzylochlordu, přičemž se teplota udržuje přibližně na 25 stupních Celsia. Po skončení vývoje tepla se reakční prostředí ponechá míchat po 2 hodiny při teplotě okolí (15 až 25 °C), načež se vlije do 300 ml vody, extrahuje etherem, vysuší síranem hořečnatým a ether se oddestiluje.

Příprava hydrochloridu:

Zbytek po odpaření se vyjme 50 ml etheru, přidá se etherický roztok chlorovodíku, až pH dosáhne hodnoty 1, načež po rozetření se vykrystalovaná látka zfiltruje, promyje etherem a vysuší. Překrystalováním ze směsi isopropanolu a etheru (70 : 30) se získá produkt o bodu tání 202 °C ve výtěžku 43 %.

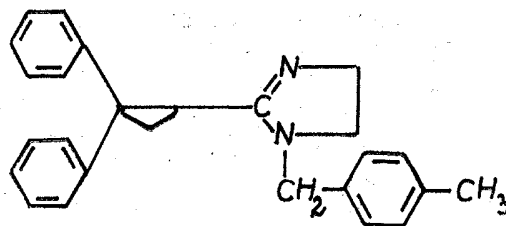
Analýza:

vypočteno N 7,20 %;

nalezeno N 7,3 %.

Příklad 7

1-[2-(N-p-Methylbenzyl)- Δ^2 -imidazoliny]-2,2-difenylcyklopropan



Postupuje se jako v příkladu 6, jenom se benzylochlord nahradí 0,12 molu p-methylbenzylochlordu p-CH₃-C₆H₄-CH₂Cl.

Příprava hydrochloridu:

Postupem podle příkladu 6 se připraví hydrochlorid 1-[2-(N-p-methylbenzyl)- Δ^2 -imidazoliny]-2,2-difenylcyklopropanu o bodu tání 204 až 206 °C ve výtěžku 39 %.

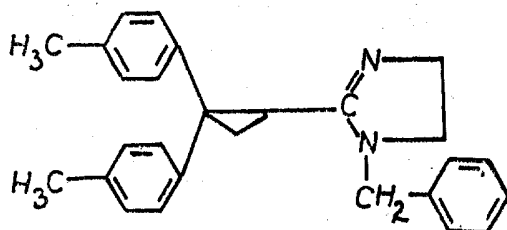
Analýza:

vypočteno N 6,95 %;

nalezeno N 7,0 %.

Příklad 8

1-[2-(N-Benzyl)- Δ^2 -imidazolinyl]-2,2-di-p-tolylcyklopropan



Postupuje se jako v příkladu 6, jen se 1-(2- Δ^2 -imidazolinyl)-2,2-difenylcyklopropan nahradí 0,1 molu 1-[2- Δ^2 -imidazolinyl]-2,2-di-p-tolylcyklopropanu, připraveného podle příkladu 4.

Příprava methansulfonanu:

Zbytek po odpaření se rozpustí ve 100 ml etheru a přidá se k němu 0,1 molu kyseliny methansulfonové v 50 ml etheru. Rozetřením produkt vykristaluje, načež se zfiltruje, promyje etherem a vysuší.

Překrystalováním ze směsi isopropanolu a etheru (70 : 30) se ve výtěžku 40 % získá produkt o bodu tání 195 °C.

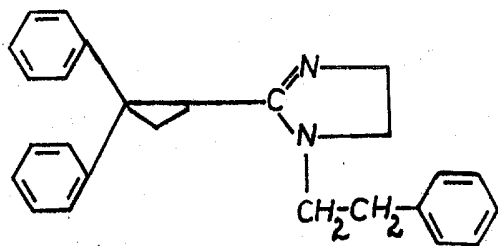
Analýza:

vypočteno N 5,87 %;

nalezeno N 5,9 %.

Příklad 9

1-[2-(N- α -Fenethyl)- Δ^2 -imidazolinyl]-2,2-difenylcyklopropan



Postupuje se jako v příkladu 6, jen se 0,12 molu benzylchloridu nahradí 0,11 molu α -fenethylchloridu.

Příprava šfavelanu:

Zbytek po odpaření etheru se přečistí filtrací na zásaditém kyslíčnicku hlinitém (eluče etherem). Odpařením elučního etheru se získá 0,015 molu surové zásady, která se rozpustí v roztoku 0,015 molu kyseliny šfavelové ve 20 ml isopropanolu a k roztoku se přidá 80 ml etheru. Vykřystalovaný produkt se sfiltruje a překřystaluje ze směsi i-

sopropanolu a etheru (70 : 30). Výtěžek činí 12 %, bod tání je 146 °C.

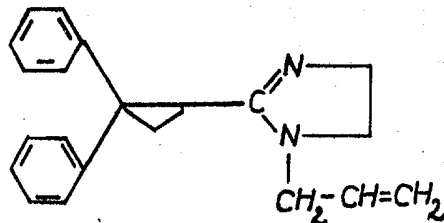
Analýza:

vypočteno N 6,14 %;

nalezeno N 6,07 %.

Příklad 10

1-[2-(N-Allyl)- Δ^2 -imidazolinyl]-2,2-difenylcyklopropan



Postupuje se jako v příkladu 6, jen se místo benzylchloridu použije 0,11 molu allylbromidu.

Příprava šfavelanu:

Zbytek po odpaření se rozpustí v 0,1 molu kyseliny šfavelové ve směsi 80 ml acetonu a 20 ml etheru. Po rozetření se vykřystalovaný produkt odfiltruje, promyje 20 ml acetonu a překřystaluje ze směsi isopropanolu a etheru (65 : 35). Výtěžek činí 51 %, bod tání 146 °C.

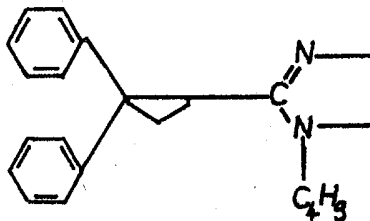
Analýza:

vypočteno N 7,14 %;

nalezeno N 7,20 %.

Příklad 11

1-[2-(N-Butyl)- Δ^2 -imidazolinyl]-2,2-difenylcyklopropan



Postupuje se jako v příkladu 6, jen se benzylchlorid nahradí 0,11 molu n-butylbromidu.

Příprava šfavelanu:

Zbytek po odpaření etheru se rozpustí v 0,1 molu kyseliny šfavelové ve 100 ml acetonu. Po rozetření se vykřystalovaný produkt zfiltruje, promyje 20 ml acetonu a pře-

krystaluje ze směsi methanolu a etheru (60 : 40). Výtěžek činí 47 %, bod tání je 176 °C.

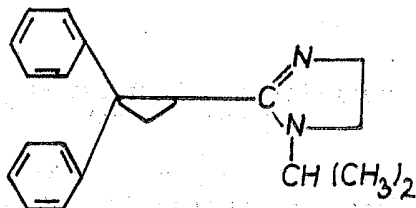
Analýza:

vypočteno N 6,85 %;

nalezeno N 6,72 %.

Příklad 12

1-[2-(N-Isopropyl)- Δ^2 -imidazoliny]-2,2-difenylcyklopropan



Postupuje se jako v příkladu 6, avšak místo benzylchloridu se použije 0,11 molu isopropylbromidu.

Příprava šfavelanu:

Zbytek po odpaření etheru se vyjme 0,1 molu kyseliny šfavelové ve 100 ml acetonu. Po rozetření se vykrystalovaný produkt zfiltruje, promyje 20 ml acetonu a překrystaluje ze směsi isopropanolu a etheru (70 : 30). Výtěžek činí 41 %, bod tání je 166 °C.

Analýza:

vypočteno: N 7,09 %;

nalezeno N 7,13 %.

Příklad 13

1-[2-(N-Allyl)- Δ^2 -imidazoliny]-2,2-difenylcyklopropan

K 0,1 molu 1-[2,2-imidazoliny]-2,2-difenylcyklopropanu ve 100 ml bezvodého benzenu se přidá 0,11 molu (44 ml) roztoku butyllithia (2,5 M) v hexanu, přičemž se teplota reakční směsi udržuje na 20 °C, načež se směs ponechá za míchání po 2 hodiny při teplotě okolí (15 až 25 °C). Za této teploty se k reakční směsi přikape 0,12 molu (10,4 ml) allylbromidu, načež se reakční směs ponechá za míchání při teplotě okolí, až je homogenní (přibližně 2 hodiny). Po tříhodinovém varu pod zpětným chladičem se směs nechá zchladnout, přidá se 100 ml vody, míchá se po 10 minut, dekantuje, extrahuje 200 ml etheru, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku.

Příprava hydrochloridu:

Zbytek po odpaření rozpouštědla se rozpustí ve směsi 30 ml isopropanolu a 90 ml etheru, načež se za míchání smísí s etherickým roztokem chlorovodíku, až její hodnota pH dosáhne 1, pak se ponechá stát po 3 hodiny, zfiltruje, promyje etherem a vysuší.

Získaný produkt se překrystaluje ze směsi isopropanolu a etheru (40 : 60). Výtěžek činí 72 %, bod tání je 194 °C.

Analýza:

vypočteno N 8,25 %;

nalezeno N 8,19 %.

Příklad 14

1-[2-(N-Butyl)- Δ^2 -imidazoliny]-2,2-difenylcyklopropan

Postupuje se jako v příkladu 13, jen se allylbromid nahradí n-butylbromidem v množství 0,12 molu.

Příprava šfavelanu:

Zbytek po odpaření etheru se vyjme 0,1 molu kyseliny šfavelové ve 100 ml acetonu. Po rozetření se vykrystalovaný produkt odfiltruje, promyje 20 ml acetonu a překrystaluje ze směsi methanolu a etheru (60 : 40). Výtěžek činí 69 %, bod tání 176 °C.

Analýza:

vypočteno N 6,85 %;

nalezeno N 6,79 %.

Získané analytické výsledky souhlasí podle předpokladu s výsledky z příkladu 11,

Příklad 15

1-[2-(N-Benzyl)- Δ^2 -imidazoliny]-2,2-di-p-tolylcyklopropan

Postupuje se jako v příkladu 13, jen se allylbromid nahradí 0,12 molu benzylchloridu a 1-(2- Δ^2 -imidazoliny)-2,2-difenylcyklopropan se nahradí 0,1 molu 1-(2- Δ^2 -imidazoliny)-2,2-di-p-tolylcyklopropanem v množství 0,1 molu.

Příprava methansulfonanu:

Zbytek po odpaření se rozpustí ve 100 ml etheru a přidá se 0,1 molu kyseliny methansulfonové v roztoku ve 100 ml etheru. Směs se rozetře, vykrystalovaný produkt se odfiltruje, promyje etherem a vysuší. Po překrystalování ze směsi isopropanolu a etheru (70 : 30) činí výtěžek 66 % a bod tání je 195 °C.

17

Analýza:

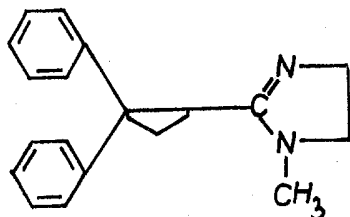
vypočteno N 5,87 %;

nalezeno N 5,9 %.

Analytické výsledky souhlasí podle předpokladu s výsledky z příkladu 8.

Příklad 16

1-[2-(N-Methyl)- Δ^2 -imidazolinyl]-2,2-difenylcyklopropan



K roztoku 1-[2- Δ^2 -imidazolinyl]-2,2-difenylcyklopropanu ve 100 ml bezvodého benzenu se přidá 0,11 molu (44 ml) roztoku butyllithia (2,5 M) v hexanu, přičemž se teplota reakčního prostředí udržuje přibližně na 20 °C, načež se směs ponechá za míchání po 2 hodiny při téže teplotě. K reakčnímu prostředí se pak přikape 0,12 molu (10,4 ml) methyljodidu, přičemž se teplota udržuje přibližně na 25 °C. Reakční směs se ponechá za míchání při teplotě okolí, až je homogenní (přibližně 2 hodiny), načež se vaří pod zpětným chladičem po 3 hodiny. Po ochlazení se přidá 100 ml vody, směs se míchá po 10 minut, pak se dekantuje, extrahuje 200 ml etheru, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku.

Příprava hydrochloridu:

Zbytek po odpaření etheru se rozpustí ve 100 ml acetonu, přidá se etherický roztok chlorovodíku, až pH směsi dosáhne hodnoty 1, směs se ponechá stát po 1 hodinu, produkt se odfiltruje a překrystaluje ze směsi ethanolu a etheru (70 : 30). Výtěžek činí 54 %, bod tání je vyšší než 260 °C.

Analýza:

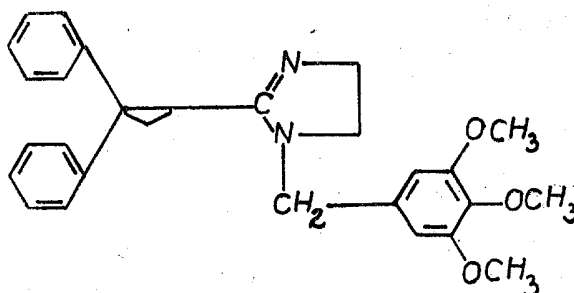
vypočteno N 8,96 %;

nalezeno N 8,83 %.

Příklad 17

1-[2-(N-3',4',5'-Trimethoxybenzyl)- Δ^2 -imidazolinyl]-2,2-difenylcyklopropan

18



Postupuje se jako v příkladu 16, jen se methyljodid nahradí 0,11 molu 3,4,5-trimethoxybenzylchloridu.

Příprava p-toluensulfonanu:

Zbytek po odpaření se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu a přidá se k němu roztok 0,1 molu kyseliny p-toluensulfonové ve 100 ml ethylacetátu. Získaná směs se ponechá stát po 3 hodiny, vyloučený produkt se odfiltruje, promyje 50 ml ethylacetátu a vysuší. Výtěžek činí 70 %, bod tání je 174 °C.

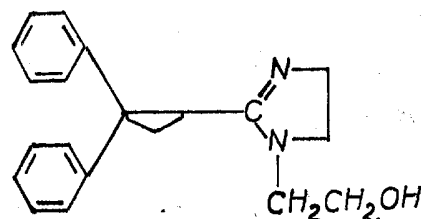
Analýza:

vypočteno N 4,56 %;

nalezeno N 4,5 %.

Příklad 18

1-[2-(N-Hydroxyethyl)- Δ^2 -imidazolinyl]-2,2-difenylcyklopropan



Postupuje se jako v příkladu 16, jen se methyljodid nahradí 0,11 molu pyranyletheru brom-ethanolu.

Příprava hydrochloridu:

Zbytek po odpaření etheru se rozpustí v 80 ml ethanolu, načež se přidá 0,2 molu koncentrované kyseliny chlorovodíkové, přičemž se teplota udržuje přibližně 20 °C. Směs se ponechá stát po 1 hodinu, přidá se 240 ml vody, směs se extrahuje etherem, vodná fáze se zalkalizuje hydroxidem sodným, extrahuje etherem, vysuší síranem sodným a

ether se oddestiluje za sníženého tlaku.

Zbytek se rozpustí ve směsi 150 ml isopropanolu a 100 ml etheru, přidá se etherický roztok chlorovodíku, až pH dosáhne hodnoty 1, načež se směs ponechá stát 3 hodiny, zfiltruje, promyje směsí isopropanolu a etheru (50 : 50) načež se po promytí etherem

vysuší. Výtěžek činí 68 %, bod tání je 215 stupňů Celsia.

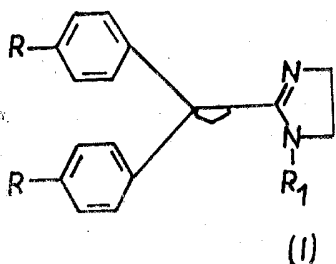
Analýza:

vypočteno N 8,16 %;

nalezeno N 8,20 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

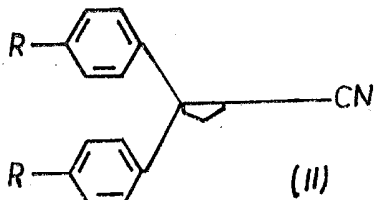
1. Způsob výroby nových 1-(2- Δ^2 -imidazolinyl)-2,2-diarylcyklopropanů obecného vzorce I,



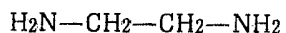
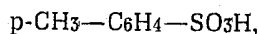
kde znamená

R atom vodíku, atom bromu nebo fluoru nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R₁ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu nejvýše se 4 atomy uhlíku, s výhodou allylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou hydroxyethylovou skupinu, nebo fenyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, jejíž aromatické jádro je popřípadě substituováno jedním až čtyřmi zbytky ze skupiny zahrnující brom, fluor, alkylový zbytek s jedním až 3 atomy uhlíku a alkoxylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 1-kyan-2,2-diarylcyklopropan obecného vzorce II,

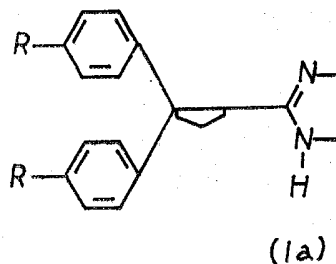


kde R má výše uvedený význam, s monotosylátemethylendiaminu vzorce III,



(III)

a takto získaná sloučenina obecného vzorce Ia,



kde R má výše uvedený význam, se popřípadě metaluje a výsledný metalovaný derivát se nechá reagovat s halogenidem obecného vzorce IV,



(IV)

kde

hal znamená atom halogenu a

R₂ má význam jako R₁ v obecném vzorci I kromě vodíku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R₁ má význam odlišný od atomu vodíku, načež se popřípadě sloučenina obecného vzorce I převede v adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce 1-kyan-2,2-diarylcyklopropanu obecného vzorce II s monotosylátemethylendiaminu provádí při teplotě 200 °C v přítomnosti nadbytku monotosylátu ethylendiaminu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se metalace provádí hydridem sodíku nebo organolithiem obecného vzorce R₃-Li, kde R₃ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se metalace hydridem sodíku provádí v hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se metalace provádí po dobu 6 hodin při teplotě 90 °C.

6. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se metalace provádí butyllithiem při teplotě 15 až 25 °C po dobu 1 až 3 hodin.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se na 1 mol sloučeniny obecného vzorce Ia přidá 1,1 až 1,2 molu butyllithia.