



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

253446
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 125/065

(22) Prihlášené 23 06 86
(21) (PV 3774-86.W)

(40) Zverejnené 12 03 87

(45) Vydané 15 10 88

(75)
Autor vynálezu

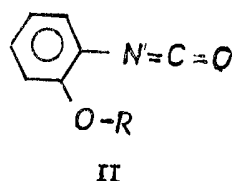
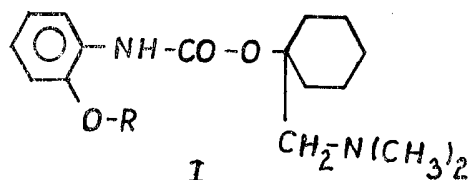
GREGÁŇ FRIDRICH RNDr. CSc., ĎURINDA JÁN doc. RNDr. CSc.,
HEGER JOZEF doc. PhDr., NOVOMESKÝ PAVOL RNDr. CSc., BRATISLAVA

(54) 1-(dimetylamínomethylcyklohexyl)-2-alkoxykarbaniláty a spôsob ich prípravy

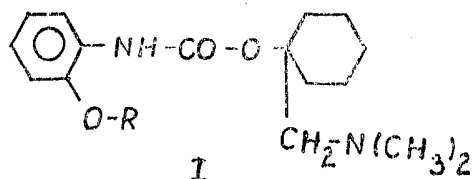
1

2

Riešenie sa týka 1-(dimetylamínomethylcyklohexyl)-2-alkoxykarbanilátov všeobecného vzorca I., kde R znamená 1 až 8 atómov uhlíka v lineárnom alkylovom reťazci, spôsobu ich prípravy z 2-alkoxyfenylizokyanátov všeobecného vzorca II adíciou 1-dimetylamínomethylcyklohexanolu po dobu 12 až 15 hodín v prostredí toluénu pod spätným tokom. Finálne zlúčeniny sú zo skupiny látok — karbanilátov, ktorých soli, najčastejšie s kyselinou chlorovodíkovou, sa vyznačujú lokálne anestetickými vlastnosťami.



Vynález sa týka 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-karbanilátov všeobecného vzorca I

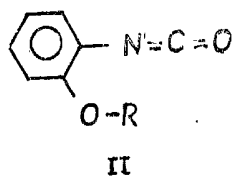


(I)

kde

R značí 1 až 8 atómov uhlíka v lineárnom alkylovom reťazci, spôsobu prípravy týchto zlúčenín. Soli karbanilátov, ktoré obsahujú vo svojej molekule amínoskupinu, vyznačujú sa lokálne anestetickým a v niektorých prípadoch aj antiarytmickým účinkom. Najčastejšie sa karbaniláty pripravujú adíciou primárnych, alebo sekundárnych alkoholov na arylizokyanáty. Adícia terciárnych alkoholov na arylizokyanáty prebieha obtiažne a hlavným produktom tejto reakcie nie sú karbaniláty, ale symetricky substituované močoviny.

V chemickej literatúre boli opísané niektoré jednoduché typy takých karbanilátov, v ktorých sa na kyslík karbamovej skupiny viaže terciárny uhlík, zlúčeniny, ktoré sú predmetom vynálezu, sú však látky nové, doteraz v chemickej literatúre neopísané. Prednosťou v spôsobe prípravy týchto zlúčenín podľa vynálezu je zistenie poznatku, že aj použitím doteraz známej metódy prípravy karbanilátov adíciou primárnych a sekundárnych alkoholov na arylizokyanáty je možné karbaniláty pri vhodných reakčných podmienkach pripraviť v dobrom výťažku aj adíciou terciárneho alkoholu, v tomto prípade 1-dimetylamínometylcyklohexanolu na alkoxyfenylizokyanáty všeobecného vzorca II



Zlúčeniny, ktoré sú predmetom vynálezu, sú oleje, nie je ich možné čistiť destiláciou, pretože sa zahrievaním počas destilácie aj za zníženého tlaku rozkladajú. Našiel sa iný jednoduchý spôsob čistenia týchto zlúčenín, ktorý je spoločne sa spôsobom prípravy uvedený v príkladoch 1 a 2. Podstata čistenia spočíva v tom, že sa pôsobením kyseliny oxálovej na surový 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-alkoxykarbanilát pripraví [1-(2-alkoxykarbaniloyloxy)cyklohexylmetyl]-

dimetylamóniumhydrogénoxalát, z ktorého sa pôsobením trietylamínu vo vodnom prostredí vytesní 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-alkoxykarbanilát. Pripravené 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-alkoxykarbaniláty sú východiskové látky k príprave solí, najčastejšie s kyselinou chlorovodíkovou, ktorá sa vyznačuje lokálne anestetickými a v niektorých prípadoch aj antiarytmickými účinkami. Príklady ilustrujú, ale neobmedzujú použitie metódy prípravy zlúčenín podľa vynálezu a charakterizujú ich vlastnosti. Okrem výťažkov, výsledkov elementárnej analýzy, R_f hodnôt (Silufol, sústava cyklohexán : benzén : dietylamin [45 : 11 : 3], detekcia pod UF žiarením) sú uvedené aj IČ-

spektrálne charakteristiky (chloroform, ν v cm^{-1}) a v niektorých prípadoch aj $^1\text{H-NMR}$ spektrálne charakteristiky (chemický posun δ v ppm).

Príklad 1

Zmes 0,031 móla 1-dimetylamínometylcyklohexanolu, 0,03 móla 2-metoxyfenylizokyanátu a 30 cm^3 bezvodého toluénu sa 12 hodín zahrieva pod spätným tokom. Po ochladení sa do zmesi pridá 30 cm^3 hexánu a vylúčená tuhá látka (symetricky substituovaná močovina) sa odfiltruje. Z filtrátu sa za atmosférického, ku koncu za zníženého tlaku, vydestiluje rozpúšťadlo a nezreagované východiskové zlúčeniny. Kvapalný zvyšok sa rozpustí v 30 cm^3 bezvodého éteru a pridá sa za miešania pri teplote 20 °C roztok 0,06 mólu bezvodovej kyseliny oxálovej v 30 cm^3 bezvodého éteru. Vylúčený [1-(2-metoxykarbaniloyloxy)cyklohexylmetyl]dimetylamóniumhydrogénoxalát sa odfiltruje, premyje sa na filtrí éterom a prečistí sa kryštalizáciou z etylacetátu. Získaná soľ sa rozpustí v príslušnom objeme destilovanej vody a 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-metoxykarbanilát sa vytesní pretrepaním s éterovým roztokom 0,1 mólu trietylamínu. Organická vrstva sa oddelí, vysuší sa bezvodým uhličitanom draselným a zmes sa filtruje. Z roztoku sa vydestiluje rozpúšťadlo a nadbytočný trietylamin. Získa sa 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-metoxykarbanilát ako bezfarebný olej $n_D^{20} = 1,5306$, $R_f = 0,44$, výťažok 36 % teórie;

IČ-spektrálne charakteristiky ν (N—H) 3 430, ν (NC—H) 2 778, ν (C=O) 1 720, ν (C=C) 1 605, δ (C—N—H) 1 510;

$^1\text{H-NMR}$ spektrálne charakteristiky (CH_3)₂N 2,33 CH₂N 2,83, CONH 7,26;

Analýza

pre C₁₇H₂₆N₂O₃ (M. r. = 306,41)

vypočítané:

66,64 % C, 8,55 % H, 9,14 % N;

zistené:

66,85 % C, 8,45 % H, 9,02 % N.

Príklad 2

Do reakcie sa použije 2-oktyloxyfenylizokyanát, pracovný postup je zhodný s postupom uvedeným v príklade 1. Získa sa 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-oktyloxykarbanilát ako bezfarebný olej $n_D^{20} = 1,5074$, $R_f = 0,58$, výťažok 52 % teórie;

IČ-spektrálne charakteristiky ν (N—H) 3 435, ν (NC—H) 2 785, ν (C=O) 1 725, ν (C=C) 1 605, δ (C—N—H) 1 515;

$^1\text{H-NMR}$ spektrálne charakteristiky (CH_3)₂N 2,33, CH_2N 2,82, CONH 7,24;

Analýza

pre $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$ (M. r. = 404,60);

vypočítané:

71,25 % C, 9,97 % H, 6,92 % N;

zistené:

73,48 % C, 10,02 % H, 6,72 % N.

Rovnakým postupom sa pripravili nasledovné látky:

3. 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-etoxykarbanilát $n_D^{20} = 1,5521$;

$R_f = 0,48$;

výťažok 68 % teórie;

IČ: ν (N—H) 3 430, ν (NC—H) 2 270, ν (C=O) 1 720, ν (C=C) 1 605, δ (C—N—H) 1 512;

Analýza

pre $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (M. r. = 320,44);

vypočítané:

67,47 % C, 8,81 % H, 8,74 % N;

zistené:

67,45 % C, 8,67 % H, 8,38 % N.

4. 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-propoxykarbanilát $n_D^{20} = 1,5210$;

$R_f = 0,51$;

výťažok 69 % teórie;

IČ: ν (N—H) 3 430, ν (NC—H) 2 775, ν (C=O) 1 721, ν (C=C) 1 605, δ (C—N—H) 1 512;

Analýza

pre $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (M. r. = 334,46);

vypočítané:

68,23 % C, 9,04 % H, 8,38 % N;

zistené:

69,12 % C, 9,19 % H, 8,64 % N.

5. 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-butoxykarbanilát $n_D^{20} = 1,5168$;

výťažok 76 % teórie;

IČ: ν (N—H) 3 432, ν (NC—H) 2 780, ν (C=O) 1 721, ν (C=C) 1 604, δ (C—N—H) 1 508;

Analýza

pre $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ (M. r. = 348,49);

vypočítané:

68,93 % C, 9,26 % H, 8,04 % N;

zistené:

69,54 % C, 9,56 % H, 8,05 % N.

6. 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-pentyloxykarbamát $n_D^{20} = 1,5146$;

$R_f = 0,54$;

výťažok 80 % teórie;

IČ: ν (N—H) 3 430, ν (NC—H) 2 778, ν (C=O) 1 720, ν (C=C) 1 604, δ (N—C—H) 1 511;

Analýza

pre $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ (M. r. = 362,52);

vypočítané:

69,58 % C, 9,45 % H, 7,73 % N;

zistené:

70,08 % C, 9,38 % H, 7,56 % N.

7. 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-hexyloxykarbanilát $n_D^{20} = 1,5124$;

$R_f = 0,56$;

výťažok 88 % teórie;

IČ: ν (N—H) 3 434, ν (NC—H) 2 777, ν (C=O), 1 720, ν (C=C) 1 605, δ (C—N—H) 1 513;

Analýza

pre $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$ (M. r. = 376,55);

vypočítané:

70,18 % C, 9,64 % H, 7,44 % N;

zistené:

71,45 % C, 9,22 % H, 7,32 % N.

8. 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-heptyloxykarbanilát $n_D^{20} = 1,5096$;

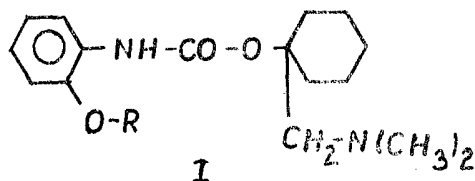
$R_f = 0,57$;

výťažok 83 % teórie;

IČ: ν (N—H) 3 430, ν (NC—H) 2 780, ν (C=O) 1 720, ν (C=C) 1 605, δ (C—N—H) 1 510.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

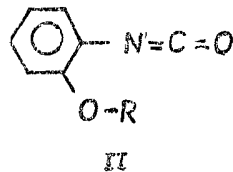
1. 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-alkoxykarbaniláty všeobecného vzorca I



kde

R znamená lineárny alkylový reťazec s počtom atómov uhlíka 1 až 8.

2. Spôsob prípravy 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-alkoxykarbonilátov všeobecného vzorca I podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať 1-dimetylamínometylcyklohexanol s 2-alkoxyfenylizokyanátmi všeobecného vzorca II



kde

R má hore uvedený význam po dobu 12 až 15 hodín v prostredí toluénu pod spätným tokom.

3. Spôsob prípravy podľa bodu 2, vyznačujúci sa tým, že sa na surový 1-(dimetylamínometylcyklohexylmetyl)-2-alkoxykarbanilát pôsobí bezvodou kyselinou oxálovou za vzniku [1-(2-alkoxykarbaniloyloxy)cyklohexylmetyl]dimetylamóniumhydrogénoxalátu, z ktorého sa pôsobením trietylamínu z vodného roztoku vytesní 1-(dimetylamínometylcyklohexyl)-2-alkoxykarbanilát všeobecného vzorca I.