

Katarzyna Kieć-Kononowicz

3-N-ALKILOAMINO I ALKILOAMIDO POCHODNE
HYDANTOINY ORAZ TIOHYDANTOINY

Praca doktorska wykonana
w Katedrze Chemii Farmaceutycznej
AM w Krakowie

Promotor: Doc. dr hab. Alfred Zejc

Kraków 1978

Bibl. Medyczna CM UJ



1816102691

Panu Docentowi dr hab. Alfredowi Zejcowi,
Promotorowi niniejszej pracy, składam ser-
deczne podziękowania za pomoc w podjęciu
tematu, cenne wskazówki oraz wszechstronne
rady udzielane w czasie wykonywania pracy

Spis treści.

1. Alkilowanie układu hydantoiny i 2-tiohydantoiny	3
1.1. Alkilowanie hydantoiny	3
1.2. Alkilowanie 2-tiohydantoiny	9
1.3. O-Alkilowanie układu hydantoiny	12
2. Hydroksyalkilowanie i aminoalkilowanie hydantoiny	13
3. Reakcje hydantoin z chlorkami i bezwodnikami kwasowymi ..	19
4. Reakcje układu hydantoiny z aminami	22
5. Założenia i cel pracy	25
6. Badania własne	28
6.1. Amidy kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego ..	28
6.2. Zasady Mannicha	31
6.3. 3-N-/ α -amino- β -hydroksypropylo/ pochodne 5,5-dwufe- nylohydantoiny	36
6.4. 2-Amino pochodne 5,5-dwufenyloimidazolin-4-onów	37
6.5. Pochodne imidazo-[2,1-b]-tiazoli i ich przemiany chemiczne	40
7. Wstępne badania farmakologiczne	45
8. Część doświadczalna	47
8.1. Produkty wyjściowe i metody badań fizykochemicznych	47
8.2. Reakcje chlorku kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego z aminami	49
8.2.1. Anilidy kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego	49
8.2.2. Piperazynamidy kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydan- toino octowego	51
8.2.3. Pochodne N ₁ ,N ₄ bis-/5,5-dwufenylo 3-N-hydan- toinylo acetylo/ piperazyny	54

8.3. Aminometylowe pochodne 5,5-dwufenylohydantoiny oraz 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoiny	59
8.4. Reakcje β,γ -epoksypropylo 5,5-dwufenylohydantoiny z aminami aromatycznymi	70
8.5. Reakcje 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoiny z aminami ...	71
8.6. Pochodne imidazo-[2,1-b]-tiazoli i ich przemiany chemiczne	76
9. Wnioski	82
10. Piśmiennictwo	84

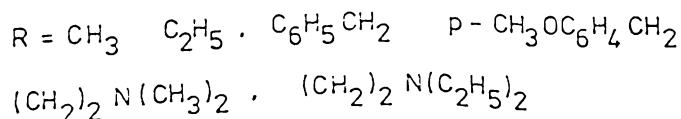
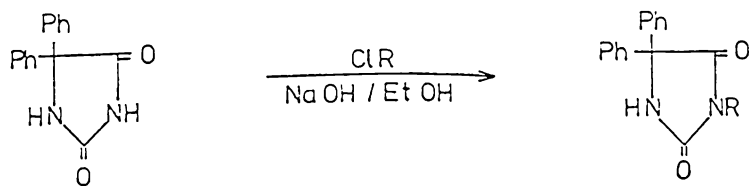
1. Alkilowanie układu hydantoiny i 2-tiohydantoiny.

Pochodne hydantoiny podstawione w N₁ lub N₃ można otrzymywać na drodze cyklizacji odpowiednich związków zawierających podstawniki przy atomach azotu, względnie przez bezpośrednie wprowadzanie podstawników do tych atomów w pierścieniu hydantoinowym.

1.1. Alkilowanie hydantoiny.

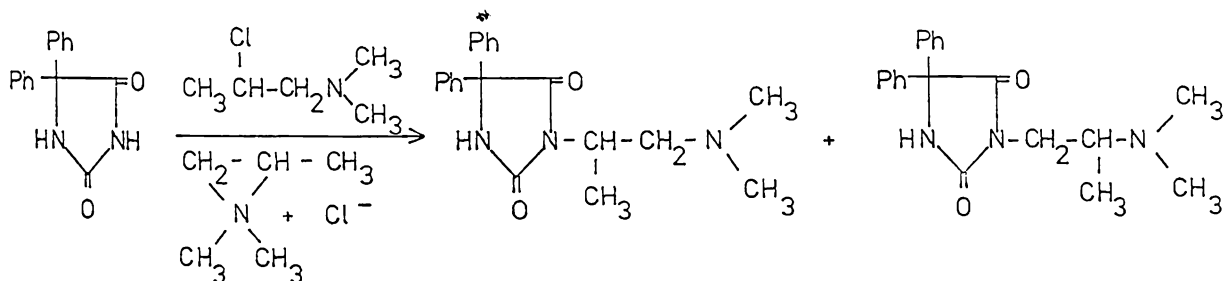
Pinner /100/ pierwszy stwierdził, że pochodne hydantoiny mogą być alkilowane w położeniu N₃ przez działanie w środowisku alkalicznym halogenkami alkilowymi. Ogrzewając 5-fenylohydantoinę z jodkiem metylu w obecności równomolowej ilości wodorotlenku potasu w metanolu otrzymał on 3-metylo-5-fenylohydantoinę. Metodę tę wykorzystano także przy N₃ alkilowaniu hydantoiny /54/ oraz 1-fenylohydantoiny /49/. Stosowano ponadto inne czynniki alkilujące jak: siarczan dwumetylu /6, 25-29, 73, 119/, dwuazometan /9/, bromek etylu w pirydynie/24/, chlorek p-nitrobenzylu /46, 85/, chlorek benzylu /64/ oraz inne pochodne alkilowe lub aryłowe /108/.

Hoffmann /65/ otrzymał N₃ alkilowe i aminoalkilowe pochodne 5,5-dwufenylohydantoiny działając odpowiednimi chlorkami alkilowymi lub aminoalkilowymi.

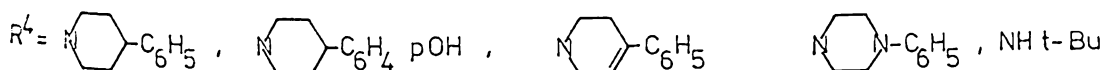
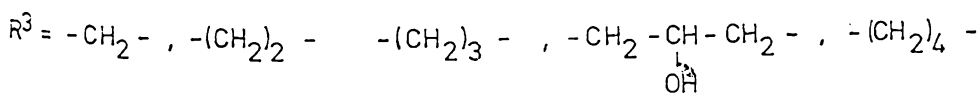
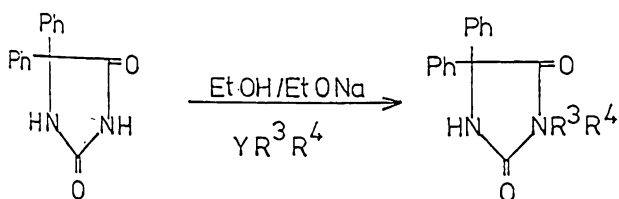


W reakcji chlorowcowych pochodnych aminoalkilowych z N₁ arylohydantoinami prowadzonej w eterach w atmosferze azotu wobec wodorok sodu, powstają N₃ aminoalkilowe pochodne N₁ arylohydantoin /14/. Podobne pochodne 5,5-dwufenylo i 5,5-bis/p-metoksyfenylo/ hydantoiny uzyskano w reakcji alkilowania w toluenie wobec amidku sodu /31, 32/.

Casagrande i wsp. /20/ otrzymali pochodne N₃ t-aminoalkilowe przez działanie odpowiednimi chlorkami t-aminoalkilowymi wobec etoksyanu sodu w etanolu lub wobec amidku sodu w toluenie. Na przykładzie 1-dwumetyloamino 2-chloropropanu jako środka alkilującego stwierdzono powstawanie dwóch izomerów. Zjawisko to można wyjaśnić w ten sposób, że w procesie alkilowania powstaje jon etylenoimoniowy.



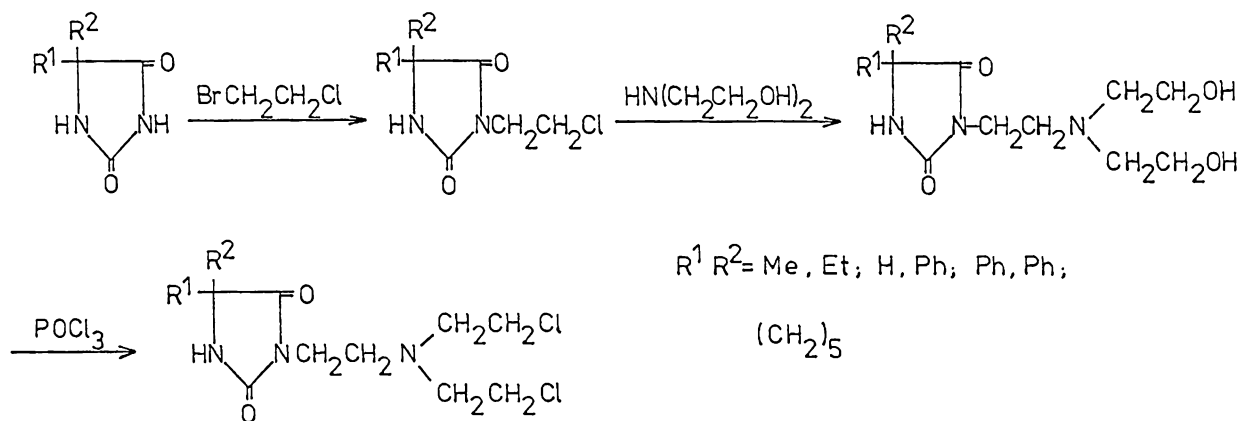
Także Hayao i wsp. /58/ otrzymali szereg dalszych N₃ aminoalkilo podstawnych 5,5-dwufenylohydantoiny.



Driscoll i wsp. /42, 43, 98/ badali reakcję 1-chloro-2-bromo-

etanu z 5,5-dwupodstawionymi hydantoinami uzyskując N₃ β-bromoetylowe pochodne hydantoiny, które poddane działaniu bis etanoloaminy, a następnie chlorowaniu przechodzą w odpowiednie pochodne iperytu azotowego.

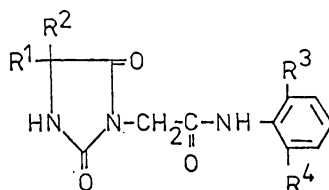
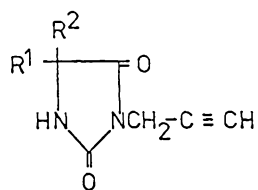
- 3 -



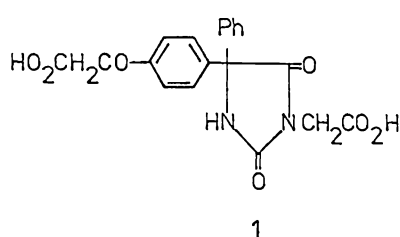
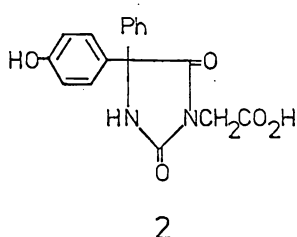
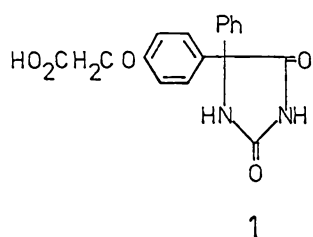
N₃ aminoalkilowe pochodne 5,5-dwupodstawionych hydantoin były przedmiotem badań innych autorów /30, 56, 57, 142, 144/.

Reakcja 5,5-dwufenylohydantoiny z 1,2-dwubromoetanem wobec etanolanu prowadzi do powstawania z niewielkimi wydajnościami 3-N-β-bromoetylo-5,5-dwufenylohydantoiny /71/. Badając szerzej tę reakcję z udziałem dwuhalogenoalkanów /34/ stwierdzono, że w środowisku alkoholowo-wodnym sól sodowa 5,5-dwufenylohydantoiny reaguje z nadmiarem 1,2-dwubromoetanu lub 1,3-dwubromopropanu tworząc z wysoką wydajnością 3-N-β-bromoetylo względnie 3-N-γ-bromopropylo pochodne 5,5-dwufenylohydantoiny. Alkilowanie soli sodowej 5,5-pięciometylenohydantoiny za pomocą 3-chloro-1,2-dwuhydroksypropanu daje 3-N-/2,3-dwuhydroksypropylo/-5,5-pięciometylenohydantoinę /121/. Przedmiotem szczegółowych badań była reakcja soli sodowej 5,5-dwufenylohydantoiny z β, γ-epichlorhydriną w środowisku wodnym. W reakcji tej otrzymano 3-N-β,γ-epoksypropylo-5,5-dwufenylohydantoinę /144/.

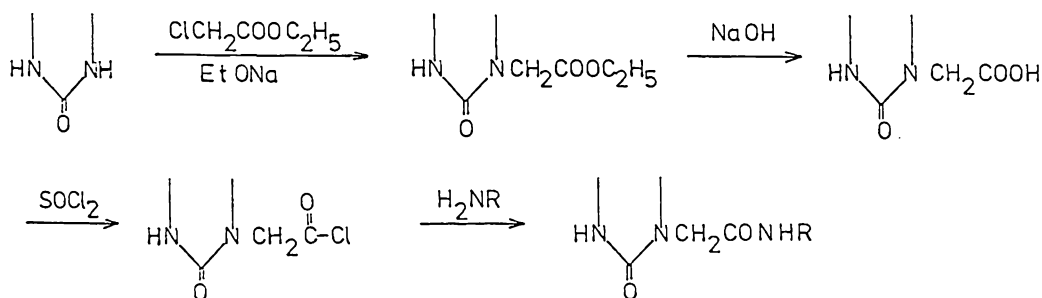
Danielsson i wsp. /37/ zajmowali się alkirowaniem 5,5-dwupodstawionych hydantoiny za pomocą bromku propargilowego lub pochodnych α-chloroacetanilidu, uzyskując odpowiednie pochodne.



Przez działanie na pochodne hydantoiny kwasem chlorooctowym otrzymano pochodne kwasów N₃ hydantoino octowych /50, 66/. W analogicznej reakcji z 5-/p-hydroksyfenylo/, 5-fenylo hydantoiną /16/ powstają dodatkowo produkty O-alkilowania w pierścieniu fenylowym w następujących proporcjach:



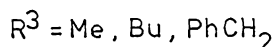
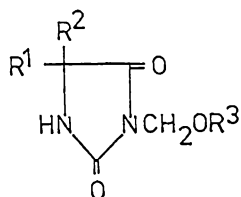
Estry kwasów N₃ hydantoino octowych były przedmiotem prac wielu autorów /45, 47, 94, 136/. Winstead i Hamel /136/ otrzymali tego typu estry, które po hydrolizie alkalicznej przeprowadzili w chlorki kwasowe, a następnie w amidy.



Shaffer i wsp. /113/ przeprowadzili alkirowanie pochodnych hydantoiny za pomocą estru etylowego kwasu 3-chloropropionowego w środowisku etanolowego roztworu wodorotlenku potasu. Badano także możliwość zastosowania DMF jako rozpuszczalnika w różnych temperaturach wobec węglanu potasowego, stwierdzając jednak powstawanie nie-

wielkich ilości odpowiednich pochodnych kwasu 3-N-hydantoinopropionowego. Blade i Torres /11/ opracowali syntezę kwasu 3-N 5,5-dwufenylohydantoinomasłowego i jego pochodnych.

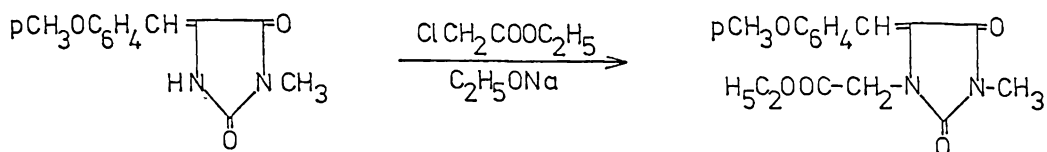
Innym przykładem alkilowania 5,5-dwufenylohydantoiny było zastosowanie chlorosiarczanu dwuetylowego $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ /40/ lub odpowiednich eterów chlorometylowych /106, 107/.



N₃ alkilowanie hydantoiny i jej pochodnych w środowisku alkalicznym zachodzi stosunkowo łatwo, podczas gdy dalsze alkilowanie w położeniu N₁ idzie opornie. Na przykład Siemonson /116/ usiłował bezskutecznie wprowadzić drugą grupę metylową do 3-N-metylohydantoiny. Większa aktywność grupy NH w położeniu 3 jest wynikiem wpływu aktywującego dwóch grup karbonylowych. Wprowadzane były otrzymywane 1-N,3-N dwumetylo pochodne 5,5-dwufenylohydantoiny, jednak w wyniku działania siarczanem dwumetylu na odpowiednie 1-N,3-N dwuchloropochodne hydantoiny /8/.

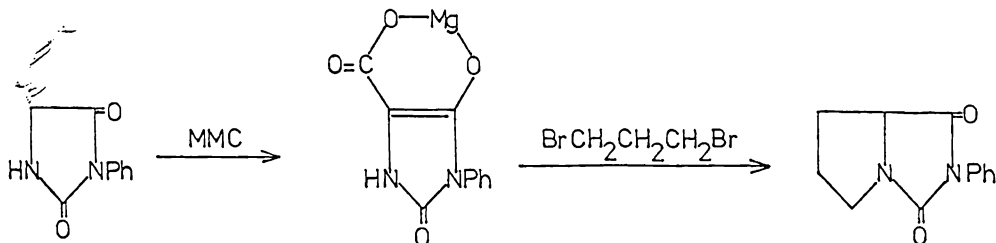
W przypadku obecności wiązania podwójnego przy atomie węgla w położeniu 5 układu hydantoiny następuje aktywowanie grupy NH w położeniu 1, dlatego może łatwo zachodzić także alkilowanie w tym położeniu. Równocześnie grupa NH w położeniu 3 jest nadal bardziej aktywna, jak to wykazano na przykładzie alkilowania 5-anizalohydantoiny /70/. Zastosowanie równomolowej ilości jodku metylu i zasady prowadzi do alkilowania jedynie w położeniu N₃, natomiast ponowne dodanie takiej samej ilości zasady i jodku metylu daje 1-N,3-N dwumetylo-5-anizalohydantoinę. W pracach Picketta i McLeana /99/ stwierdzono, że 3-N-metylo-5-benzylidenohydantoina ma charakter kwaśny, podczas gdy 3-N-metylo-5-benzylhydantoina nie posiada takich włas-

ności, co uzasadnia różne zachowanie tych związków w procesach alki-
lowania. Na przykład przez działanie na sól sodową 3-N-metylo-5-ani-
zalohydantoinę chlorooctanem etylu w środowisku alkoholowym /53/
otrzymano odpowiednie N₁ pochodne tego związku.



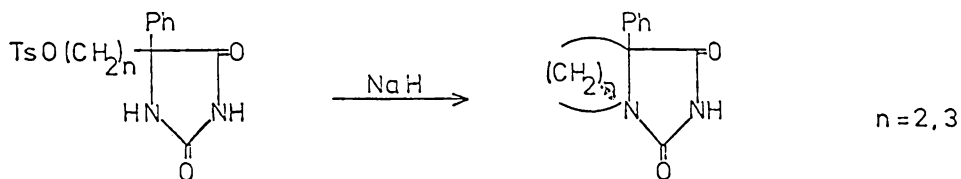
Ostatnio ukazały się publikacje, w których opisano możliwość
N₁ alkirowania pochodnych hydantoiny na innej drodze.

Finkbeiner /48/ zastosował jako produkt przejściowy chelat
magnezowy 5-karboksyhydantoiny. W zależności od ilości środka alki-
lującego otrzymał 5-alkilo lub 1,5-dwualkilopochodne, nie otrzymał
natomiast produktu N₁ alkirowania.



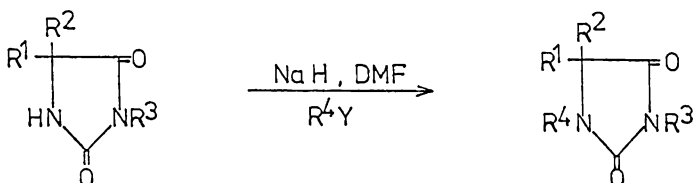
MMC - węglan metylomagnezowy

W niektórych przypadkach zastosowanie wodoru sodu pozwoliło
przeprowadzić N₁ alkirowanie. Smissman opisał powstawanie dwucyk-
licznych pochodnych w wyniku ogrzewania C₅ tozylanoalkilo pochod-
nych hydantoiny /118/.



Orazi i Corral /97/ badali zastosowanie tej metody na przykła-
dzie N₃ podstawnych hydantoiny posiadających różne podstawniki

w położeniu C₅, wykorzystując różne środki alkilujące. Jak wykazano, tozylany alkilowe dają większe możliwości jako środki alkilujące ze względu na ich mniejszą tendencję do uczestniczenia w reakcjach eliminacji prowadzących do powstawania alkenów.

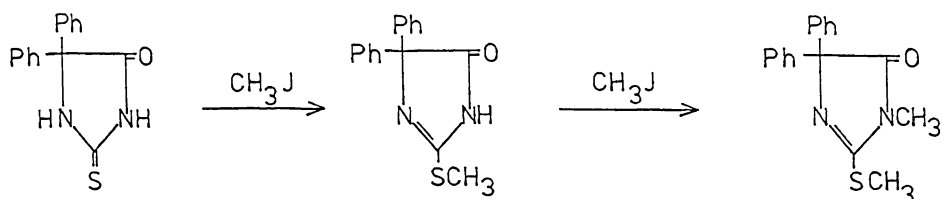


Autorzy prac /37, 130/ otrzymali N₁, N₃ propargilo, alkoksy i acyloksymetylowe pochodne 5,5-dwufenylo i 5-etylo 5-fenylhydantoiny. N₃ podstawne hydantoiny alkilowano nadmiarem β,γ-epichlorhydryny wobec chlorku czterometylo lub etylo amoniowego otrzymując 1-N-/β,γ-epoksypropylowe/ pochodne hydantoiny /103, 121/.

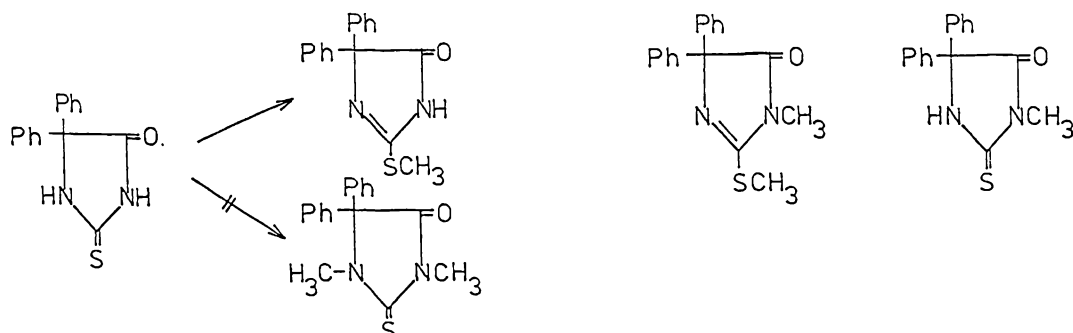
Opisano ciekawą metodę /95/ syntezy mono N₁ alkilowych pochodnych hydantoiny, nie posiadających w położeniu C₅ ugrupowań aktywujących, polegającą na zablokowaniu w pierwszym etapie pozycji N₃ przez aminometylowanie. Alkilowanie w położeniu N₁ prowadzono w środowisku DMF w temperaturze pokojowej wobec wodoru sodu, po czym usunięto grupę ochraniającą przez kontrolowaną hydrolizę zasadową lub kwaśną. Reakcja ta może być prowadzona w jednym etapie, to jest bez wydzielania produktu aminometylowania.

1.2. Alkilowanie 2-tiohydantoiny.

2-Tiohydantoina w reakcji z siarczanem dwumetylowym w środowisku alkalicznym tworzy początkowo 2-metylotiohydantoinę, a następnie 2,3-dwumetylo 2-tiohydantoinę /7/. Alkilowaniem 2-tio i 2,4-dwutiohydantoiny zajmowali się Carrington i Waring /19/. Stwierdzili oni, że 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoina reaguje z jodkiem metylu tworząc początkowo odpowiednią metylotio pochodną, która ulega dalszemu metylowaniu w położeniu 3.

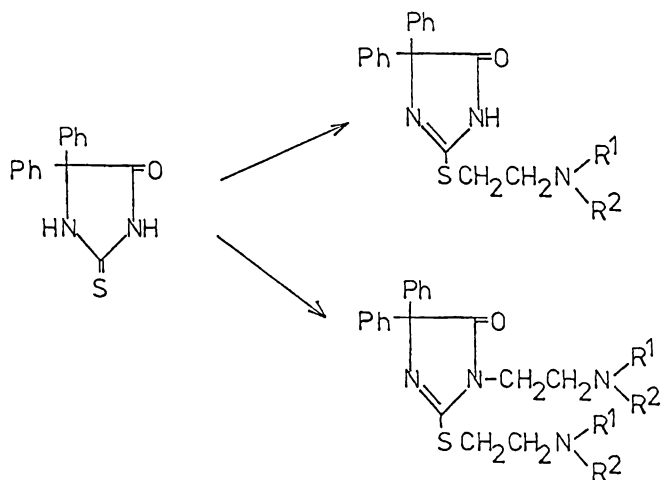


W czasie alkilowania dwuazometanem obserwowano tworzenie się trzech produktów. Oprócz dwóch wymienionych wyżej produktów metylowania powstaje ponadto produkt N₃ metylowania. Nie stwierdzono powstawania 1,3-dwumetylo 2-tiohydantoiny.

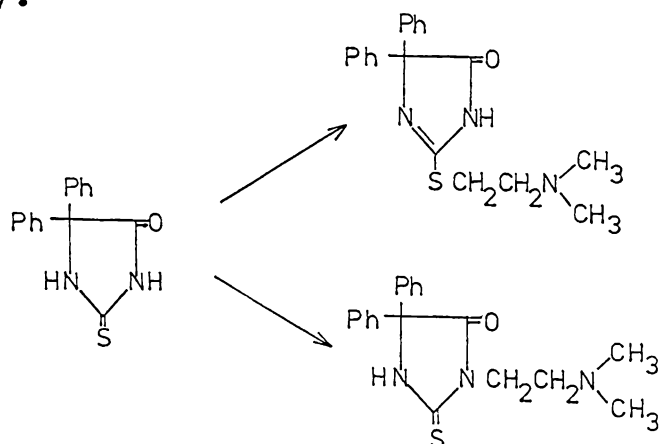


Porównując własności siarczanu dwumetylu, dwuazometanu i jodku metylu jako środków alkilujących stwierdzono, że jodek metylu daje głównie produkty S-metylowania, dwuazometan jest środkiem N-alkilującym, natomiast siarczan dwumetylowy posiada własności pośrednie. Można to wyjaśnić faktem, że metylowanie dwuazometanem w środowisku eterowym ułatwia powstawanie w pierścieniu 2-tiohydantoiny układu -CS-NH-, natomiast wobec innych środków alkilujących stosowanych w polarnych rozpuszczalnikach w obecności wodorotlenku sodu dominuje układ -C/S_H/=N-

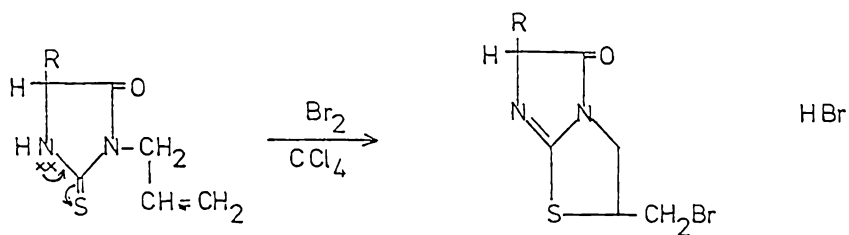
Hideaki i Tamotsu /62/ alkilując 5-benzylideno 2-tiohydantoinę jodkami alkilowymi w etanolowo wodnym roztworze wodorotlenku potasu otrzymywali zarówno produkty S- jak i S,N₃-alkilowania. Hoffman/65/ alkilując 5,5-dwufenyl 2-tiohydantoinę chlorkami aminoalkilowymi w środowisku wodno alkoholowym otrzymał odpowiednie S- podstawne, a także S- i N₃ dwupodstawne tiohydantoiny.



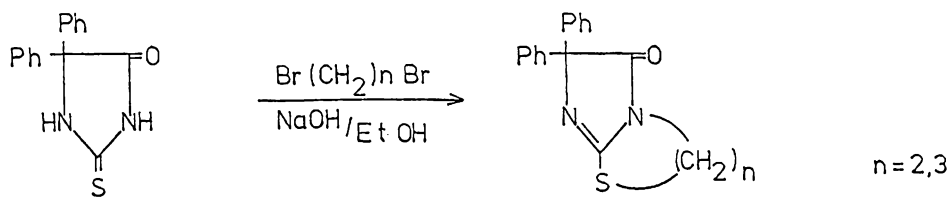
Alkilowanie 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoiny nieznanym nadmiarem chlorowcoalkiloamin w alkoholu wobec alkoholanu sodu prowadzi do powstawania N₃ podstawnej 2-tiohydantoiny, a także S- podstawnej /20/.



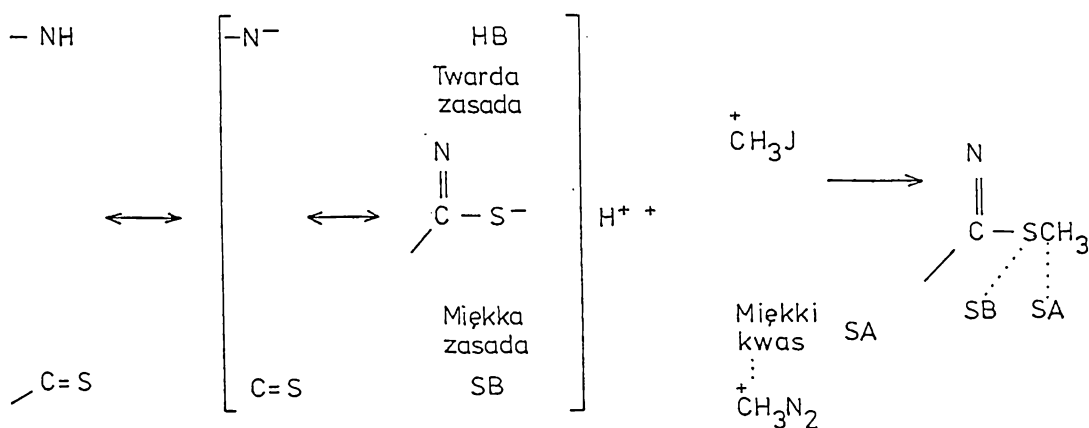
Szczególnym przypadkiem alkilowania 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoiny na atomie siarki jest reakcja 3-N-allylo 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoiny z bromem w środowisku CCl₄ lub chloroformu prowadząca do powstania układu imidazotiazolidynowego /38/.



W reakcji 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoiny w środowisku wodno alkoholowym z dwubromoalkanami obserwowano powstawanie dwucyklicznych układów imidazotiazolidynowego i imidazotiazynowego /33/.



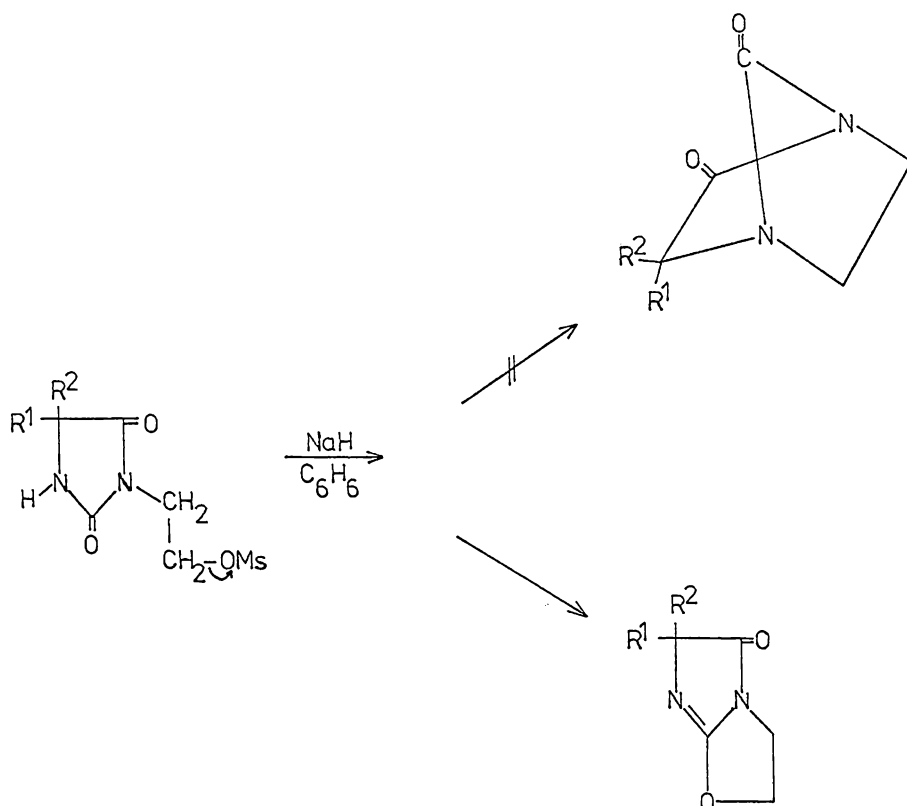
Ostatnio /12/ próbowano zastosować teorię miękkich i twardych kwasów i zasad, aby wyjaśnić alkiłowanie pochodnych 2-tiohydantoiny na atomie S w pierwszej kolejności. Zgodnie z tą teorią w wielokierunkowym przebiegu reakcji termodynamicznie faworyzowany jest taki, który prowadzi do symetrycznych struktur twardy kwas - twarda zasada i miękki kwas - miękka zasada. W ambidentnym anionie tiohydantoinowym atom siarki stanowi bardziej miękkie centrum zasadowe niż atom azotu i dlatego on będzie alkiłowany w pierwszej kolejności przez miękkie kwasy, jakimi są środki alkiłujące, na przykład jodek metylu lub dwuazometan.



1.3. O-Alkiłowanie układu hydantoiny.

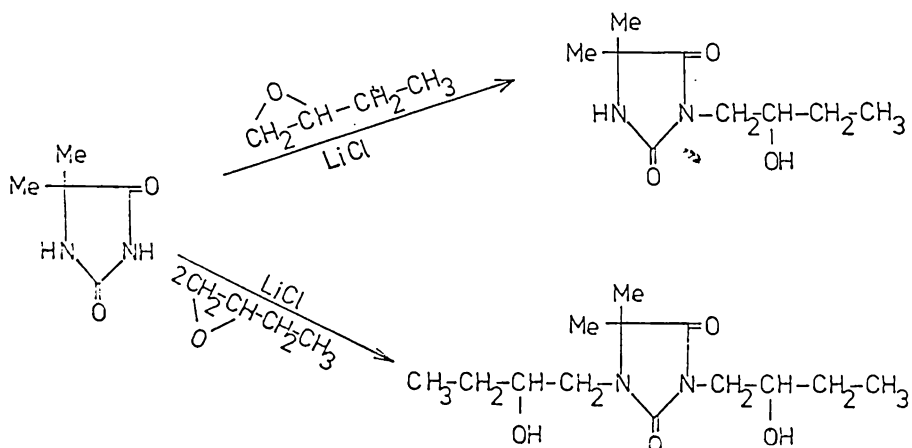
Driscoll i wsp. /87, 92/ opisali metodę O-alkiłowania układu hydantoiny z zastosowaniem wodoru sodu w rozpuszczalnikach apolarnych. Czynniki alkiłujące były przyłączone w położeniu N₃. Wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja doprowadziła do powstania produktu O-, nie

N- alkiłowania dając pochodną imidazooksazolidynową.

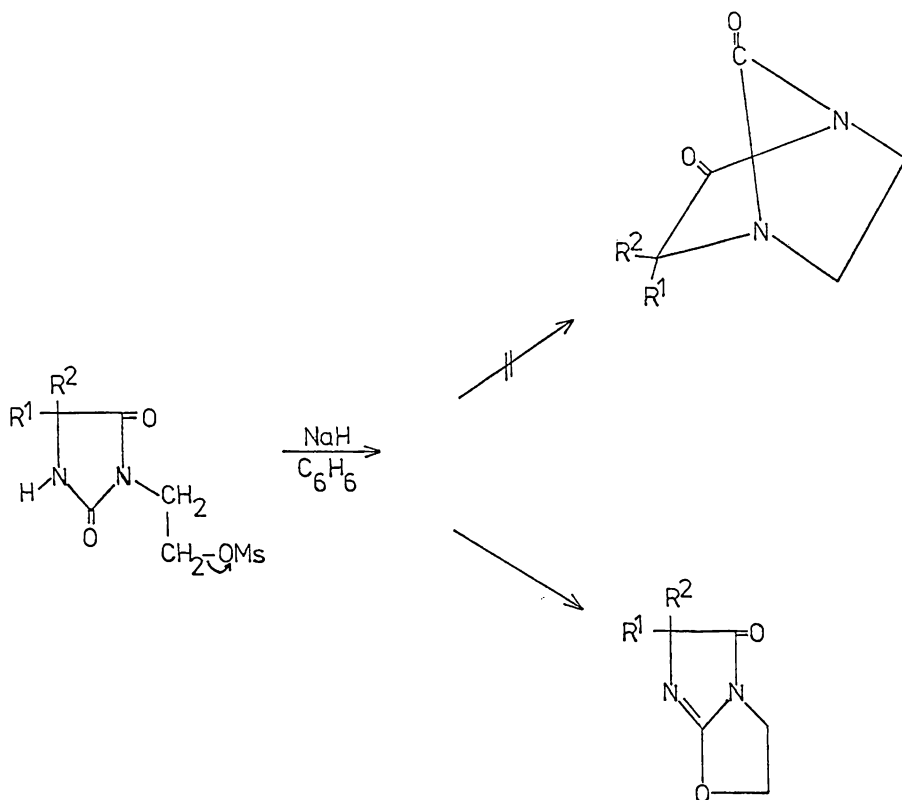


2. Hydroksyalkilowanie i aminoalkilowanie hydantoiny.

Cząsteczka hydantoiny jest szczególnie podatna na działanie epitlenków, dlatego też szereg pochodnych znalazło zastosowanie jako prekursorzy żywic epoksydowych. Na przykład 5,5-dwumetylohydantoina w reakcji z 1,2-tlenkiem butylenu wobec LiCl w zależności od zastosowanych warunków tworzy N₃ lub N₁ i N₃ hydroksybutylo podstawowe /2/.

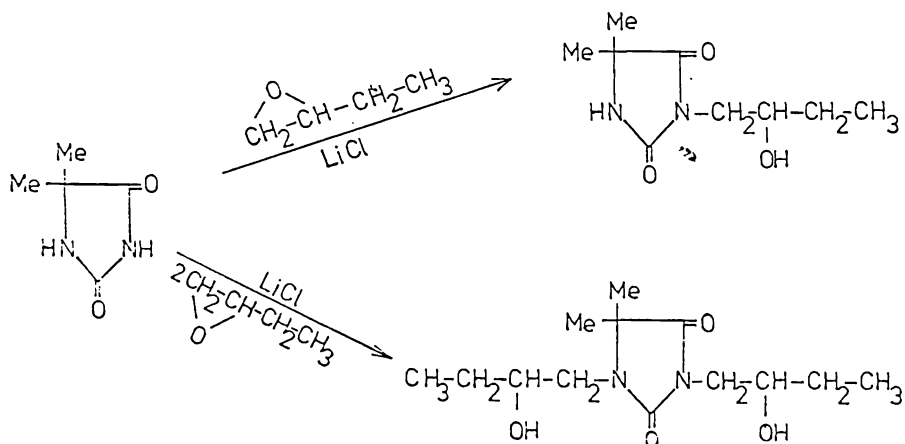


N- alkiłowania dając pochodną imidazooksazolidynową.



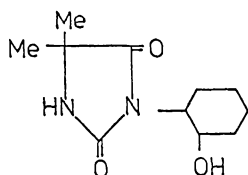
2. Hydroksyalkilowanie i aminoalkilowanie hydantoiny.

Cząsteczka hydantoiny jest szczególnie podatna na działanie epitlenków, dlatego też szereg pochodnych znalazło zastosowanie jako prekursorzy żywic epoksydowych. Na przykład 5,5-dwumetylohydantoina w reakcji z 1,2-tlenkiem butylenu wobec LiCl w zależności od zastosowanych warunków tworzy N₃ lub N₁ i N₃ hydroksybutylo podstawne /2/.

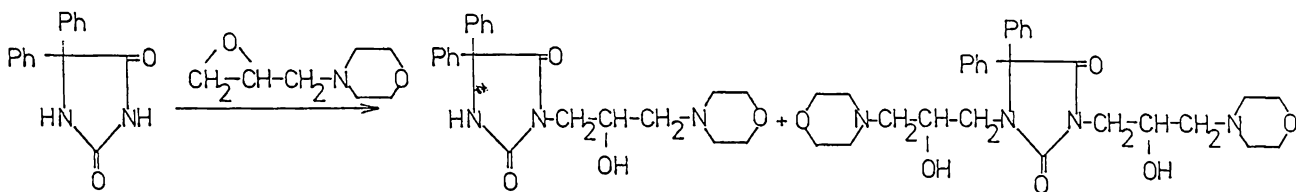


Tego typu reakcje opisano w wielu patentach: z tlenkiem etylenu lub propylenu wobec KOH /4/, z epichlorhydrą /52/, z 1,2-tlenkiem butylenu w reakcji z N₁ bis alkilenohydantoinami /51/.

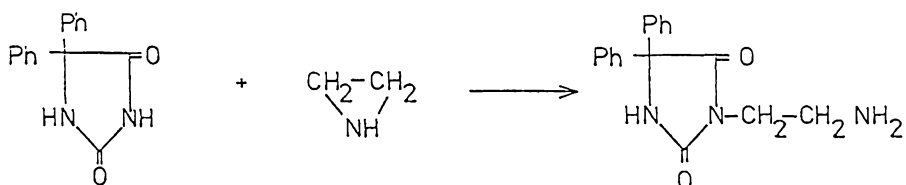
5,5-dwumetylohydantoina reaguje z tlenkiem cykloheksenu wobec LiCl dając N₃ podstawną hydantoiny /3/.



Casagrande i wsp. /20/ przeprowadzili reakcję 5,5-dwufenylohydantoiny z 1,2-epoksy 3-morfolinopropanem uzyskując w zależności od zastosowanych warunków 3-N-β-morfolino-β-hydroksypropylo pochodną lub odpowiednią N₁,N₃ dwupodstawną.



Shaffer i wsp. /112/ stwierdzili, że 5,5-dwufenylohydantoina ogrzewana z etylenoiminą w etanolu tworzy z dobrą wydajnością 3-N-β-aminoetylo/-5,5-dwufenylohydantoinę.

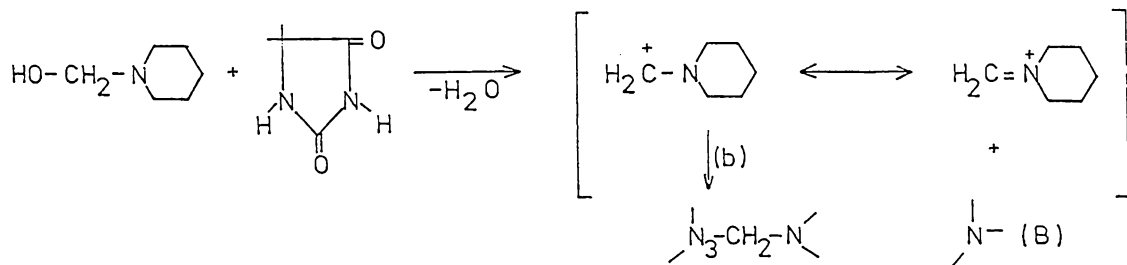


Szczególnie interesującą metodą umożliwiającą wprowadzenie podstawników do pierścienia hydantoinowego jest aminometylowanie /reakcja Mannicha/. W reakcji tej biorą udział 3 komponenty: nukleofilna kwaśna, elektrofilna i nukleofilna zasadowa. W zależności od charakteru komponenty nukleofilnej kwaśnej może występować C, N, P, S lub Se aminometylowanie. W przypadku hydantoin możliwe jest N aminometylowanie. Bombardieri i Taurins /13/ otrzymali N₁,N₃ bis

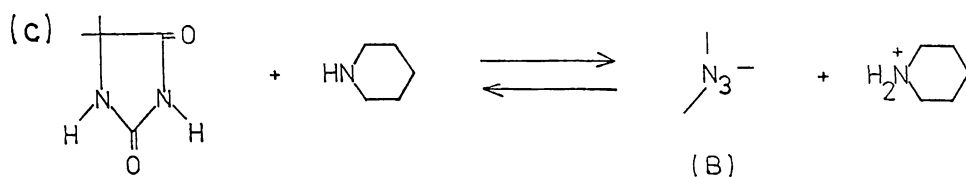
N-morfolinometylo pochodne hydantoiny w reakcji hydantoiny lub 5,5-dwumetylohydantoiny z udziałem formaldehydu i morfoliny. Późniejsze prace wykazały, że w reakcji aminometylowania hydantoin otrzymuje się głównie N₃ podstawione pochodne.

Podano szereg ogólnych mechanizmów reakcji aminometylowania. Hellman i Opitz /61/ za główny etap uważali powstawanie jonu karboimoniowego /z formaliny, drugorzędowej aminy i protonu/. Zinner i wsp. /145/ uważali, że w pierwszym rzędzie powstaje hydroksymetylowa pochodna w wyniku reakcji pomiędzy formaldehydem i kwaśną komponentą N-H. Jak wykazali Orazi i Corral /96/ w przypadku hydantoin zarówno jeden jak i drugi mechanizm uzasadnia powstawanie głównie N₃ podstawionych produktów. Uwzględniając pierwszy mechanizm początkowo powstała hydroksymetylowa pochodna drugorzędowej aminy, będzie tworzyła jon karboimoniowy reagując z 3-N-H, ponieważ stała dysocjacji kwasowej tego ugrupowania /pKa 9,12 dla hydantoiny/ jest znacznie wyższa niż dla 1-N-H /pKa 14 lub więcej/. Dlatego tworzy się anion hydantoinowy B, który prowadzi do produktu końcowego /zgodnie z równaniem b/.

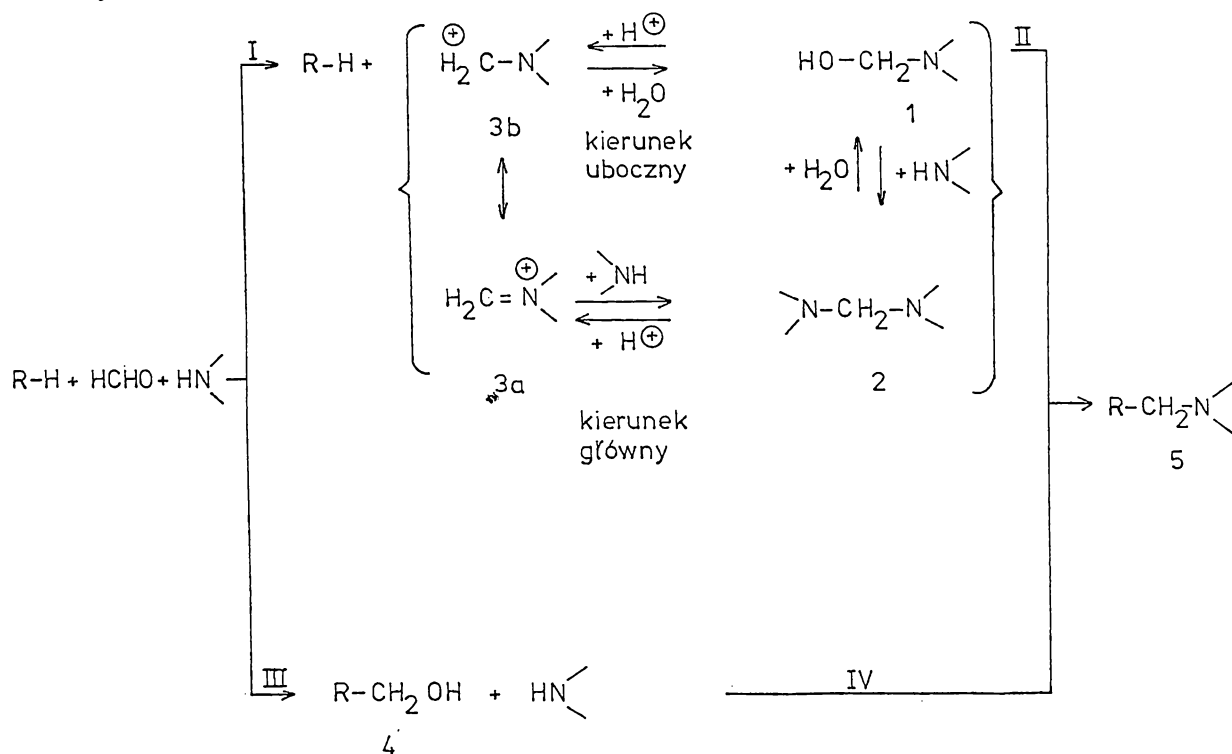
(a)



Jeżeli natomiast reakcja zaczyna się od nukleofilowego ataku na formaldehyd kwaśnej komponenty N-H, najbardziej reaktywną częścią będzie także 3-N-H, ponieważ zgodnie z równaniem /c/ anion B będzie tworzony łatwiej i to on będzie czynnikiem atakującym formaldehyd.



Tramontini /125/ podał ogólny schemat reakcji aminometylowania.



Reakcja przebiega w dwóch etapach: najpierw amina reaguje z formaldehydem dając produkt kondensacji /1 \rightleftharpoons 2 \rightleftharpoons 3/ - etap I, który następnie reaguje z substratem R-H /etap II/. Na ogół reakcja nie przebiega w innym możliwym kierunku - etap III i IV, chociaż trzeba wymienić wiele pozytywnych reakcji /dla układu hydantoiny: 39, 86, 135, 138-140, 143/ między hydroksymetylowymi pochodnymi 4 i aminami dających zasady Mannicha 5.

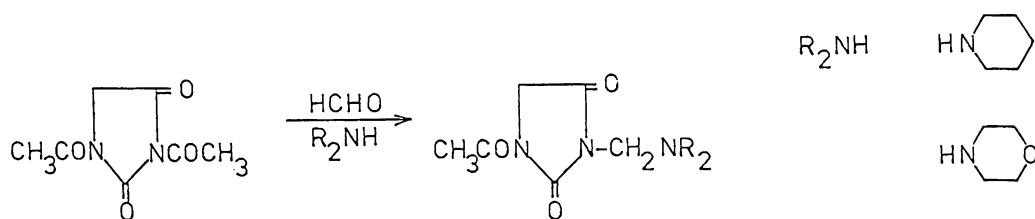
Inne doświadczenia wykazują /96/, że podstawione hydantoiny tworzą głównie N₃ podstawne pochodne nie tylko ze względów elektro- nowych, ale także ze względu na efekt osłaniający podstawników przy

atomie C₅. Na przykład z 3,5,5-trójmetylohydantoiny można otrzymać 1-N-/morfolinometylo/-3,5,5-trójmetylohydantoinę; w identycznych warunkach 3-N-metylo-5,5-pięciometylenohydantoina nie reaguje. Bombardieri otrzymał 1-N,3-N bis morfolinometylo 5,5-dwumetylohydantoinę /13/; w analogicznych warunkach 5,5-pięciometylenohydantoina jest podstawiana tylko w położeniu N₃.

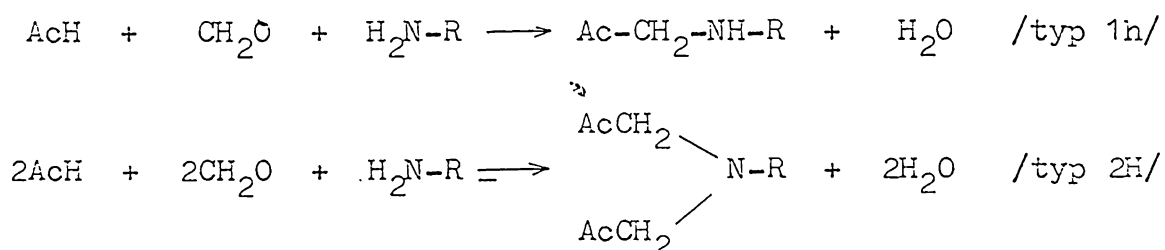
W reakcji Mannicha z pochodnymi 2-tiohydantoiny otrzymano jedynie N₃ aminometylowe pochodne, nie obserwowano natomiast S-amino - metylowania.

Autorzy szeregu prac zajmowali się aminometylowaniem układu: hydantoiny /35,39,67,86,96,109,133-135,137-141,143/, 2-tiohydantoiny /86,133,137,139,140/, 4-tiohydantoiny /114/ i 2,4-dwutiohydantoiny /139/.

Coker i Fields /35/ opisali reakcję Mannicha 1-N,3-N-dwuacetylowej pochodnej hydantoiny, w wyniku której otrzymali 1-N-acetylo 3-N-aminometylo pochodną hydantoiny



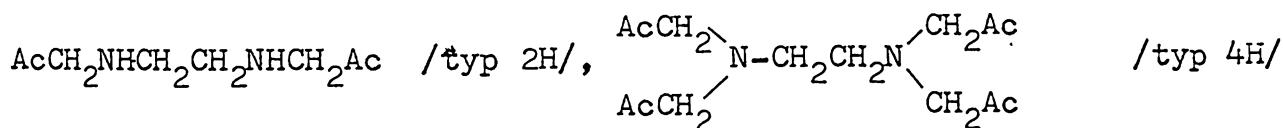
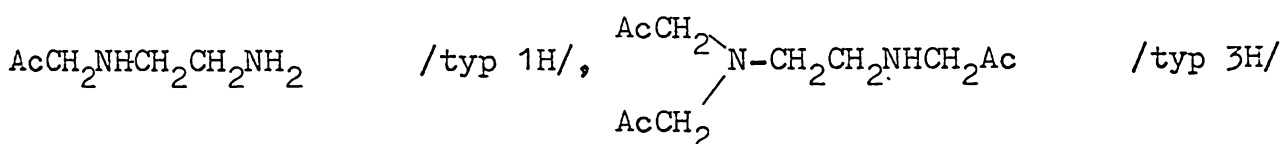
Ciekawie przebiega reakcja aminoalkilowania z udziałem amin pierwszorzędowych jako nukleofilnej komponenty zasadowej. Jak wiadomo /60,104/, pierwszorzędowe aminy alkilowe mogą tworzyć drugorzędowe /typ 1H/ lub trzeciorzędowe /typ 2H/ zasady Mannicha.



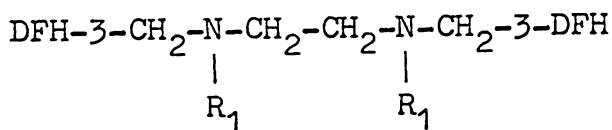
reakcji 5,5-dwufenylohydantoiny z formaldehydem i alkiloami -

nami w etanolu, w niskiej temperaturze /0-5°C/ otrzymano trzeciorzędowe zasady Mannicha typu 2H /140/. Natomiast zastosowanie I-rzędowych amin aromatycznych prowadzi do powstawania drugorzędowych zasad Mannicha typu 1H /134, 135, 140, 146/.

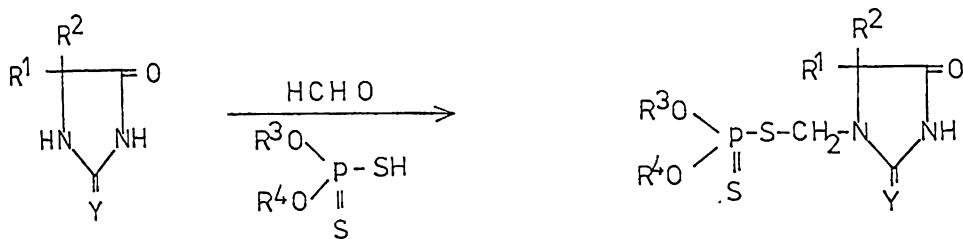
Reakcja z alkilenodwuaminami pierwszorzędowymi może mieć przebieg wielokierunkowy, w zależności od szeregu czynników, szczególnie temperatury, molowego stężenia reagentów lub charakteru chemicznego komponenty nukleofilnej kwaśnej /60, 104/. Mogą powstawać produkty typu 1H - 4H.



W reakcji z etylenodwuaminą, a także N,N-dwubenzylodwuaminą 5,5-dwufenylohydantoina tworzy wobec HCHO drugorzędową zasadę Mannicha typu 2H /140/.



Autorzy patentu /89/ opisali ciekawy przykład reakcji Mannicha w której czynnikiem nukleofilowym zasadowym jest hydantoina, a nukleofilnym kwaśnym ester alkilowy kwasu tiofosforowego. Po dwugodzinnym ogrzewaniu reagentów z nieznacznym nadmiarem formaliny w benzenie otrzymano N₁ podstawioną pochodną hydantoiny.



Y = O lub S

R¹ = H, R² = iso Pr

R¹ = R² = Me

R¹ = H, R² = CH₂ = CH - CH₂ - CH₂ - CH -
|
C₂H₅

R³ = R⁴ = Et, Me, iso Pr

3. Reakcje hydantoin z chlorkami i bezwodnikami kwasowymi.

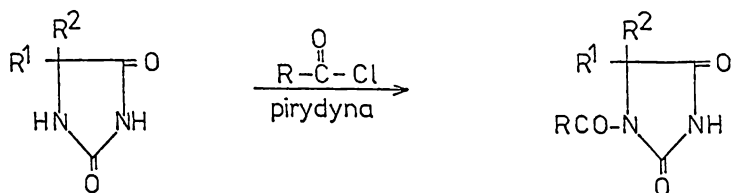
Hydantoiny w reakcji z bezwodnikami kwasowymi łatwiej ulegają podstawieniu w położeniu N₁, po czym następuje tworzenie N₁,N₃ dwupodstawnych pochodnych /132/.

Acetylowe pochodne hydantoin otrzymano przez działanie na hydantoiny bezwodnikiem kwasu octowego /23, 54, 100/. N₁,N₃ dwuacetylową pochodną hydantoiny otrzymał Siemonson /116/. Związek ten łatwo ulega hydrolizie do 1-N acetylohydantoiny. 3-N metylohydantoina tworzy tylko monoacetylową pochodną. Przeprowadzono także acetylowanie N₃ podstawnych 2-tiohydantoiny /68/. Salmon i Kozłowski /105/ stwierdzili powstawanie dwu izomerycznych acetylowych pochodnych 5,5-dwumetylohydantoiny: N₁ acetylowej pochodnej, otrzymanej uprzednio przez Biltza i Slotte /10/, która była rozpuszczalna w ługach i N₃ acetylowej pochodnej, opisaną już przez Bucherera i Steinera /15/, która ulega bardzo łatwo hydrolizie lub w trakcie ogrzewania przekształceniu w N₁ acetylową pochodną.

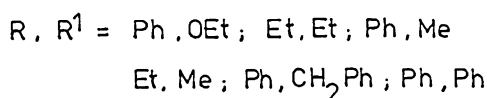
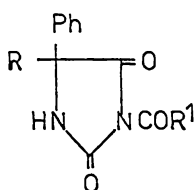
Reakcję 5,5-dwufenylohydantoiny z różnymi bezwodnikami badał

kilku autorów /5, 88/.

W reakcji chlorków kwasowych w roztworze pirydyny uzyskano /77/ N₁ acylopochoodne hydantoiny. W porównaniu z reakcją z bezwodnikami kwasowymi /6/ reakcja ta zachodziła w znacznie krótszym czasie.

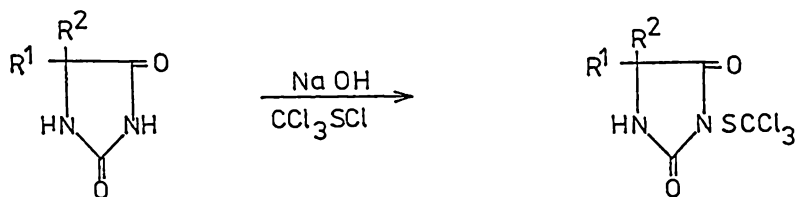


N₃ acylowe pochodne hydantoiny powstają także w reakcji soli sodowych 5,5-dwupodstawnych hydantoiny z chloromrówczanem etylu lub z chlorkami acylowymi w środowisku benzenu lub eteru /122/.



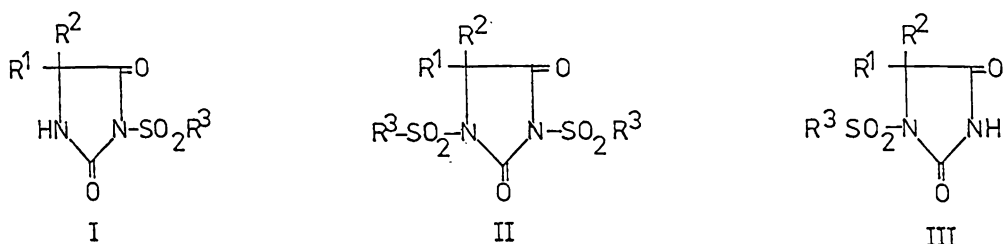
Opisano analogiczną reakcję 5,5-dwufenylohydantoiny z chloromrówczanami alkilowymi w chlorku etylenu wobec N-etylopiperydiny lub trójetyloaminy /110, 111/.

W reakcji hydantoiny z chlorkiem kwasu trójchlorometylosulfonylowego otrzymano 3-N- trójchlorometylotiopochoodne hydantoiny /36, 77/.

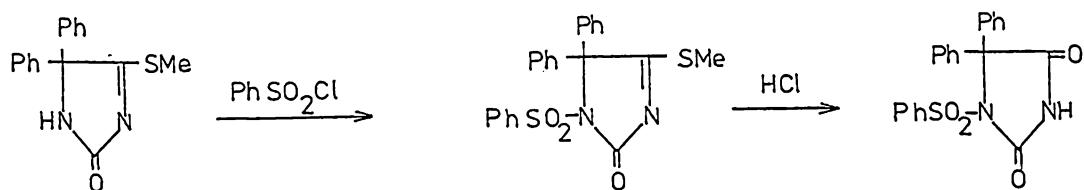


Sól sodowa hydantoiny ogrzewana z chlorkiem alkilosulfonylowym początkowo tworzy N₃ sulfonylową pochodną, która ulega dalszemu alkilosulfonowaniu w położeniu N₁ /128/. Autorzy patentu /123/ otrzymali N₁ alkilosulfonylowe pochodne N₃ podstawionych hydantoin.

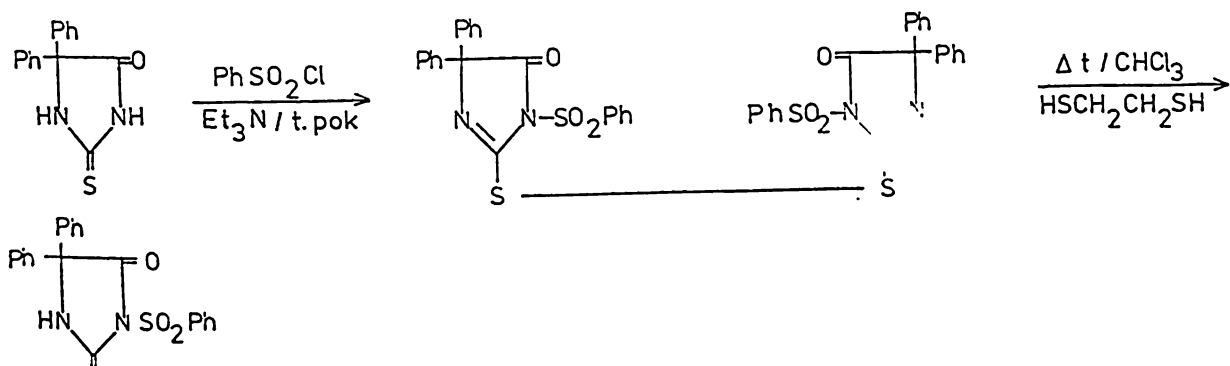
Reakcja hydantoiny z chlorkami arylosulfonyłowymi wobec NaOH lub trójetyloaminy ma przebieg analogiczny /127/. Jeśli jako zasadę zastosowano pirydynę, to niezależnie od ilości reagentów otrzymywano jedynie produkt I, który ogrzewany w obecności wodoru sodu ulega przekształceniu w związek III /127, 129/.



N_1, N_3 bis fenylosulfonyłowe pochodne bardzo łatwo odszczepiają ugrupowanie $3-SO_2Ph$ tworząc N_1 fenylosulfonyłowe pochodne na przykład w trakcie ogrzewania z rozcieńczonymi alkalicami, kwasami lub aminami /74/. Także Kobayashi i Umemoto /74, 76/ zajmowali się degradacją fenylosulfonyłowych pochodnych 5,5-dwufenylohydantoiny. N_1 -fenylosulfonyłowa pochodna 5,5-dwufenylohydantoiny została też sporządzona w następujący sposób /47/:

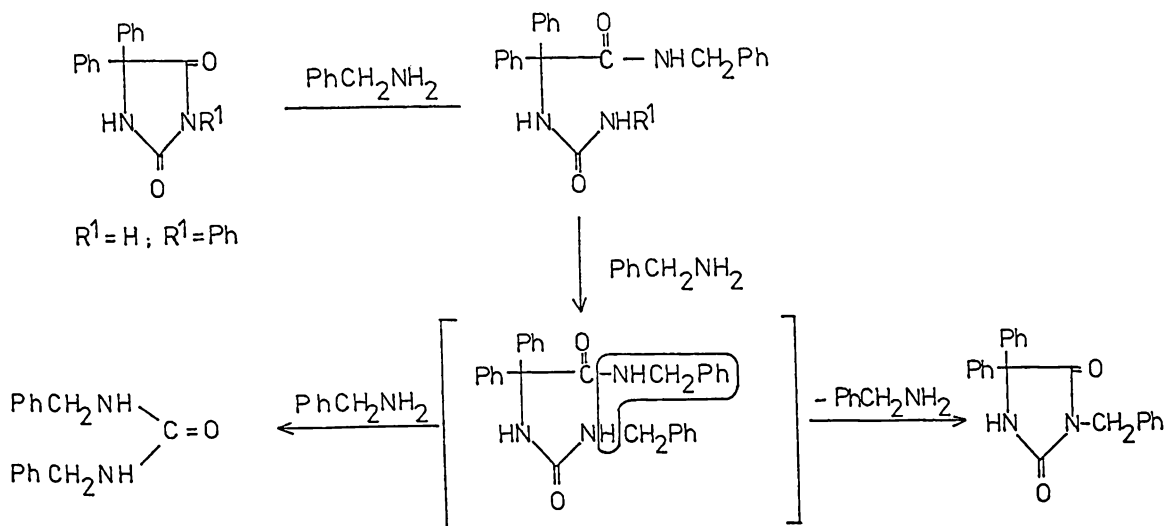


W reakcji 5,5-dwupodstawnej 2-tiohydantoiny z chlorkiem arylosulfonyłowym otrzymywano początkowo dwusiarczek, który ogrzewany w chloroformie ulegał przekształceniu w N_3 -arylosulfonyłową pochodną /75, 126/.



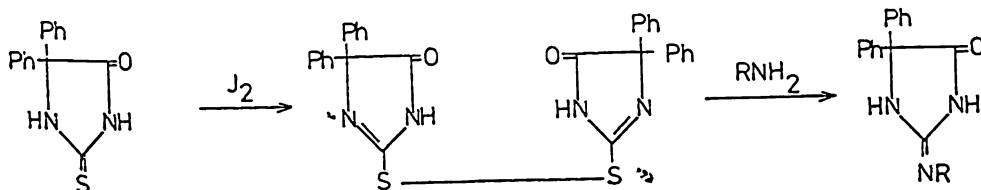
4. Reakcje układu hydantoiny z aminami.

Ogrzewanie 5,5-dwufenylohydantoiny lub 3-N,5,5-trójfenylohydantoiny z benzyloaminą w pierwszym etapie prowadzi do powstania amidu kwasu hydantoinowego. Związek ten po przegrupowaniu przejść może w N₃ benzylo pochodną hydantoiny lub w wyniku daleko posuniętego rozpadu w N,N-dwubenzylomocznik /79/.



W reakcji 5-podstawnych hydantoiny z hydrazyną powstają odpowiednie hydrazydy /63, 91/.

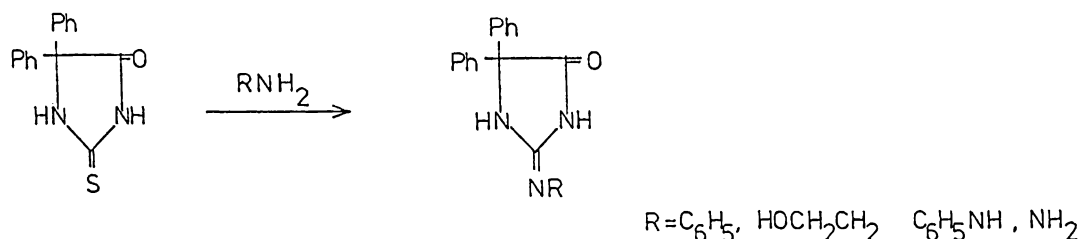
Pochodne 2-tiohydantoiny ulegają reakcji z aminami w odmienny sposób. Początkowo sądzono, że tylko w obecności środków utleniających np. J₂ zachodzi podstawienie przy C₂ pierścienia hydantoinowego. Lempert /78/ podaje następujący mechanizm tej reakcji:



W ten sposób Chabrier i wsp. /22/ przeprowadzili reakcję 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoiny w etanolu z piperydyną, morfoliną

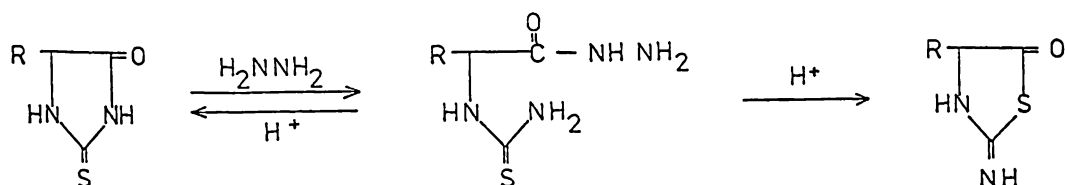
i benzyloaminą. Jako czynnik odsiarczający stosowano J_2 . Analogiczną reakcję 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoiny z benzyloaminą w pirydynie badał Lempert i wsp. /81/.

2-Tiohydantoina może jednak reagować bezpośrednio z aminami, np. z aniliną /131/, z 2-aminoetanolem /18, 19/, z fenylhydrozyna /131/ i hydrazyną /115/, bez udziału środków utleniających.

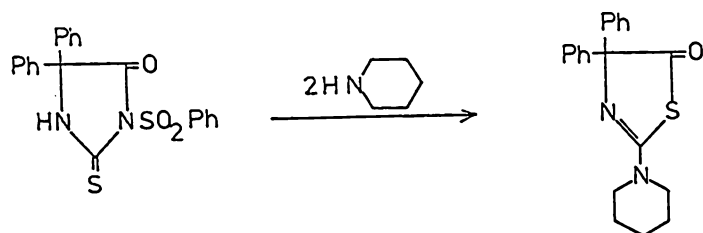


Związki tego typu powstają także w reakcji 2-alkilotiopochodnych hydantoiny z aminami /17, 19, 69, 78, 80-83, 117/.

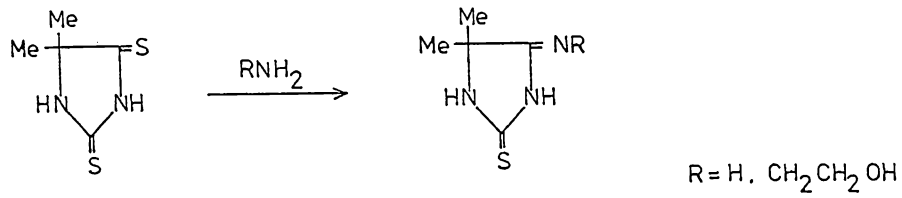
Edward i Nielsen /44/ opisują powstawanie hydrazydów w reakcji 2-tiohydantoiny z hydrazyną. Związki te pod wpływem kwasów przechodzą ponownie w 2-tiohydantoinę lub produkt przegrupowania - pochodną tiazolową.



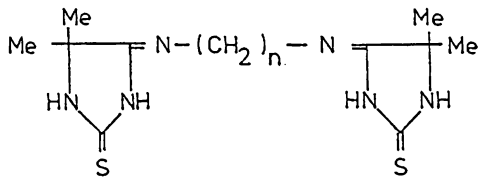
Podobnie pochodne N₃ fenylsulfonylo 2-tiohydantoiny ulegają przekształceniu w pochodne tiazolonowe pod wpływem amin /75/.



2,4-Dwutiohydantoina reagując z aminami tworzy 4-iminopochodną, z nie naruszonym położeniem 2 /18, 19/.



Podobnie reaguje 1-N, 3-N dwumetylo 5,5-dwufenyl 2,4-dwutiohydantoina /59/. Zastosowanie alkilenodwuamin prowadzi do uzyskania polimetyleno 4,4 bis /5,5-dwumetylo 2-tio-4-imino/ hydantoiny /21/.



5. Założenia i cel pracy.

5,5-Dwufenylohydantoinę stosowano od dawna jako preparat przeciwpadaczkowy /120/. W ostatnich latach stwierdzono także jej właściwości antyarytmiczne /41/.

Do typowych zaburzeń rytmu serca zaliczamy arytmie, częstoskurcz, częstoskurcz napadowy, trzepotanie i migotanie przedsionków, migotanie komór, a także skurcze dodatkowe spowodowane wytwarzaniem bodźców w ektopicznych ogniskach przedsionków lub komór. Zaburzenia te spowodowane są zwykle zakłóceniami w powstawaniu impulsów w węźle zatokowo-predsionkowym, upośledzeniem w przewodzeniu bodźców lub kombinacją obydwu tych czynników. W niektórych zaburzeniach rytmu serca następuje włączenie się rytmów zastępczych z ośrodków niżej położonych /automatyzm pozazatokowy/. Leki stosowane w tego typu schorzeniach działają poprzez tłumienie bodźców powstałych w ogniskach ektopicznych, przez zwolnienie szybkości depolaryzacji i podniesienie potencjału progowego lub poprzez wywołanie obydwu tych efektów /90/.

Głównymi środkami stosowanymi w zaburzeniach rytmu serca są chinidyna i prokainamid. Leki te zmniejszają automatyzm serca redukując ilość wytwarzanych bodźców oraz szybkość ich przewodzenia. Środki te dają jednak szereg działań ubocznych. Po zastosowaniu chinidyny mogą np. występować duże spadki ciśnienia krwi spowodowane działaniem spazmolitycznym chinidyny na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych oraz jej oddziaływaniem depresyjnym na ośrodek nerwu błędnego i ośrodek naczynioruchowy w pniu mózgowym. Chinidyna działa także depresyjnie na kurczliwość mięśnia sercowego. Amid prokainowy często wywołuje uczulenia. Ponadto mogą pojawiać się inne działania uboczne, jak nudności, wymioty i depresje psychiczne.

Ze względu na ograniczenia w zastosowaniu obydwu środków prowadzono badania w celu uzyskania nowych leków. Stwierdzono, że

w zaburzeniach rytmu serca mogą być podawane także propranolol, fenazolina, bretylium i fenytoina.

Jak stwierdzono, fenytoina wykazuje inny mechanizm działania niż chinidyna czy prokainamid /90/. Nie daje przy tym właściwych tym lekom niebezpiecznych działań ubocznych. 5,5-Dwufenylohydantoina specyficznie przeciwdziała arytmii komorowej indukowanej przez glikozydy naparstnicy purpurowej. Zmniejsza ona automatyzm komorowy serca, zwiększa przewodnictwo węzłów przedsionkowo-komorowych i skraca efektywny okres refrakcji.

Fenytoina wykazuje jednak szereg niepożądanych skutków ubocznych. Może powodować zawroty głowy, nudności, wymioty i ataksję. Duże jej dawki prowadzą w niektórych przypadkach do bloku przedsionkowo-komorowego, bradykardii, a nawet zatrzymania pracy serca. Toteż ostatnio prowadzi się badania mające na celu uzyskanie nowych związków o polepszonych własnościach /20, 55-58/.

Interesujące z punktu widzenia kardiologii własności fenytoiny oraz stwierdzone aktualnie przeciwarytmiczne działanie pochodnych N_3 aminoalkilowych hydantoiny /55-58/ stanowiły pełne uzasadnienie podjęcia w niniejszej pracy badań nad otrzymaniem nowych pochodnych 5,5-dwufenylohydantoiny i 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoiny.

W cząsteczce prokainamidu istnieje wiązanie amidowe. Wydawało się więc celowe otrzymanie nowych pochodnych hydantoiny zawierających tego typu ugrupowanie. Z chlorku kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoinooctowego można uzyskać amidy w reakcji nukleofilnego podstawienia chlorowca aminami. Do tej reakcji wybrano następujące aminy: aminy aromatyczne, monopodstawione N arylo i alkilopiperazyny oraz N niepodstawione alkilopiperazyny.

W reakcji Mannicha możliwe jest otrzymanie pochodnych aminometylowych 5,5-dwufenylohydantoiny i 2-tiohydantoiny. Jako nukleofilną komponentę zasadową wybrano odpowiednie aminy aromatyczne. Szczególnie interesującą wydawała się możliwość połączenia anty-

arytmicznej aktywności fenytoiny ze znaną tego typu, o innym punkcie uchwytu, aktywnością prokainamidu, a także innych związków aktywnych farmakologicznie, jak na przykład prokainy i anestetyny, oraz pochodnych będących analogami tych amin, a także heteroamin aromatycznych, to jest pochodnych amino lub aminoalkilopirydyny. Wydawało się także ciekawym w świetle prac Casagrande'a i wsp. /20/ ustalenie wpływu układu β -pirydylowego na aktywność antyarytmiczną 5,5-dwufenylohydantoiny i 2-tiohydantoiny. Stwierdzili oni potęgowanie efektu antyarytmicznego w stosunku do macierzystej fenytoiny na przykładzie pochodnych 5-fenylo 5- β -pirydylohydantoiny.

Postanowiono także przebadąć reakcję 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoiny z aminami, co daje także możliwość wprowadzenia ugrupowań aminowych do struktury macierzystej. Podobnie postanowiono przeprowadzić syntezę układów imidazotiazolowych oraz przebadąć reaktywność tych połączeń z uwagi na fakt, że analogiczne układy - imidazooksazolowe - opisano jako środki alkilujące aminy /98/.

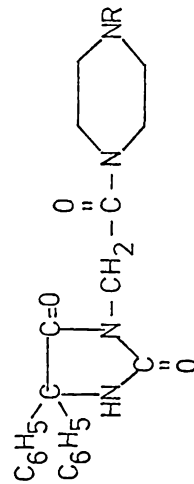
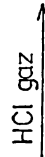
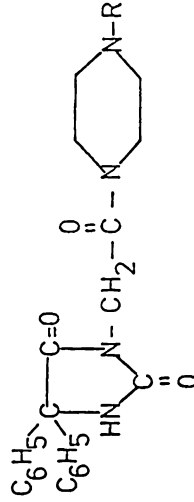
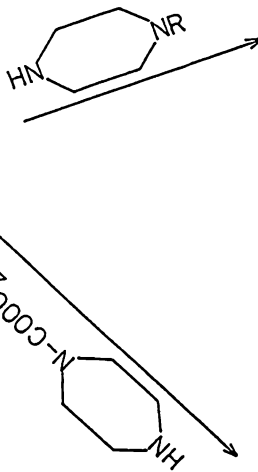
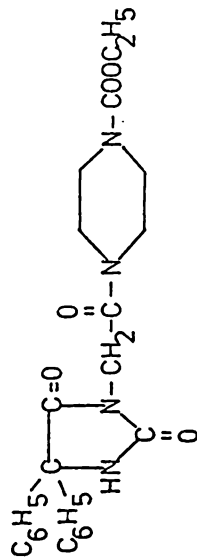
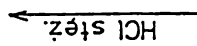
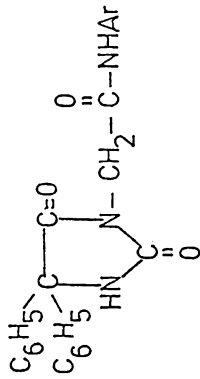
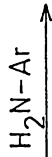
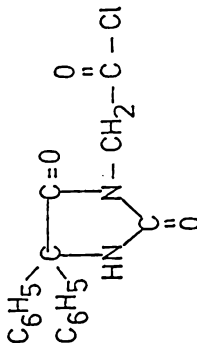
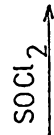
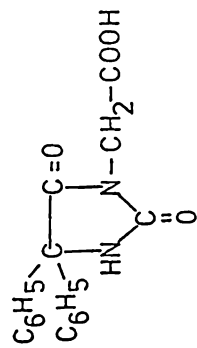
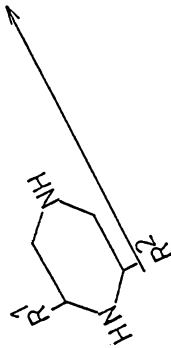
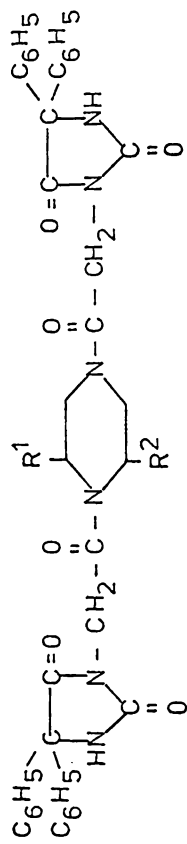
6. Badania własne.

6.1. Amidy kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego /I-XVII/.

W wyniku reakcji chlorku kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino /DFH/ octowego z aminami otrzymano szereg amidów /ryc. 1/. W tym celu opracowano najpierw dogodną metodę syntezy kwasu DFH octowego w oparciu o dane z piśmiennictwa /66,94/. Z porównania wynika, że korzystniejsza jest metoda podana przez Oraziego, polegająca na hydrolizie alkalicznej estru etylowego kwasu DFH octowego. Metodą tą uzyskano kwas z wydajnością 60%. Odpowiednie amidy powstają z chlorku kwasu DFH octowego w reakcji z aminami aromatycznymi. W reakcji tej zastosowano aminy obdarzone czynnością farmakologiczną, jak anestetykę, prokainę, a także aminy aromatyczne będące homologami chemicznymi tych związków, np. p-aminoacetofenon i p-aminoacetanilid. Reakcję przeprowadzono w środowisku bezwodnego benzenu dodając stechiometryczną ilość aminy do chłodzonego lodem roztworu chlorku kwasowego w benzenie, po czym ogrzewano mieszaninę reakcyjną przez 4-7 godzin. Odpowiednie amidy wyodrębniono ze środowiska reakcyjnego bądź w postaci chlorowodorów /zw. II, III/, lub jako wolne amidy /zw. I, IV, V/ i krystalizowano z etanolu lub metanolu /tab. 2/. Uzyskano wydajności 56-75%.

W wyniku reakcji chlorku kwasu DFH octowego z nadmiarem N-alkilo i N-arylopiperazyn otrzymano odpowiednie N-alkilo lub N-arylo - piperazynamidy kwasu DFH octowego w postaci wolnych zasad /zw. VI-IX i X-XIII/ z wydajnościami 50-70%. Związki te krystalizowano z metanolu lub etanolu /tab. 3, 4/.

Zastosowanie piperazyny, 2-metylopiperazyny, cis 2,5- oraz trans 2,5- dwumetylopiperazyny w omawianej reakcji z chlorkiem kwasu DFH octowego, niezależnie od ilości stosowanej aminy, prowadzi do otrzymania bis-amidów /zw. XIV-XVII/. Związki tego rodzaju topią



się dopiero powyżej 360°C, krystalizują z DMF /tab. 5/.

Nie powiodły się próby uzyskania monopiperazynamidów przez hydrolizę stężonym kwasem solnym na gorąco N₄-karboetoksypiperazynamidu kwasu DFH octowego /zw. VI/. Produktem końcowym w tej reakcji był kwas DFH octowy.

Z połączeń VII-XIII otrzymano odpowiednie chlorowodorki przez wysycenie etanolowej zawiesiny tych związków gazowym chlorowodem do odczynu kwaśnego. Chlorowodorki N-alkilopiperazynamidów /zw. VIIa-IXa/ są stosunkowo dobrze rozpuszczalne na ciepło w wodzie, w odróżnieniu od trudno rozpuszczalnych chlorowodorków N-arylo-piperazynamidów /zw. Xa-XIIIa/.

Czystość otrzymanych połączeń badano techniką chromatografii cienkowarstwowej /tab. 2-4/. Tożsamość potwierdzono wynikami analizy elementarnej oraz widmami w UV i IR /tab. 6/.

Amidy, które otrzymano w reakcji z aminami aromatycznymi wykazują silne pasma absorpcji w zakresie 270-286 nm związane z obecnością układu chromoforowego RC₆H₄COZ - zw. I, II, III, IV, i 265 nm dla układu RC₆H₄NHCOZ - zw. V, gdzie R oznacza DFH-3-CH₂CONH, a Z - ugrupowanie alkilowe, aminoalkilowe lub alkoksylowe. N-Alkilopiperazynamidy /zw. VI-IX/ oraz N-benzylpiperazynamid /zw. XIII/, podobnie jak wyjściowa DFH, nie wykazują absorpcji w zakresie UV. N-Fenyl i N-p-tolilopiperazynamidy /zw. X i XI/ absorbują przy 244 nm. Wprowadzenie atomu chlorowca do pierścienia benzenowego - związek XII, powoduje bathochromowe przesunięcie tego pasma /254 nm/. Bispiperazynamidy /zw. XIV-XVII/ w porównaniu do monopiperazynamidów wykazują wyraźny efekt hiperchromowy.

W przypadku N-etanolopiperazynamidu /zw. VIII/ wykonano widmo MS /str. 51/. Jego analiza pozwoliła wykluczyć powstawanie produktu będącego wynikiem acylacji grupy hydroksylowej. Stwierdzono występowanie pasma jonu macierzystego / m/e 422 / o małej intensywności, pasma M-18 powstałego przez odszczepienie cząsteczki wody

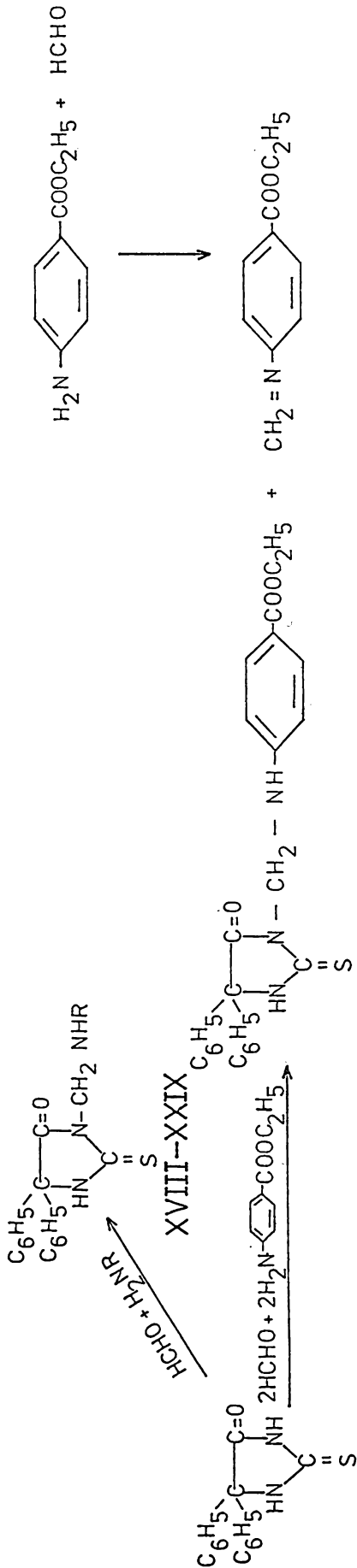
oraz pasma głównego M-31 /dla 15 eV/ powstałego przez odszczepienie ugrupowania CH_2OH .

W widmach IR omawianych związków /I-X, XII, XIII, XV, XVII/ stwierdzono występowanie pasm absorpcji charakterystycznych dla N_3 podstawionych hydantoin. W zakresie $3400\text{-}3250\text{ cm}^{-1}$ i $3240\text{-}3140\text{ cm}^{-1}$ występują szerokie pasma o średniej intensywności, związane z drganiami walencyjnymi grupy N-H w położeniu N_1 pierścienia hydantoinowego i grupy N-H w wiązaniu amidowym. Silne pasma absorpcji w rejonie $1775\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$ i $1705\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$ związane są z drganiami walencyjnymi grupy karbonylowej w położeniu 4 i 2 pierścienia hydantoinowego. W widmach zw. I-V obserwowano poszerzenie i wzmocnienie pasma absorpcji w zakresie $1705\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$ spowodowane obecnością w amidach aromatycznych ugrupowania C=O. Natomiast w przypadku piperazynamidów /zw. VI-X, XII, XIII, XV, XVII/ w zakresie $1665\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$ występowało dodatkowe pasmo związane z obecnością ugrupowania karbonylowego w amidach trzeciorzędowych tego typu. Ponadto w zw. VII i VIII występują pasma absorpcji wywołane drganiami walencyjnymi grupy hydroksylowej w łańcuchu alifatycznym / 3410 cm^{-1} , 3440 cm^{-1} /. W rejonie $695\text{-}685\text{ cm}^{-1}$ ukazują się pasma absorpcji związane z niepłaskimi drganiami deformacyjnymi pierścieni aromatycznych.

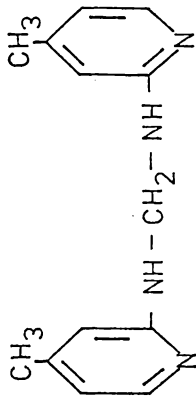
6.2 Zasady Mannicha /XVIII-XLII/.

DFH oraz DFTH⁺ w środowisku etanolowym tworzą z formaldehydem i aminami w wyniku ogrzewania N_3 zasady Mannicha /zw. XVIII-XLII; tab. 7 i 8/. Uzyskano wydajności 64-98%. Jako nukleofilną komponentę zasadową stosowano aminy aromatyczne, alkiloaromatyczne oraz heterocykliczne aminy aromatyczne /tab. 1, ryc. 2/. Otrzymane związki wydzielają się z środowiska reakcyjnego w postaci krystalicznych osadów. Nie udało się wyodrębnić w postaci krystalicznej produktu aminoalkilowania DFTH z udziałem p-dwuetyloaminoetoksykarbonylofenyloaminy. Omawiane zasady Mannicha oczyszczano przez krystaliza-

⁺5,5-dwufenylo 2-tiohydantoina

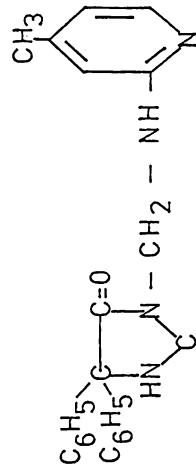


XIX



XLIII

XXXVI



XLIV

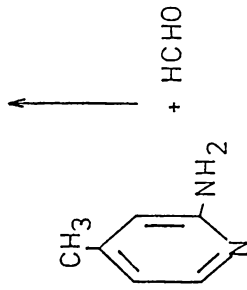
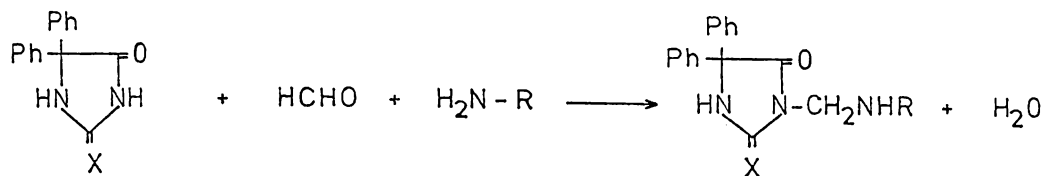
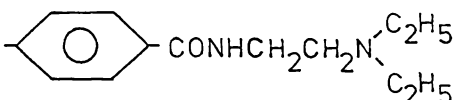
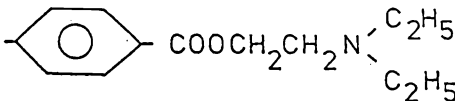
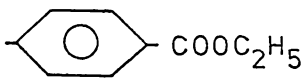
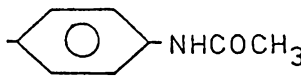
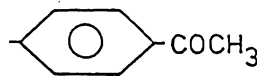
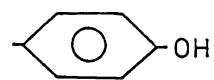

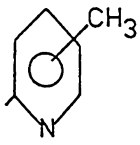
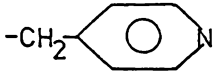
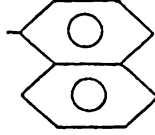


Tabela 1

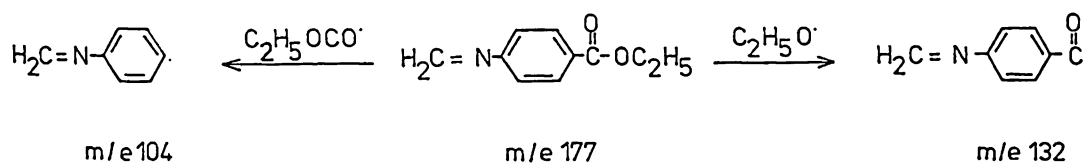


R	X=S N _o	X=O N _o
	XVIII	XXXI
		XXX
	XIX	XXXII
	XX	XXXIII
	XXI	XXXIV
	XXII	XXXV
	XXIII	XXXVI
	6 XXIV	XXXVII
	5 XXV	XXXVIII
	4 XXVI	XXXIX
	3 XXVII	XL
	XXVIII	XLI
	XXIX	XLII

cję z etanolu. Posiadają one niższe temperatury topnienia niż wyjściowe pochodne hydantoiny. W przypadku związków XXVIII i XLI reakcja z 4-pikoliloaminą zachodziła egzotermicznie. Początkowo zawiesina ulega rozpuszczeniu w temperaturze pokojowej, po kilku minutach wypada produkt reakcji w postaci obfitego osadu.

W reakcji z 2-aminopirymidyną oraz 4-aminopirymidyną, 6-amino-2,4-dwumetylopirymidyną produkty wydzielono przez dodanie wody. Stwierdzono wprawdzie powstawanie zasad Mannicha /przy pomocy chromatografii cienkwarstwowej i widm w UV/, lecz były to związki nietrwałe i nie udało się ich oczyścić przez krystalizację.

Przeprowadzono próbę otrzymania bis zasad Mannicha, to znaczy 1-N i 2-S podstawnych aminometylowych z udziałem DFTH. W wyniku reakcji z dwukrotnym nadmiarem formaldehydu i anestetyny w stosunku do DFTH uzyskano jedynie związek o temp. top. 175°C, który nie zawierał siarki. Widmo etanolowego roztworu tego połączenia w UV wykazywało dwa maksima: $\lambda_1=221$ nm /4,13/ i $\lambda_2=307$ nm /4,36/. Były one nieznacznie przesunięte batochromowo w stosunku do widma wyjściowej p-karboetoksyaniliny. Badanie widma masowego wskazywało na możliwość powstania p-karboetoksyfenyloaminometylenu /zw.XLIII/. Strukturę tego związku potwierdzały jony fragmentacyjne o m/e 132 powstałe w wyniku eliminacji grupy etoksylowej oraz jon m/e 104 tworzący się przez odszczepienie rodnika karboetoksylowego.



Nie powiodła się analogiczna próba aminoalkilowania DFTH nadmiarem 2-amino 4-metylopirydyny i formaliny w stosunku do DFTH. Powstał jedynie produkt o temp. top. 145-146°C, który także nie zawierał siarki. Widmo w UV tego związku wykazywało dwa maksima:

$\lambda_1 = 243 \text{ nm } /4,0/$ i $\lambda_2 = 296 \text{ nm } /3,84/$, nieznacznie przesunięte w stosunku do wyjściowej 2-amino 4-metylopirydyny. wykazywały natomiast znaczny efekt hiperchromowy w stosunku do wyjściowej aminy, co sugerowało powstawanie bis związku XLIV. Potwierdzają to założenie: pasmo macierzyste w widmie masowym leżące przy m/e 228 oraz wyniki analizy elementarnej.

Strukturę otrzymanych zasad Mannicha potwierdzają wyniki analizy elementarnej /tab. 7 i 8/, widma w UV i IR /tab. 9/.

W widmach w UV pochodnych hydantoiny, analogicznie jak w przypadku amidów, występują pasma absorpcji w zakresie 261-313 nm związane z układami chromoforowymi typu $\text{RNHC}_6\text{H}_4\text{COZ}$ - związki XXX, XXXII i XXXIV, lub $\text{RNHC}_6\text{H}_4\text{NHCOZ}$ - związek XXXI /R oznacza DFH-3- CH_2 , Z - ugrupowanie alkilowe, alkoksyłowe lub alkiloaminowe/ Pochodne 2-aminopirydyny /zw. XXXVI/ i alkiloaminopirydyny /zw. XXXVII, XXXVIII, XL/ wykazują absorpcję w zakresie 291-303 nm, a naftyloaminy /zw. XXIX i XLII/ - dwa pasma 241-242 nm i 326 nm. Pochodne 2-tiohydantoiny charakteryzują się silnym pasmem absorpcji 270-272 nm, związanym z obecnością grupy tiokarbonylowej /zw. XVIII, XXI-XXIX/. W przypadku związków XIX i XX pasmo to uległo przesunięciu ze względu na obecność poprzednio omawianych chromoforów.

Widma IR związków zawierających pierścień pirydynowy /zw. XXVI, XXVIII, XXXVI, XXXVIII i XLI/ wykazują dodatkowe silne pasmo walencyjne C=N w obszarze 1600-1585 cm^{-1} . Pasma w rejonie 1730 - 1680 cm^{-1} dla pochodnych 2-tiohydantoiny /zw. XVIII, XIX, XXII, XXIII, XXVI, XXVIII i XXIX/ odpowiada drganiom walencyjnym grupy karbonylowej w położeniu 4.

Związki XVIII-XLII są rozpuszczalne na ciepło w glikolu etylenowym. Te, które posiadają ugrupowania aminoalkilowe /zw. XVIII, XXX, XXXI/ są rozpuszczalne w rozcieńczonych kwasach. Nie są to jednak roztwory trwałe.

Przebadano trwałość połączeń XIX, XXX-XXXII i XXVI. Związki XIX i XXX-XXXII, które są pochodnymi amin aromatycznych w środowisku 10% HCl lub 10% NaOH ulegają w temperaturze pokojowej rozpadowi z wydzieleniem wyjściowej DFH lub DFTH. Stosunkowo trwałe okazał się związek XXVI, będący pochodną heterocyklicznej aminy aromatycznej. Nawet półgodzinne ogrzewanie w 10% NaOH dawało olej /po pewnym czasie krystalizujący/ zawierający głównie niezmienną pochodną aminometylową 2-tiohydantoiny. Przebieg hydrolizy obserwowano techniką chromatografii cienkowarstwowej. Ogrzewanie w 10% HCl /0,5 h/ prowadziło do powstania chlorowodoru ²omawianej zasady Mannicha, związku trudno rozpuszczalnego w wodzie.

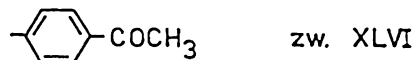
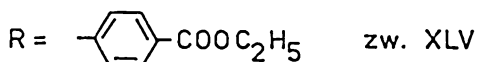
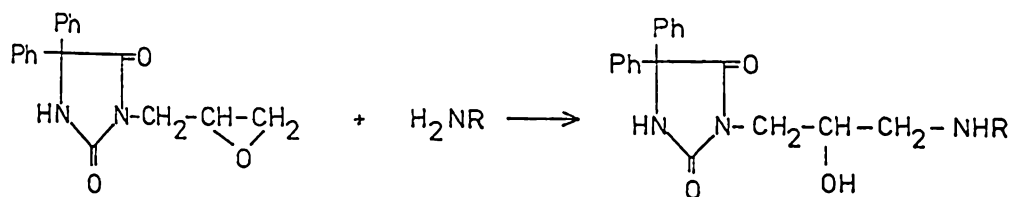
W celu zwiększenia rozpuszczalności wybranych związków /XXX i XXXI/ przeprowadzono próby otrzymania ich soli. Krystalizacja związku XXX z etanolu zawierającego kilka kropli rozcieńczonego kwasu solnego lub wysycanie gazowym chlorowodorem etanolowego roztworu tego związku prowadziło jedynie do powstania wysokotopliwego produktu, którym była wyjściowa hydantoina. Przeprowadzono także próbę ze słabszym kwasem organicznym, kwasem nikotynowym. Zmieszanie etanolowego roztworu tego związku ze stechiometryczną ilością etanolowego roztworu kwasu nikotynowego i ostrożne odparowanie rozpuszczalnika doprowadziło do powstania produktu, który rozpuszczał się po nieznacznym ogrzaniu w wodzie. Po wyziębieniu, z roztworu soli wypada osad, który już nie ulega rozpuszczeniu. Związek XXXI przeprowadzono w jodometylan ogrzewając wyjściową zasadę z nadmiarem jodku metylu.

6.3. 3-N-/ γ -Amino- β -hydroksypropylo/ pochodne 5,5-dwufenylohydantoiny /XLV-XLVI/.

Związki tego typu powstają w wyniku reakcji 3-N-/ β , γ -epoksypropylo/ 5,5-dwufenylohydantoiny z aminami /ryc. 3/. W tym celu

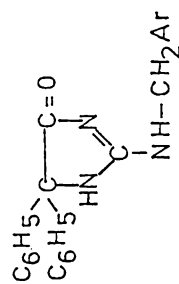
otrzymano najpierw 3-N- β,γ -epoksypropylo/ 5,5-dwufenylohydantoinę przez działanie na 5,5-dwufenylohydantoinę β,γ -epichlorhydrną w środowisku wodnym wobec stechiometrycznej ilości zasady /144/. Wiązanie epoksydowe rozszczepiano aminami aromatycznymi: p-karboetoksyaniliną /zw. XLV/ i p-aminoacetofenonem /zw. XLVI/. Reakcję prowadzono w dioksanie ogrzewając mieszaninę w temperaturze wrzenia przez 10 godzin. Czystość otrzymanych związków badano metodą chromatografii cienkowarstwowej. Strukturę uzyskanych połączeń potwierdzono wynikami analizy elementarnej, widmami w UV i IR. Badając widma w UV stwierdzono występowanie intensywnych pasm 305 nm - dla związku XLV, i 328 nm - dla związku XLVI, wynikających z obecności układu chromoforowego RC_6H_4COZ /R oznacza DFH-3- $CH_2CH(OH)CH_2NH$ a Z - ugrupowanie alkilowe i alkoksyłowe/. Widmo masowe związku XLV wykazuje pasmo macierzyste o m/e 473 słabej intensywności.

Ryc. 3

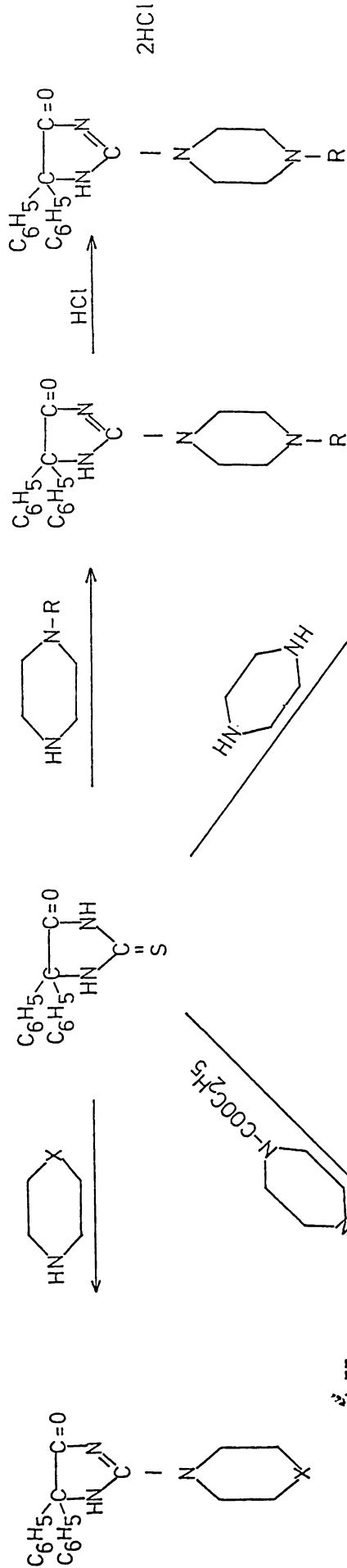


6.4. 2-Amino pochodne 5,5-dwufenyloimidazolin-4-onów /XLVII-LV/.

Związki tego typu powstają z wysokimi wydajnościami /62-91%/ przez ogrzewanie DFTH z wybranymi aminami w ciągu 1-3 godzin /ryc.4/. Użycie benzyloaminy lub 4-pikoliloaminy prowadzi do otrzymania 2-benzyloamino- i 2-/4-pikolilo/amino 5,5-dwufenyloimidazolin-4-



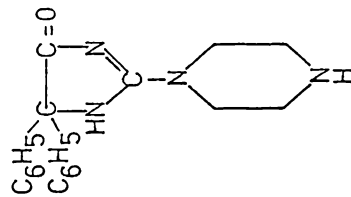
LIV-LV



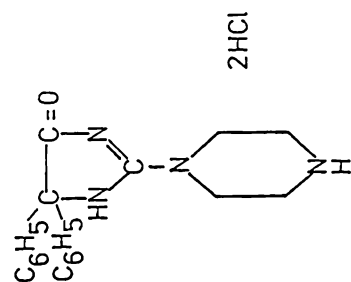
X=0 **LII**
 X=CH₂ **LIII**

XLIX-LI

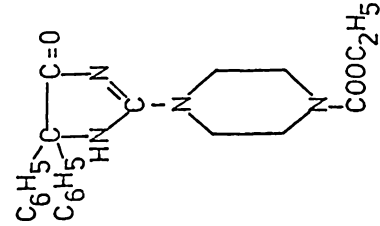
XLIXa-LIa



XLVIII



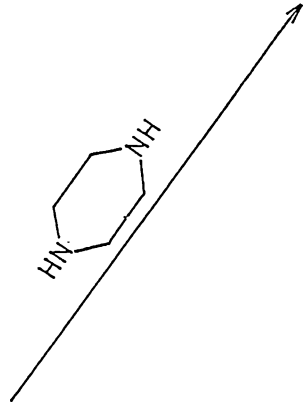
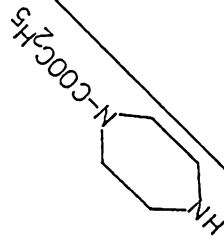
XLVIIIa



XLVII

\xrightarrow{HCl}
HCl stęż.

\xrightarrow{HCl}



onów /zw. LV i LIV/. W reakcji DFTH z morfoliną lub piperydyną otrzymano 2-N-morfolino i 2-N-piperydino 5,5-dwufenyloimidazolin-4-ony /zw. LII, LIII/. Związki LII, LIII, LV i ich otrzymywanie na innej drodze opisali już Chabrier /22/ oraz Lempert /81/. Analogicznie uzyskano związki XLVII i XLIX-LI w reakcji DFTH z N-podstawionymi piperazynami. DFTH z piperazyną tworzy jedynie związek XLVIII; nie obserwowano powstawania bis pochodnych. Związek XLVIII otrzymano także w postaci dwuchlorowodoru w wyniku hydrolizy 2-N-/N-karboetoksypiperazyno/ 5,5-dwufenyloimidazolin-4-onu /zw. XLVII/ stężonym kwasem solnym.

W celu zwiększenia rozpuszczalności otrzymanych połączeń otrzymano ich sole przez dodanie nadmiaru 36% HCl do odpowiednich związków i odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskane sole /zw. XLVIIIa-LIa/ są dobrze rozpuszczalne w wodzie.

Czystość otrzymanych połączeń badano techniką chromatografii cienkowsarstwowej. Ich budowę potwierdzono za pomocą analizy elementarnej /tab. 10/, widm IR oraz MS /tab. 11/. Analizując widma masowe związków XLVII i LI-LV stwierdzono, że posiadają one jony o m/e 180, 165, 104, 77 /por. 117/. Wszystkie oprócz związku LI posiadają jony o m/e M-29 powstałe przez odszczepienie ugrupowania CO; podstawione aminami pierwszorzędowymi w położeniu 2 związku LIV i LV dają jony o m/e M-R /R - reszta przyłączona do ugrupowania aminowego/.

W widmach IR stwierdzono występowanie dwóch pasm 3380-3300 cm^{-1} i 3220-3100 cm^{-1} związanych z drganiami walencyjnymi grupy NH w położeniu 1 i pasma 2850 cm^{-1} o małej intensywności, spowodowanego drganiami symetrycznymi grup metylenowych. W obszarze 1670 - 1660 cm^{-1} obserwowano występowanie średnio intensywnego pasma absorpcji związanego z drganiami walencyjnymi grupy karbonylowej w położeniu 4 pierścienia. W przypadku związku XLVII pasmo to ulega znacznemu wzmocnieniu ze względu na drgania walencyjne grupy karboetoksyłowej, połączonej z pierścieniem piperazynowym. W zakresie

1605-1565 cm^{-1} stwierdzono występowanie silnego, szerokiego pasma związanego z drganiami walencyjnymi grupy C=N. Niepłaskie drgania deformacyjne pierścieni fenyłowych powodują powstawanie pasm w zakresie 695-685 cm^{-1} .

6.5. Pochodne imidazo-[2,1-b]-tiazoli i ich przemiany chemiczne.

Kontynuując badania nad przemianami DFTH przeprowadzono opisaną reakcję /33/⁺DFTH z dwubromoetanem. Chromatograficznie stwierdzono, że w tej reakcji oprócz niewielkiej ilości nieprzereagowanej wyjściowej hydantoiny występują dwa produkty. Mimo wielokrotnej krystalizacji nie udało się ich oczyścić. Dopiero dzięki zastosowaniu chromatografii kolumnowej na silica gelu, a następnie krystalizacji, otrzymano je w postaci czystej i stwierdzono, że powstają w stosunku 7:1. W celu zidentyfikowania tych związków wykonano ich pełną analizę widmową.

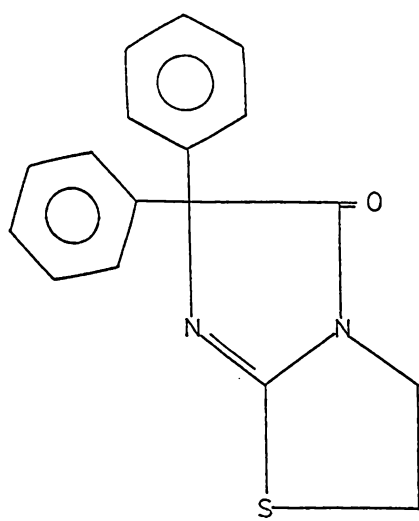
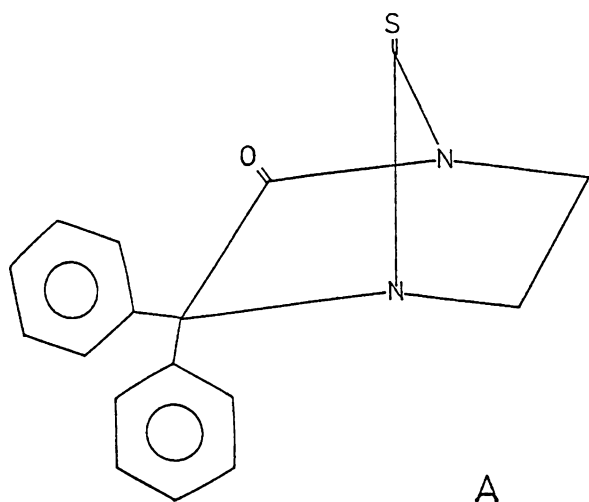
W widmach masowych stwierdzono występowanie pasm macierzystych o m/e 294, co pozwoliło stwierdzić, że nie są to odpowiednie bis produkty, ani też bromoetylo podstawne 2-tiohydantoiny. Widma te wskazują, że są to izomery strukturalne, tworzące się w wyniku podstawienia obydwu atomów bromu w 1,2-dwubromoetanie przez jedną cząsteczkę DFTH. Teoretycznie możliwe są więc struktury /A-C/ przedstawione na ryc. 5.

W widmach w UV nie obserwowano powstawania pasma tiokarbonylowego /270 nm/, co pozwoliło wykluczyć strukturę A, powstałą w wyniku alkilowania dwóch atomów azotu. Wyodrębnionym produktom przypisano więc izomeryczne struktury /B-LVII/ i /C-LVI/.

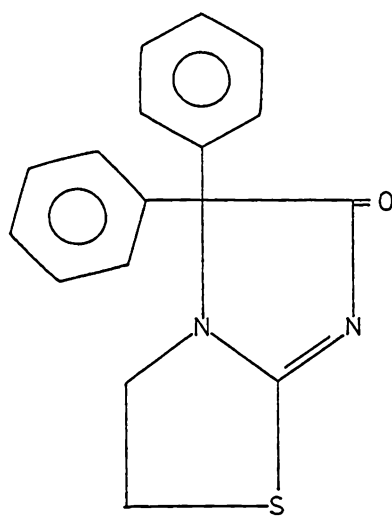
Obserwacje te potwierdziły widma magnetycznego rezonansu jądrowego C^{13} tych związków. W widmie wyjściowej DFTH stwierdzono występowanie pasma absorpcji przy $\delta = 181$ ppm, odpowiadającego ugrupo-

⁺ W trakcie pisania niniejszej pracy ukazała się publikacja 93.

Ryc. 5



B
LVII



C
LVI

waniu C=S /obliczono to z wzoru podanego przez Kalinowskiego i Kesslera - 72/ i $\delta = 175$ ppm dla C=O. W analogicznym obszarze widm związków LVI i LVII stwierdzono występowanie następujących pasm:

dla związku LVI $\delta = 189,94$ ppm i $\delta = 189,81$ ppm,

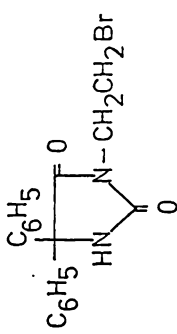
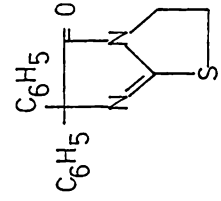
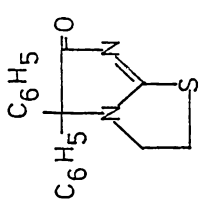
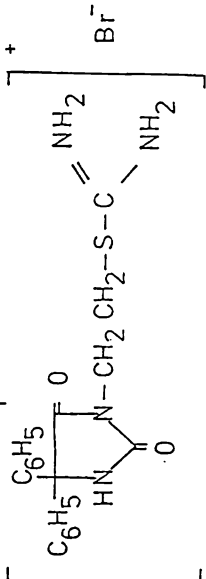
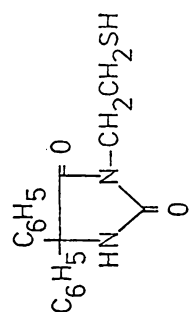
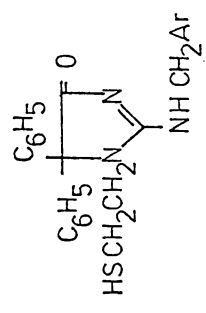
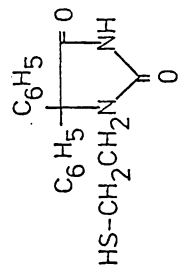
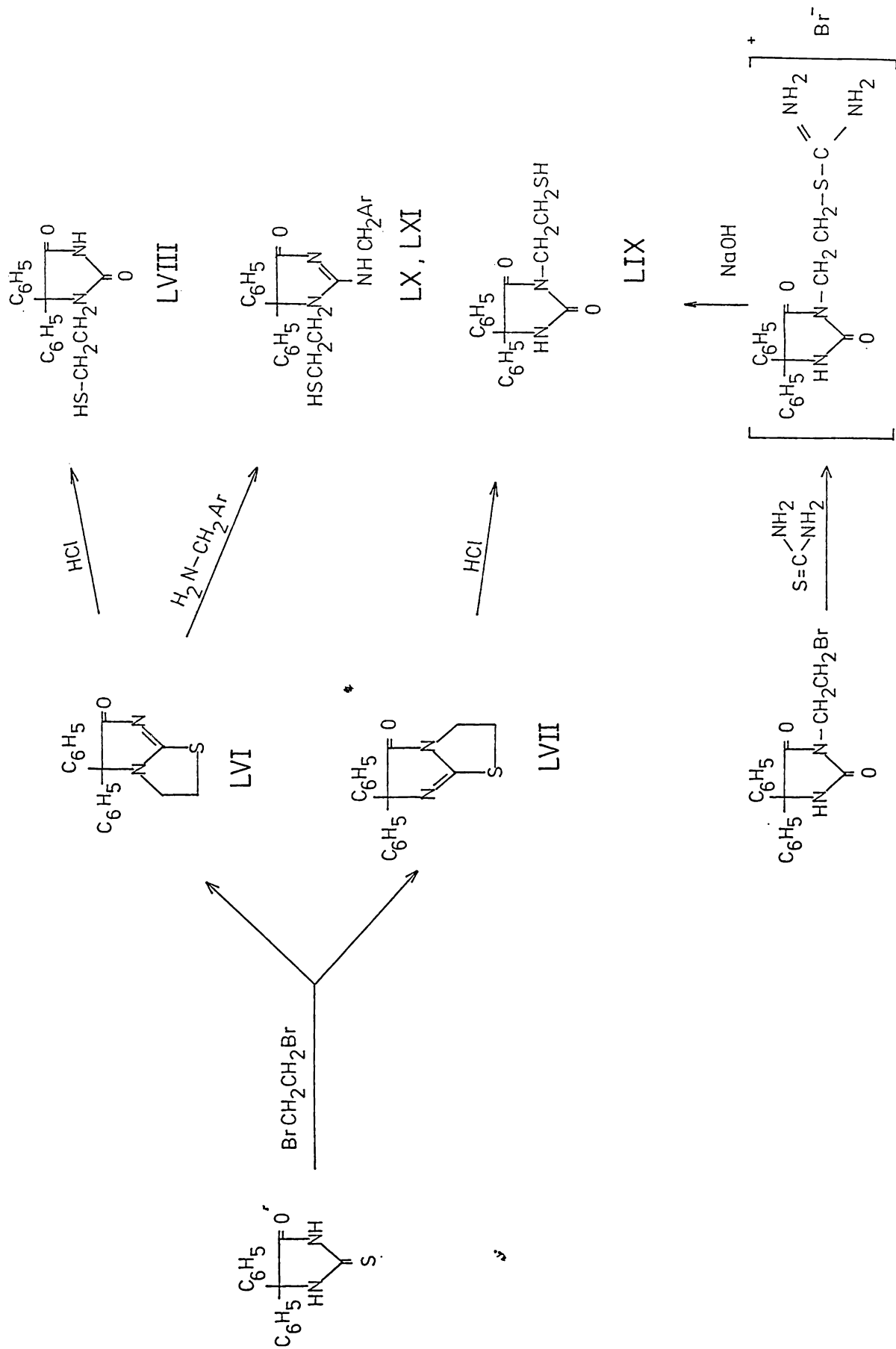
dla związku LVII $\delta = 176,23$ ppm i $\delta = 167,19$ ppm.

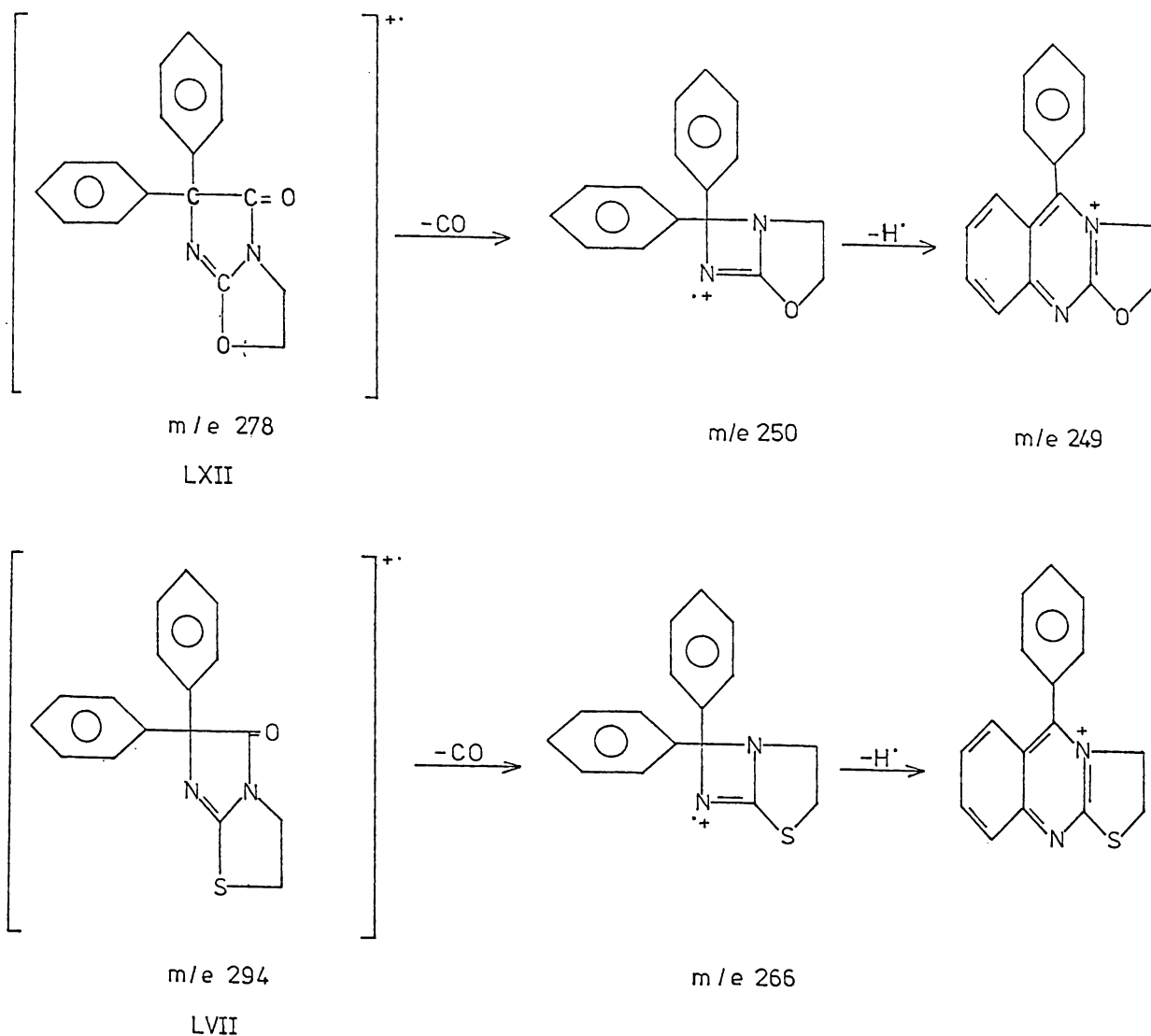
Nie stwierdzono więc występowania pasma przy $\delta = 181$ ppm, odpowiadającego węglowi tiokarbonylowemu.

W celu ostatecznego przypisania struktury otrzymanym związkom wykonano ich hydrolizę kwaśną. W wyniku tej reakcji powstają dwa nowe izomery / m/e 312 / o temp. top. 188-190°C i 146-148°C. Równoległe zsyntetyzowano bromek S-/-3-N- β -etylo 5,5-dwufenylohydantoinylo/-izotiomocznika /34/. Związek ten poddano hydrolizie alkalicznej, w wyniku której otrzymano 3-N- β -merkaptocylo 5,5-dwufenylohydantoinę, to znaczy produkt identyczny ze związkiem o temp. top. 146-8°C /potwierdzono to widmami w IR, mieszaną temp. top. i techniką chromatografii cienkowarstwowej/. Tak więc związkowi o temp. top. 146-8°C przypisano strukturę LIX, a izomerowi - z którego powstaje - budowę LVII /ryc. 6/. W wyniku hydrolizy kwaśnej związku LVI powstaje 1-N- β -merkaptocylo 5,5-dwufenylohydantoina /LVIII/, związek o temp. top. 188-190°C.

Wyniki te potwierdza analiza widma masowego związku LVII, będącego siarkowym analogiem otrzymanego przez Driscolla i wsp. /87/ 2,3-dwuhydro-6,6-dwufenyloimidazo 2,1-b oksazolin-5/6H/-onu /LXII/. Obydwa związki wykazują analogiczną fragmentację /ryc. 7/.

Driscoll i wsp. /98/ opisał, że związek LXII w wyniku reakcji z dwuetanoloaminą tworzy 3-N- β -dwuetanoloaminoetylo-5,5-dwufenylohydantoinę, a więc atak aminy musiał następować na atom węgla w pierścieniu 4H-oksazolowym. Analogiczna reakcja siarkowego izomeru tego związku, to znaczy związku LVI, pozwoliłaby otrzymać tylko N₁ podstawne pochodne 2-tiohydantoiny. Wobec powyższego przeprowadzono





reakcję związku LVI z aminami. Produktów reakcji związku LVI z morfoliną nie udało się rozdzielić i zidentyfikować z uwagi na ich złożony charakter. Natomiast w przypadku użycia benzyloaminy lub 4-pikoliloaminy stwierdzono, że reakcja ta zachodzi analogicznie jak w przypadku pochodnych 2-metylotiohydantoiny /78/, czyli atak aminy następuje na węgiel węzłowy C_2 , dając z dobrymi wydajnościami odpowiednie 1-N- β -merkaptoetylo-2-amino-5,5-dwufenyloimidazolin-4-ony /zw. LX i LXI ; ryc. 6, tab. 12 i 13/. Związki LX i LXI w widmach IR wykazują pasmo w zakresie $1690-1675\text{ cm}^{-1}$, odpowiadające drganiom walencyjnym grupy karbonyłowej w położeniu 4 oraz szerokie pasmo o dużej intensywności w obszarze $1595-1590\text{ cm}^{-1}$, związane z drganiami walencyjnymi grupy $C=N$. Obydwa pasma występują w analogicznych obszarach jak w związkach XLVII-LII, co potwierdza założoną strukturę.

7. Wstępne badania farmakologiczne.⁺

Do badań farmakologicznych wybrano cztery nowe związki. Są to chlorowodorek /p-dwuetyloaminoetoksykarbonylo/ anilidu kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego /zw. II/ oznaczony symbolem - K₁,

3-N-/p-dwuetyloaminoetoksykarbonylofenyloamino/-metylo 5,5-dwufenylohydantoinę /zw. XXX/ - K₂,

3-N-/p-dwuetyloaminoetylokarbamidofenyloamino/-metylo 5,5-dwufenylohydantoinę /zw. XXXI/ - K₃, oraz

N₄-β-hydroksyetylopiperazynamid kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego /zw. VIII a/ - K₄.

Dla związków K₁, K₂, K₃ badano wpływ na ciśnienie tętnicze krwi i oddech zwierząt narkotyzowanych uretanem etylowym. Przeprowadzono ponadto badania elektrokardiograficzne i wykonano badanie działania spasmolitycznego na mięśniach gładkich jelit królika metodą Magnusa.

Po preparacie K₁ obserwowano wzrost ciśnienia tętniczego, natomiast po zastosowaniu związków K₂ i K₃ obserwowano jedynie niewielką tendencję zwyżkową ciśnienia bez następowego jej obniżenia. Nie obserwowano istotnych zmian w obrazie elektrokardiograficznym zwierząt. Ocena wpływu związków K₁, K₂, K₃ na mięśnie gładkie /metodą Langendorffa/ oraz badania mające na celu uchwycenie ewentualnych właściwości antyarytmicznych badanych preparatów okazały się w warunkach ich słabej rozpuszczalności trudne do przeprowadzenia.

Dlatego też do dalszych badań farmakologicznych wybrano grupę połączeń dobrze rozpuszczalnych w wodzie. Szczególnie interesują-

⁺ Badania prowadzone są w Katedrze Farmakodynamiki AM w Krakowie oraz w Zakładzie Farmakologii AM w Poznaniu.

cy okazał się związek oznaczony symbolem K_4 . Porównano własności antyarytmiczne związku K_4 z właściwościami fenytoiny, propranololu, praktololu i chinidyny na dwóch modelach doświadczalnej niemierności serca po $CaCl_2$ i adrenalinie. Badano stopień zapobiegania, czas działania oraz efekt kardioochronny w toksycznym działaniu $CaCl_2$ na serce.

W obu przyjętych modelach arytmii K_4 wykazał skuteczne działanie. Zmniejszał zarówno pobudliwość węzła zatokowego, jak i całego mięśnia sercowego, zwalniał szybkość przewodzenia impulsów w węzle przedsionkowo-komorowym, jak i w mięśniu sercowym. Antyarytmiczne działanie związku K_4 z reguły ujawniało się po około 15-20 minutach od podania preparatu i utrzymywało się, w zależności od dawki, przez 24-48-56 godzin. Działanie antyarytmiczne związku K_4 w modelu arytmii wywołanej $CaCl_2$ zbliżone było do fenytoiny, występowało jednak już w dawce 1 mg/kg, która podana dożylnie szczerom nie wywiera żadnego wpływu na ciśnienie tętnicze krwi i na oddech. /Wartości LD_{100} iv. wynoszą dla: K_4 - 360 mg/kg, fenytoiny Na - 160 mg/kg /. Ponadto, w przeciwieństwie do propranololu i praktololu, związek K_4 wybitnie osłabia toksyczne działanie $CaCl_2$ na serce. W arytmii adrenalinowej najsilniej działał propranolol i praktolol, słabiej K_4 i fenytoina.

Uzyskane wyniki wykazały, że antyarytmiczne działanie związku K_4 utrzymuje się po jednorazowej dawce 10 mg/kg iv. do 58 godzin, zapobiegając powstawaniu niemierności w czasie dożylnych wlewów $CaCl_2$, co sugeruje charakter działania typu retard.

Mała toksyczność K_4 oraz jego wysoka aktywność antyarytmiczna upoważniają do jego dalszych badań farmakologicznych. Z faktu tego wynika celowość przebadania innych otrzymanych w tej pracy połączeń na działanie antyarytmiczne.

8. Część doświadczalna.

8.1. Produkty wyjściowe i metody badań fizykochemicznych.

DFH /Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne/, DFTH /84/, 1,2-dwubromoetan /Fluka A.G./; N-metylopiperazyna /Merck/, N- β -hydroksyetylo-,N-karboetoksypiperazyna /Fluka A.G./, N- β -hydroksypropylopiperazynę otrzymano według metody podanej przez Toldy'ego i wsp. /124/, zbierano frakcję o temp. wrz. 120-127°C, dwuchlorowoderek o temp. top. 210°C, N-benzylopiperazyna /1/, N-fenylpiperazyna/101/ N-p-chlorofenylpiperazyna /102/, N-p-tolilpiperazyna /102/, 2-metylopiperazyna /Schuchardt/, cis-2,5-dwumetylopiperazyna /Serva/ trans-2,5-dwumetylopiperazyna /Fluka/; piperydyna, morfolina /BDH Laboratory Chemicals Division/; p-karboetoksyanilina /Spółdzielnia Pracy Chemików - Gdańsk/*, chlorowoderek p-/dwuetyloaminokarboetoksy/ aniliny /Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne - Polfa/, p-amino - fenol, p-aminoacetofenon /BDH Chemicals Ltd/, p-aminoacetanilid /Koch-Light Laboratories Ltd/; 2-amino 3-metylopirydyna /Fluka A.G./ 2-amino 4-metylopirydyna /Schuchardt/, 2-amino 5-metylopirydyna, 2-amino 6-metylopirydyna /Koch-Light Laboratories Ltd/, γ -pikolilolamina /Fluka A.G./, 1-naftyloamina /Zakłady Chemiczne Sarzyna/.

Temp. top. związków I-XIII, XLV, XLVI, LVI-LXI oznaczono na stoliku mikroskopowym Boetiusa, temp. top. pozostałych związków podano nie korygowane.

Chromatografia cienkowastwowa: Stosowano płytki powlekane żelem krzemionkowym /Merck Kieselgel G/ o grubości warstwy 0,25 mm /1 g żelu 2 ml wody/. Droga rozwijania 17 cm. W układach III i IV stosowano małe płytki, drogą rozwijania 5,5 cm. Stosowano następujące układy rozwijające:

- I. octan etylu chloroform /1:1/
- II. chloroform eter etylowy /85:15/

III. n-butanol kwas octowy woda /10:5:5/

IV. n-butanol kwas mrówkowy woda /7:2:2/

V. benzen aceton /20 1,5/.

Chromatogramy wywołano 0,1 n roztworem J_2 w 10% HCl.

Widma w podczerwieni wykonane były przy zastosowaniu techniki sprasowanych pastylek w KBr /1 mg próbki 300 mg KBr/ na spektrofotometrze Specord 71 IR /VEB Carl Zeiss Jena/. W opisie widm absorpcji w podczerwieni zastosowano następujące skróty: v.s. - bardzo silne /100%/ , s. - silne /85-70%/ , m. - średnie /60-50%/ , w. - słabe /40-30%/ , v.w. - bardzo słabe /15%/ , b. - szerokie pasma.

Widma w ultrafiolecie wykonane były na spektrofotometrze Specord UV-Vis /VEB Carl Zeiss Jena/ w 0,5 cm kuwetach kwarcowych. Stosowano roztwory etanolowe związków XIV - XVI w stężeniach $5 \cdot 10^{-5}$ M/l oraz związków I-XIII, XVIII-XXXVIII, XL-XLII, XLV-XLVII, LXI w stężeniach 10^{-4} M/l.

Widma masowe⁺ otrzymano za pomocą spektrografu typu GCMS 2091 firmy LKB, próbki wprowadzano bezpośrednio.

Widma protonowego rezonansu magnetycznego⁺ rejestrowano przy 60 MHz, używając spektrometru R12B Perkin - Elmer wobec TMS jako standardu wewnętrznego.

Widma rezonansu magnetycznego dla jądra ^{13}C ⁺ rejestrowano przy 90 MHz, stosując spektrometr Bruker HX 90 wobec TMS jako standardu wewnętrznego.

⁺ Widma te zostały wykonane w Środowiskowym Laboratorium Fizykochemicznych Badań Związków Organicznych i Polimerów przy CBM i M PAN w Łodzi w ramach współpracy z Zakładem Organicznych Związków Siarki, za co składam Panu Profesorowi dr hab. Marianowi Mikołajczykowi serdeczne podziękowania.

8.2. Reakcje chlorku kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego z aminami.

8.2.1. Anilidy kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego /I-V; tab. 2/.

3-N-/p-karboetoksyanilid/ kwasu 5,5-dwufenylohydantoino octowego/I/

Mieszaninę 3,08 g /0,01 M/ kwasu 5,5-DFH octowego w benzenie oraz 4,76 g /0,04 M/ chlorku tionylu z dodatkiem kropli pirydyny jako katalizatora ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 1 h. W tym czasie osad uległ rozpuszczeniu. Nadmiar chlorku tionylu odparowano wraz z rozpuszczalnikiem pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym resztki chlorku usunięto przez wielokrotne dodawanie benzenu i odparowywanie do sucha pod próżnią.

Otrzymany w ten sposób chlorek kwasu 5,5-DFH octowego rozpuszczono w 50 ml benzenu, oziębiono na łożni wodnej i dodano stopniowo 1,65 g /0,01 M/ p-karboetoksyaniliny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 5 h. Odsączono otrzymany osad i przemyto wodą. Po krystalizacji z etanolu otrzymano 3,2 g osadu o temp. top. 238-240°C, wyd. 70%.

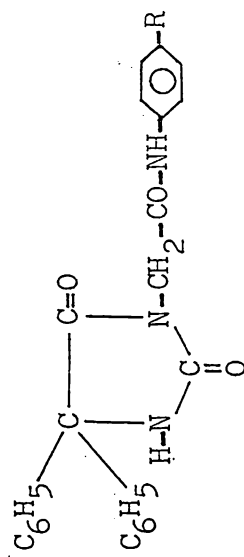
Analogicznie otrzymano połączenia IV i V w reakcji z p-acetani-
liną oraz p-acetamidoaniliną.

3-N-/p-dwuetyloaminokarboetoksy/ anilid /zw. II/ oraz 3-N-
/p-dwuetyloaminoetylokarbamilo/ anilid kwasu 5,5-dwufenylohydantoino octowego /zw. III/ otrzymano w postaci monochlorowodorków. Związki te rozpuszczają się na gorąco w wodzie.

Dane analityczne oraz wydajności otrzymanych anilidów kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego przedstawiono w tabeli 2; dane widmowe w tabeli 6.

Tabela 2

Anilidy kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego



No	R	Wzór sumaryczny	Analiza elementarna			Wydajność %	T. top. °C	Ukł. rozw. R _f
			C	H	N			
I	COOC ₂ H ₅	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₅ 457,5	68,26 ⁺ 67,97 ⁺⁺	5,07 4,89	9,18 9,02	70	238-240	I 0,82
II	COOCH ₂ CH ₂ N/C ₂ H ₅ /2·HCl	C ₃₀ H ₃₃ N ₄ O ₅ Cl 565,1	63,76 63,64	5,89 5,70	9,91 10,20	56	224-226	I 0,89
III	CONHCH ₂ CH ₂ N/C ₂ H ₅ /2·HCl	C ₃₀ H ₃₄ N ₅ O ₄ Cl 564,1	63,87 63,67	6,08 6,07	12,41 12,49	63	250-252	IV 0,59
IV	COCH ₃	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₄ 427,4	70,24 69,94	4,96 4,76	9,83 9,65	74	280-282	I 0,73
V	NHCOCH ₃	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₄ 442,4	67,86 67,60	5,02 4,88	12,66 12,44	75	291-293	I 0,33

+ wartość obliczona

++ wartość oznaczona

8.2.2. Piperazynamidy kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego
/ VI-IX. tab.3 i X-XIII, tab.4/.

N₄-fenylo piperazynamid kwasu 5,5-DFH octowego /X/.

Otrzymany z 3,08 g /0,01 M/ kwasu DFH octowego chlorek kwasowy rozpuszczono w bezwodnym benzenie. Roztwór ochłodzono na łaźni lodowej i stopniowo dodano 2,55 g /0,015 M/ N-fenylo piperazyny, po czym mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 6 h. Wydzielony osad odsączono, dodano 50 ml metanolu, ogrzano do wrzenia, a następnie powtórzono te czynności jeszcze raz. Z połączonych przesączów metanolowych wykrystalizował osad w ilości 1,8 g, dobrze rozpuszczalny w wodzie, który zidentyfikowano jako dwuchlorowodorek N-fenylo piperazyny.

Osad nierozpuszczalny w tej ilości metanolu przemyto wodą, krystalizowano z dioksanu. Temp. top. 227-228°C, wydajność - 3,1 g / 68 % /.

W podobny sposób uzyskuje się N₄-p-tolilo /zw. XI/, N₄-p-chlorofenylo /zw. XII/, N₄-benzylo /zw. XIII/, N₄-karboetoksy /zw. VI/, N₄-β-hydroksypropylo /zw. VII/, N₄-β-hydroksyetylo /zw. VIII N₄-metylo /zw. IX/ piperazynamidy kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego z wydajnościami 50-70 %.

Widmo MS związku VIII:

70 eV 422 /0,16/, 404 /3/, 391 /60/, 310 /21/, 266 /27/,
223 /36/, 208 /22/, 180 /100/, 165 /28/, 104 /63/,
77 /47/;

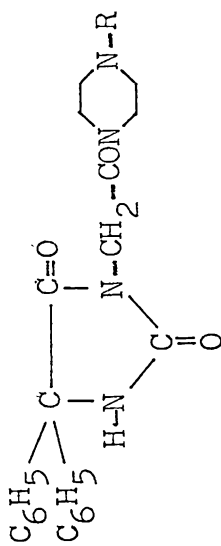
15 eV 422 /0,28/, 404 /9/, 391 /100/, 310 /23/, 266 /26/,
223 /16/, 209 /28/, 180 /15/.

Chlorowodorek 3-N-/N₄-fenylo piperazamidu/ kwasu 5,5-DFH octowego /Xa/.

Do 0,5 g związku X dodano 40 ml bezwodnego etanolu. Mieszaninę oziębiono na łaźni wodnej, przepuszczono gazowy HCl do odczynu kwaśnego. W tym czasie zawieszona w etanolu substancja

Tabela 3

N_4 -alkilopiperazynamidy kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego

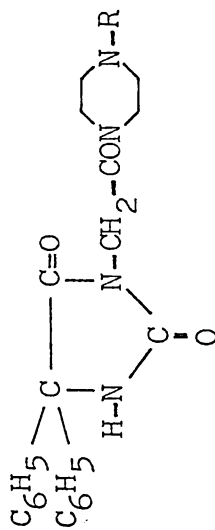


No	R	Wzór sumaryczny	Analiza elementarna		Wydajność %	T. top. °C	Rozp. do kryst	Ukł. rozw. R _f
			C	H N				
VI	COOC ₂ H ₅	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₅ 450,4	63,98 ⁺ 63,91 ⁺⁺	12,43 12,58	65	241-242	etanol	I 0,46
VII	CH ₂ CH(OH)/CH ₃	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄ 436,4	66,04 65,77	6,47 6,42	70	216-218	etanol	IV 0,44
VIIa	CH ₂ CH(OH)/CH ₃ ·HCl	C ₂₄ H ₂₉ N ₄ O ₄ Cl 472,9		11,84 11,93	50	246-248	etanol	IV 0,45
VIII	CH ₂ CH ₂ OH	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₄ 422,4	65,39 65,12	6,20 6,06		143-145	etanol	
VIIIa	CH ₂ CH ₂ OH·HCl	C ₂₃ H ₂₇ N ₄ O ₄ Cl 458,9		12,20 12,08		239-240	etanol	
IX	CH ₃	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ 392,4	67,33 67,10	6,17 6,41	66	263-264	metanol	IV 0,64
IXa	CH ₃ ·HCl	C ₂₂ H ₂₅ N ₄ O ₃ Cl 428,9		14,27 14,11 13,06 13,20		270-272	etanol	

+ wartość obliczona, ++ wartość oznaczona

Tabela 4

N_4 -aryloperazynamidy kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego



No.	R	Wzór sumaryczny.	Analiza elementarna	Wydajność %	T. top. °C	Rozp. do kryst.	Ukł. rozw. R _f
		c. cz.	C	H	N		
X	C ₆ H ₅	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₃ 454,5	71,35 ⁺ 71,57 ⁺⁺	5,76 6,02	12,32 11,97	227-228	dioksan I 0,67
Xa	C ₆ H ₅ · HCl	C ₂₇ H ₂₇ N ₄ O ₃ Cl 491,0			11,40 11,21	247-248	etanol
XI	C ₆ H ₄ p-CH ₃	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₃ 468,5	71,78 71,82	6,02 6,04	11,95 11,65	201-202	dioksan I 0,68
XIa	C ₆ H ₄ p-CH ₃ · HCl	C ₂₈ H ₂₉ N ₄ O ₃ Cl 505,0			11,09 10,98	213-214	etanol
XII	C ₆ H ₄ p-Cl	C ₂₇ H ₂₅ N ₄ O ₃ Cl 489,0	66,32 65,97	5,15 5,05	11,45 11,58	237-238	metanol I 0,66
XIIa	C ₆ H ₄ p-Cl · HCl	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₃ Cl ₂ 525,4			10,66 10,45	172-174	etanol
XIII	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₃ 468,5	71,78 72,02	6,02 6,24	11,95 11,80	227-229	etanol I 0,14
XIIIa	CH ₂ C ₆ H ₅ · HCl	C ₂₈ H ₂₉ N ₄ O ₃ Cl 505,0			11,09 11,26	272-275	etanol

+ wartość obliczona,

++ wartość oznaczona

ulega rozpuszczeniu. Mieszaninę pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej. Wydzielony osad krystalizowany z etanolu topi się w temperaturze 247-248°C. Związek jest trudno rozpuszczalny w wodzie.

W analogiczny sposób otrzymano chlorowodorki VIIa-IXa i XIa-XIIIa.

Własności otrzymanych amidów i ich soli zestawiono w tab.3 i tab.4.

8.2.3. Pochodne N₁,N₄-bis-/5,5-dwufenylo 3-N-hydantoinylo acetylo/ piperazyny /XIV-XVII/.

Trans 2,5-dwumetylo N₁,N₄-bis-/5,5-dwufenylo 3-N-hydantoinylo acetylo/-piperazyna /XIV/.

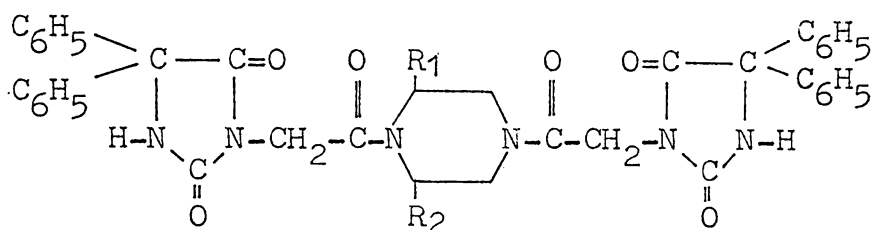
Chlorek kwasu DFH octowego otrzymany z 3,08 g /0,01 M/ kwasu DFH rozpuszczono w benzenie, oziębiono na łaźni lodowej i stopniowo dodano 2,28 g /0,02 M/ trans 2,5-dwumetylopiperazyny. Mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 4 h. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wygotowano z 70 ml metanolu i odsączono na gorąco 3,2 g osadu, który krystalizowano z DMF. Temp. top. 360°C, wydajność - 3,0 g /86%/.

Z metanolowego przesączu wykrystalizował osad, bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie, który zidentyfikowano jako dwuchlorowodorek trans 2,5-dwumetylopiperazyny.

Związki XV-XVII otrzymano w analogiczny sposób, jak opisano powyżej. Krystalizowane z DMF miały temp. top. wyższe od 360°C. Wydajności i wyniki analizy elementarnej zestawiono w tabeli 5 a widma w UV i IR w tabeli 6.

Tabela 5

Pochodne N₁,N₄ bis-/5,5-dwufenylo 3-N-hydantoinylo acetylo/-
piperazyny.



No.	R ₁ , R ₂	Wyd. %	Wzór sumaryczny c. cz.	Analiza elementarna		
				C	H	N
XIV	CH ₃ , CH ₃ trans	86	C ₄₀ H ₃₈ N ₆ O ₆ 698,7	68,76 ⁺	5,48	12,02
				68,84 ⁺⁺	5,60	11,64
XV	CH ₃ , CH ₃ cis	55	C ₄₀ H ₃₈ N ₆ O ₆ 698,7	68,76	5,48	12,02
				68,52	5,63	11,72
XVI	CH ₃ , H	58	C ₃₉ H ₃₆ N ₆ O ₆ 684,7	68,41	5,30	12,27
				68,66	5,42	11,94
XVII	H, H	66	C ₃₈ H ₃₄ N ₆ O ₆ 670,7	68,05	5,11	12,52
				67,89	5,20	12,39

⁺ wartość obliczona,

⁺⁺ wartość oznaczona



Tabela 6

Analiza widm absorpcji w ultrafioletcie i w podczerwieni amidów kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego

No.	Widma w UV		Widma w IR /cm ⁻¹ /
	λ_{max} EtOH/nm/	log ϵ	
I	202,0	4,38	3260 s, 3200 s /NH-amidowe/, 3030 m, 1760 m /C=O/, 1700 vs /C=O, C=O amidowe/, 1640 m, 1595 m, 1520 s, 1435 s, 1275 s, 1170 m, 1100 m, 1015 m, 940 m, 855 m, 765 m, 695 s /fenyl/;
	271,5	4,26	
II	202,0	4,38	3340 m, 3280 m, 3240 m, 3170 m /NH-amidowe/, 2880 m, 1760 m /C=O/, 1705 s, 1690 vs /C=O, C=O amidowe, C=O estrowe/, 1580 m, 1525 m, 1430 s, 1240 s, 1160 m, 1090 m, 1000 m, 930 m, 845 m, 750 m, 690 m /fenyl/;
	275,0	4,26	
III	202,0	4,41	3360 m, 3330 m, 3230 m, 3140 m /NH-amidowe/, 3000 m, 2910 m, 2890 m, 1750 m /C=O/, 1695 s, 1685 vs /C=O, C=O amidowe/, 1635 s, 1590 s, 1520 s, 1490 s, 1420 s, 1305 m, 1290 m, 1240 m, 1180 m, 1140 m, 1040 m, 930 m, 840 m, 745 s, 690 s /fenyl/;
	270,0	4,26	
IV	203,0	4,60	3320 m, 3250 m, 3100 m /NH-amidowe/, 1750 m /C=O/, 1690 bvs /C=O, C=O amidowe, C=O keton/, 1580 m, 1505 m, 1430 m, 1300 m, 1240 m, 1170 m, 1010 m, 930 m, 825 m, 740 m, 685 m /fenyl/;
	286,0	4,30	
V	204,0	4,47	3300 m, 3240 m, 3160 m /NH-amidowe/, 1755 m /C=O/, 1690 bvs /C=O, C=O amidowe/, 1655 m, 1500 m, 1425 m, 1220 m, 1010 m, 925 m, 845 m, 685 m /fenyl/;
	265,0	4,28	
VI	203,0	4,33	3400 m, 3230 m, 3130 m /NH-amidowe/, 2860 m, 1765 m /C=O/, 1705 bvs /C=O/, 1680 s, 1655 s, 1440 s, 1430 s, 1355 m, 1220 s, 1115 m, 1065 m, 1020 m, 975 m, 930 m, 790 m, 750 m, 690 m /fenyl/;

Tabela 6 c.d.

Analiza widm absorpcji w ultrafiolecie i w podczerwieni amidów kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego

No.	Widma w UV EtOH/nm/ λ_{\max}	UV log ϵ	Widma w IR /cm ⁻¹ /
VII	203,0	4,37	3410 m /OH/, 3390 m, 3270 m /NH-amidowe/, 3080 m, 3030 m, 1765 m /C=O/, 1710 bvs /C=O/, 1635 s, 1445 s, 1340 m, 1240 m, 1145 m, 1000 m, 945 m, 810 m, 760 m, 700 s /fenyl/;
VIII	203,0	4,34	3440 s /OH/, 3330 s, 3280 s, 3130 m /NH-amidowe/, 1775 m /C=O/, 1715 bvs /C=O/, 1665 s, 1450 s, 1400 s, 1345 m, 1260 m, 1160 m, 1075 m, 1025 m, 1000 m, 945 m, 800 m, 770 m, 745 m, 700 s /fenyl/;
IX	203,0	4,31	3400 m, 3200 m /NH-amidowe/, 3020 m, 2830 m, 1760 m /C=O/, 1700 bvs /C=O/, 1650 s, 1435 s, 1240 m, 1225 m, 1135 m, 990 m, 935 m, 845 m, 690 m /fenyl/;
X	206,0 244,0	4,41 4,13	3240 m, 3190 m, 3140 m /NH-amidowe/, 2840 m, 1765 m /C=O/, 1715 s /C=O/, 1655 s, 1595 m, 1440 s, 1335 m, 1225 s, 1145 s, 1025 m, 940 m, 900 m, 760 s, 735 m, 715 m, 695 s /fenyl/;
XI	206,0 244,0	4,41 4,11	
XII	206,0 254,0	4,38 4,17	3250 m, 3220 m, 3180 m /NH-amidowe/, 3070 m, 1770 m /C=O/, 1700 bvs /C=O/, 1630 s, 1485 m, 1430 s, 1325 m, 1220 s, 1145 m, 1085 m, 1020 m, 935 m, 820 m, 800 m, 775 w, 750 m, 720 m, 710 s, 695 s /fenyl/;
XIII	206,0	4,39	3300 m, 3240 m, 3180 m /NH-amidowe/, 2880 m, 2800 w, 1760 m /C=O/, 1705 bvs /C=O/, 1635 s, 1525 m, 1440 s, 1215 m, 1140 m, 1040 m, 990 m, 965 w, 935 m, 800 w, 740 m, 695 s /fenyl/;

Tabela 6 c.d.

Analiza widm absorpcji w ultrafiolecie i w podczerwieni amidów kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoino octowego

No.	Widma w UV		Widma w IR /cm ⁻¹ /
	Widma w EtOH/ λ max	log ε	
XIV	205,0	4,72	3300 m, 3280 m, 3240 m, 3160 m /NH-amidowe/, 1760 m /C=O/, 1705 bvs /C=O/, 1650 s, 1440 s, 1305 m, 1255 w, 1145 m, 1100 w, 1065 w, 1055 m, 940 m, 750 m, 695 s /fenyl/;
XV	205,0	4,70	
XVI	204,0	4,71	3380 m, 3350 m, 3250 m, 3160 m /NH-amidowe/, 1750 m /C=O/, 1690 bvs /C=O/, 1640 s, 1520 m, 1425 s, 1315 m, 1210 m, 1130 m, 1080 m, 995 m, 925 m, 740 m, 685 m /fenyl/;
XVII			

8.3. Aminometylowe pochodne 5,5-dwufenylohydantoiny /XXX-XLVI/ oraz 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoiny /XVIII-XXIX/.

3-N-/p-karboetoksyfenyloamino/-metylo-5,5-dwufenylo 2-tiohydantoina /XIX/.

Do mieszaniny zawierającej 2,68 g /0,01 M/ DFTH w 30 ml 96° etanolu dodano 0,9 ml /0,01 M/ 35% roztworu formaldehydu oraz 1,65 g /0,01 M/ p-karboetoksyaniliny. Mieszaninę ogrzano do wrzenia - zawiesina uległa rozpuszczeniu - i pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej. Wydzielony osad odsączono i krystalizowano z 96° etanolu. Temp. top. 115-118°C, wydajność - 69 %.

Analogicznie otrzymano zw. XVIII, XX-XXV, XXVII-XXIX. Związki XXX-XLII powstają w reakcji DFH z formaliną i odpowiednimi aminami. Warunki prowadzenia reakcji, otrzymane wydajności oraz własności fizykochemiczne zsyntetyzowanych związków przedstawiono w tab.7-9.

Próba otrzymania 2-S,3-N bis-/p-karboetoksyfenyloaminometylo/-4,4-dwufenylo imidazolino-5-onu.

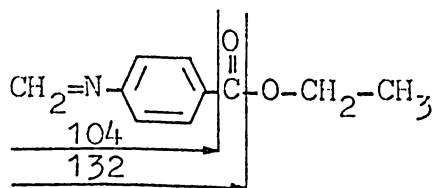
Do 1,34 g /0,005 M/ DFTH w 20 ml 96° etanolu dodano 0,9 ml /0,01 M/ 35 % formaliny i 1,65 g /0,01 M/ p-karboetoksy aniliny, ogrzano do wrzenia, pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej. Odsączono wydzielony osad. Po krystalizacji z 96° etanolu temp. top. 175°C, związek nie zawierał siarki. Widmo w UV:

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 221 \text{ nm} \quad \log \epsilon = 4,13 \quad \text{stęż. } 10^{-4} \text{ mol/l}$$

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 307 \text{ nm} \quad \log \epsilon = 4,36$$

Widmo MS:

70 eV 177 /39/, 165 /40/, 132 /87/, 120 /100/, 104 /13/, 92 /24/,
77 /18/, 65 /24/.



Analiza elementarna /dla wzoru $C_{10}H_{11}NO_2$ / - zw. XLIII /c. cz. 177,2/

oblicz.: C = 67,78 H = 6,26 N = 7,90

otrzym.: C = 67,65 H = 6,42 N = 8,10

Po wymrożeniu przesącza otrzymano osad, który krystalizowano z etanolu bzw. Związek nie dawał depresji temp. top. z produktem otrzymanym w poprzednim doświadczeniu. Identyczność produktów potwierdzono techniką chromatografii cienkowarstwowej /ukł. rozw. V i II/.

3-N-/4'-metylopirydylo-2'-amino /metylo-5,5-dwufenylo-2-tio-
hydantoina /XXVI/.

Zawiesinę 2,68 g /0,01 M/ DFTH w 20 ml 96° etanolu oraz 0,9 ml /0,01 M/ 35% formaliny i 1,08 g /0,01 M/ 2-amino 4-metylopirydyny ogrzewano w temp. 40-50°C przez 40 min. Po oziębieniu wypadł osad, który krystalizowano z etanolu bzw. Temp. top. 158-161°C, wydajność - 80%.

Próba otrzymania 2-S, 3-N bis-/4'-metylopirydylo-2'-amino/
metylo-4,4-dwufenyloimidazolino-5-onu.

Do mieszaniny 1,34 g /0,005 M/ DFTH w 20 ml 96° etanolu dodano 1,08 g /0,01 M/ 2-amino 4-metylopirydyny oraz 0,9 ml /0,01 M/ 35% formaliny, ogrzewano w temp. 40-50°C przez 40 min. Po oziębieniu otrzymano osad o temp. top. 145-146°C /z etanolu/. Związek nie zawierał siarki. Widmo w UV:

$\lambda_{\max}^{EtOH} = 243 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 4,00$ stęż. $2,5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$

$\lambda_{\max}^{EtOH} = 296 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 3,84$

Widmo MS:

70 eV /bez ogrzewania/ 228 /1/, 220 /1/, 120 /14/, 108 /85/,
93 /100/, 92 /21/, 80 /52/, 78 /3/, 66 /31/, 65 /34/.

Analiza elementarna /dla wzoru $C_{13}H_{16}N_4$ / - zw. XLIV /c. cz. 228,2/

oblicz.: C = 68,40 H = 7,06 N = 24,54

otrzym.: C = 68,61 H = 6,87 N = 24,38

Z przesączu po wymrożeniu wypadł osad zawierający siarkę, który krystalizowany z etanolu miał temp. top. 158-161°C. Związek nie daje depresji temp. top. ze związkami otrzymanymi poprzednio. Potwierdzono chromatografią cienkowsarstwową /ukł. rozw. V/.

Nikotynian 3-N-/p-dwuetyloaminoetylokarbonylofenyloamino/-
metylo-5,5-dwufenylohydantoiny /XXX b/.

Do 0,5 g /0,001 M/ związku XXX rozpuszczonego na ciepło w 30 ml 96° etanolu dodano etanolowego roztworu zawierającego 0,123 g /0,001 M/ kwasu nikotynowego. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadano eterem, eter odparowano, a następnie wydzielony osad przemyto toluenem i chlorkiem etylenu. Otrzymano osad o temp. top. 136-138°C, rozpuszczalny w wodzie po nieznacznym podgrzaniu.

Jodometylan 3-N-/p-dwuetyloaminoetylokarbamidofenyloamino/-
metylo-5,5-dwufenylohydantoiny /XXXI c/.

Do 1,0 g /0,002 M/ związku XXXI dodano 10 ml jodku metylu. Mieszaninę ogrzewano 1 h na łaźni wodnej. Nadmiar jodku odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ogrzano dodając 20 ml etanolu. Klarowny roztwór wygotowano z węglem. Rozpuszczalnik odparowano i pozostałość wytrącono eterem. Otrzymano osad o temp. top. 198-200°C /z etanolu/, rozpuszczalny na ciepło w wodzie /stwierdzono obecność jonów J⁻/.

Badanie trwałości zasad Mannicha.

a. Hydroliza kwaśna.

0,05 g związku XIX rozpuszczono na ciepło w 1 ml etanolu, a następnie dodano 0,5 ml 10 % HCl. Mieszaninę pozostawiono w temperaturze pokojowej. Następnie po upływie 0,5 h, 1 h, 2 h, 1 dnia, 3 dni pobierano próbki, które badano techniką chromatografii cienkowsarstwowej. Stosowano V układ rozwijający.

b. Hydroliza alkaliczna.

0,05 g związku XIX rozpuszczono na ciepło w 1 ml etanolu, a następnie dodano 0,5 ml 10% NaOH /dalej postępowano jak w punkcie a./.

Stwierdzono, że już po upływie 0,5 h w wyniku hydrolizy kwaśnej, a 2 h w wyniku hydrolizy alkalicznej pochodna aminometylowa XIX ulega rozpadowi - obserwowano obecność plamy pochodzącej od wyjściowej DFTH. Po upływie 3 dni obserwowano zanik związku XIX w wyniku hydrolizy alkalicznej. Hydroliza kwaśna w tym samym czasie nie przebiegała do końca.

Analogicznie przebadano trwałość związków XXX-XXXII, XXVI. Tylko związek XXVI okazał się trwały.

A. Hydroliza kwaśna.

Do 0,7 g związku XXVI dodano 10 ml 10% HCl i mieszaninę ogrzewano przez 0,5 h. Po oziębieniu odsączono osad i krystalizowano z 96° etanolu. Po dwukrotnej krystalizacji otrzymano 0,45 g osadu związku trudno rozpuszczalnego w wodzie o temp. top. 198-200°C /stwierdzono obecność jonów Cl⁻/. W otrzymanym osadzie chromatograficznie nie stwierdzono obecności wyjściowej tiohydantoiny.

B. Hydroliza alkaliczna.

Do 0,7 g związku XXVI dodano 10 ml 10% NaOH. Mieszaninę ogrzewano przez 0,5 h. Po oziębieniu powstały w czasie ogrzewania olej skrzepł, odsączono powstały osad. Chromatograficznie stwierdzono obecność niezmienionego związku XXVI. Przesącz zobojętnionc. Nie stwierdzono wytrącania się wolnej tiohydantoiny.

Analogicznie jak w punkcie A i B postępowanie ze związkami XIX, XXX-XXXII powodowało otrzymywanie wysoko topliwego produktu, którym była wyjściowa DFTH lub DFH.

Tabela 7

3,N-aminometylowe pochodne 5,5-dwufenylo-2-tiohydantoiny

No.	Wzór sumaryczny	Czas reakcji Metoda	Wydajność %	T. top. °C	Analiza elementarna			Ukl. rozkładu /Rf/
					C	H	N	
XVIII	$C_{29}H_{33}N_5O_2S$ 515,7	A	64	156-158	67,54	6,46	13,57	III /0,60/ IV /0,54/
XIX	$C_{25}H_{23}N_3O_2S$ 445,5	A	70	115-118	67,38	5,21	9,43	I /0,92/ V /0,58/
XX	$C_{24}H_{22}N_4O_2S$ 430,5	A	58	173-176	66,94	5,16	13,01	
XXI	$C_{24}H_{21}N_3O_2S$ 415,5	A	72	211-213	67,08	5,11	13,05	
XXII	$C_{22}H_{19}N_3O_2S$ 389,5	A	75	122-125	67,83	4,93	10,78	I /0,93/
XXIII	$C_{21}H_{18}N_4OS$ 374,4	A	72	101-103	67,89	4,76	10,97	I /0,84/
XXIV	$C_{22}H_{20}N_4OS$ 388,5	40 min.	53	151-153	67,01	5,00	14,96	I /0,82/
XXV	$C_{22}H_{20}N_4OS$ 388,5	45 min.	72	158-160	67,85	5,02	14,18	
					68,01	5,20	14,41	I
					67,81	4,97	14,17	/0,80/

Tabela 7 c.d.

No.	Wzór sumaryczny.	Czas reakcji.	Wydajność	T. top.	Analiza elementarna			Ukł. rozw.
	c. cz.	Metoda	%	°C	C	H	N	/Rf/
XXVI	$C_{22}H_{20}N_4O_5$ 388,5	40 min.	80	158-161	68,01	5,20	14,41	V /0,26/
XXVII	$C_{22}H_{20}N_4O_5$ 388,5	45 min.	65	175-177	68,01	5,20	14,41	I /0,90/
XXVIII	$C_{22}H_{20}N_4O_5$ 388,5	B	96	191-193	68,01	5,20	14,41	III /0,91/ IV /0,89/
XXIX	$C_{26}H_{21}N_3O_5$ 423,5	45 min.	95	115-117	68,05	5,31	14,37	I /0,90/
					73,72	5,01	9,92	
					74,02	4,96	9,93	

+ - wartość obliczona,

++ - wartość oznaczona,

A - ogrzano do wrzenia i pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej;

B - reakcja egzotermiczna; 1 h w temperaturze pokojowej.

Tabela 8

3-N-aminometylowe pochodne 5,5- dwufenylohydantoiny

No.	Wzór sumaryczny	Czas reakcji. Metoda	Wydajność %	T. top. °C	Analiza elementarna			Ukł. rozw. /R _f /
					C	H	N	
XXX	C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₄ 500,6	30 min.	70	170-172	69,58 ⁺ 69,78 ⁺⁺	6,45 6,25	11,19 11,50	
XXXb	C ₃₅ H ₃₇ N ₅ O ₆ 623,6			136-138			11,22 11,22	
XXXI	C ₂₉ H ₃₃ N ₅ O ₃ 499,6	30 min.	80	160-162	69,72 69,50	6,67 6,79	14,01 13,88	III /0,55/ IV /0,48/
XXXIc	C ₃₀ H ₃₆ N ₅ O ₃ 641,5			198-200			10,91 11,06	
XXXII	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₄ 429,4	10 min.	69	208-211	69,91 69,76	5,40 5,42	9,78 9,78	I /0,79/
XXXIII	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₃ 414,4	A	90	212-215	69,55 69,39	5,36 5,58	13,51 13,25	I /0,32/
XXXIV	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₃ 399,4	A	85	201-203	72,16 72,45	5,31 5,23	10,52 10,37	I /0,75/
XXXV	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ 373,4	A	84	152-153	70,75 70,52	5,14 5,03	11,25 11,34	I /0,78/
XXXVI	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂ 358,3	15 min.	90	176-178	70,36 69,98	5,05 4,96	15,63 15,38	I /0,48/

Tabela 8 c.d.

3-N-aminometylowe pochodne 5,5-dwufenylohydroantoiny

No.	Wzór sumaryczny	Czas reakcji. Metoda.	Wydajność %	T. top. °C	Analiza elementarna			Ukł. rozw. /Rf/
	c. cz.				C	H	N	
XXXVII	$C_{22}H_{20}N_4O_2$ 372,4	60 min.	70	122-123	70,95	5,42	15,04	I /0,52/
XXXVIII	$C_{22}H_{20}N_4O_2$ 372,4	60 min.	73	166-167	70,95	5,42	15,04	I /0,48/
XXXIX	$C_{22}H_{20}N_4O_2$ 372,4	60 min.	58	168-169	70,95	5,42	15,04	I /0,39/
XL	$C_{22}H_{20}N_4O_2$ 372,4	60 min.	67	162-164	70,95	5,42	15,04	I /0,77/
XLI	$C_{22}H_{20}N_4O_2$ 372,4	B	98	160-162	70,95	5,42	15,04	III /0,75/ IV /0,71/
XLII	$C_{26}H_{21}N_3O_2$ 407,4	60 min.	95	168-169	76,63	5,20	10,31	I /0,94/

+ - wartość obliczona,

++ - wartość oznaczona,

A - ogrzano do wrzenia i pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej,

B - reakcja egzotermiczna; 1 h w temperaturze pokojowej.

Tabela 9

Analiza widm absorpcji w ultrafiolecie i w podczerwieni 3-N-aminometylowych pochodnych 5,5-dwufenylo-2-tiohydantoiny i 5,5-dwufenylohydantoiny

No.	Widma w UV		Widma w IR /cm ⁻¹ /
	Widma w λ _{EtOH} λ _{max}	UV logε	
XVIII	271	4, 37	3450 m, 3280 m, 3200 m /NH-amidowe i aminowe/, 3075 m, 1730 s /C=O amidowe/, 1715 vs /C=O/, 1600 s, 1490 s, 1445 s, 1235 s, 1170 s, 1080 m, 960 m, 840 m, 750 m, 695 s /fenyl/;
XIX	222 ⁺ 279	4, 23 4, 35	3300 vbs /NH-amidowe i aminowe/, 2975 m, 1680 bvs /C=O, C=O estrowe/, 1585 s, 1525 m, 1465 w, 1365 m, 1315 s, 1260 s, 1165 s, 1145 s, 1110 s, 1025 s, 870 m, 845 s, 770 s, 695 s /fenyl/;
XX	268	4, 31	
XXI	272 313	4, 22 4, 20	
XXII	229 270	4, 16 4, 24	3260 bvs, 3220 s /NH-amidowe i aminowe/, 3075 s, 1690 vs /C=O/, 1570 m, 1470 s, 1420 s, 1325 s, 1210 s, 1165 s, 1100 m, 960 m, 860 w, 820 m, 750 m, 690 s /fenyl/;
XXIII	230 272	4, 17 4, 15	3230 vbm /NH-amidowe i aminowe/, 3070 m, 1725 bvs /C=O/, 1590 s /C=N/, 1565 bm, 1490 s, 1420 s, 1360 m, 1305 s, 1225 s, 1180 m, 1135 m, 1080 m, 955 m, 765 m, 695 s /fenyl/;
XXIV	231 270	4, 21 4, 20	
XXV	231 270	4, 25 4, 20	
XXVI	231 270	4, 24 4, 24	3280 vbm /NH-amidowe i aminowe/, 3020 m, 1730 vs /C=O/, 1600 s /C=N/, 1555 m, 1500 s, 1440 m, 1410 m, 1355 m, 1325 m, 1280 m, 1220 m, 1175 s, 1140 m, 1085 s, 965 m, 900 m, 790 m, 745 m, 685 s /fenyl/;

Tabela 9 c.d.

Analiza widm absorpcji w ultrafioletcie i w podczerwieni 3-N-aminometylowych pochodnych 5,5-dwufenylo-2-tiohydantoiny i 5,5-dwufenylohydroantoiny

No.	Widma w UV λ max EtOH/nm/ log ϵ	Widma w IR /cm ⁻¹ /
XXVII	231 270	3340 m, 3240 m, 3140 m /NH-amidowe i aminowe/, 2900 m, 1720 vs /C=O/, 1590 m /C=N/ 1560 m, 1490 s, 1400 s, 1365 m, 1200 m, 1180 m, 1120 m, 965 m, 925 m, 785 m, 740 m, 690 s /fenyl/;
XXVIII	270	
XXIX	242 272 326	3280 bm, 3200 m /NH-amidowe i aminowe/, 3140 m, 1695 vs /C=O/, 1565 s, 1455 s, 1390 m, 1290 m, 1215 s, 1210 m, 950 m, 755 s, 680 s /fenyl/;
XXX	219 ⁺ 294	
XXXI	282	3460 m, 3310 m, 3210 m /NH-amidowe i aminowe/, 3080 w, 2920 m, 1765 m /C=O/ 1720 vs, 1705 vs /C=O amidowe, C=O/, 1600 s, 1500 s, 1425 s, 1295 s, 1255 s, 1170 m, 1090 m, 965 m, 835 m, 760 m, 695 s /fenyl/;
XXXII	217 ⁺ 292	3295 vbs /NH-amidowe i aminowe/, 1755 m /C=O/, 1695 vbs /C=O, C=O estrowe/ 1590 s, 1520 m, 1480 m, 1420 s, 1350 s, 1255 s, 1170 s, 1080 s, 1015 w, 960 m, 840 m, 765 s, 750 s, 690 s /fenyl/;
XXXIII	261	3400 m, 3340 m, 3280 m, 3100 m /NH-amidowe i aminowe/, 3040 m, 1760 s /C=O/ 1700 bvs /C=O, C=O amidowe/, 1650 s, 1590 s, 1515 s, 1420 s, 1360 m, 1270 m, 1240 m, 1170 m, 1085 m, 1025 w, 955 m, 825 m, 755 m, 690 s /fenyl/;
XXXIV	313	3320 bm, 3200 bm /NH-amidowe i aminowe/, 1760 m /C=O/, 1705 bvs /C=O ketonowe, C=O/, 1590 s, 1485 m, 1425 s, 1350 s, 1250 s, 1170 s, 1085 m, 950 m, 830 m, 755 m, 690 s /fenyl/;

Tabela 9 c.d.

Analiza widm absorpcji w ultrafioletcie i w podczerwieni 3-N-aminometylowych pochodnych 5,5-dwufenylo-2-tiohydantoiny i 5,5-dwufenylohydantoiny

No.	Widma w UV		Widma w IR /cm ⁻¹ /
	λ max	log ε	
XXXV	229 ⁺	4,03	3280 bs, 3240 bs /NH-amidowe i aminowe/, 1760 m /C=O/, 1700 bvs /C=O/, 1595 m, 1495 s, 1420 s, 1350 m, 1225 s, 1175 m, 1085 m, 975 m, 830 m, 760 m, 700 s /fenyl/
XXXVI	231 294	4,34 3,84	3280 m, 3210 m, 3140 m /NH-amidowe i aminowe/, 3040 m, 1755 s /C=O/, 1705 bvs /C=O/ 1695 s, 1595 s /C=N/, 1565 m, 1475 m, 1420 s, 1340 s, 1290 s, 1230 m, 1175 m, 1080 m, 955 m, 900 m, 845 w, 800 m, 745 m, 690 s /fenyl/;
XXXVII	236 296	4,03 3,78	3310 m, 3250 m /NH-amidowe i aminowe/, 3050 m, 1755 m /C=O/, 1700 s /C=O/, 1585 s /C=N/, 1575 s, 1495 m, 1435 s, 1395 m, 1290 m, 1230 m, 1150 m, 1100 m, 950 m, 815 w, 770 m, 745 m, 690 s /fenyl/;
XXXVIII	236 303	4,07 3,68	3290 m, 3240 m /NH-amidowe i aminowe/, 3000 m, 2960 m, 1760 s /C=O/, 1700 vs /C=O/ 1600 s /C=N/, 1570 m, 1500 s, 1420 s, 1350 s, 1300 m, 1275 m, 1230 m, 1160 m, 1090 m, 1025 m, 955 m, 870 w, 825 m, 750 m, 690 s /fenyl/;
XL	231 291	4,03 3,68	
XLI	286	3,56	3350 m, 3260 m, 3140 m /NH-amidowe i aminowe/, 2750 m, 1750 m /C=O/, 1700 vs /C=O/ 1590 m /C=N/, 1550 w, 1480 m, 1405 s, 1335 s, 1120 m, 1050 m, 990 m, 920 m, 750 m, 690 s /fenyl/;
XLII	241 326	4,36 3,87	3300 m, 3230 m, 3180 m /NH-amidowe i aminowe/, 1740 m /C=O/, 1690 vs /C=O/ 1570 m, 1510 m, 1405 s, 1335 m, 1230 m, 1100 m, 1015 w, 955 m, 835 m, 760 s, 690 s /fenyl/.

⁺ przegięcie

8.4. Reakcje β,γ -epoksypropylo 5,5-dwufenylohydantoiny z aminami aromatycznymi.

3-N- γ -p-karboetoksyanilino- β -hydroksypropylo/-5,5-dwufenylohydantoina /XLV/.

Mieszaninę 3,08 g /0,01 M/ β,γ -epoksypropylo 5,5-dwufenylohydantoiny i 1,65 g /0,01 M/ p-karboetoksyaniliny w 20 ml dioksanu ogrzewano w temp. wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 10 h. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, oleistą pozostałość wytrącono wodą. Otrzymano 2 g osadu, wydajność 43%, temp. top. 178-179°C /z benzenu/.

Czystość otrzymanego produktu potwierdzono techniką chromatografii cienkowarstwowej /w ukł. rozw. I $R_f=0,67$; w ukł. rozw. II $R_f=0,26$ /.

Analiza elementarna dla wzoru- $C_{27}H_{27}N_3O_5$ /c. cz. 473,5/:

oblicz.: C=68,49 H=5,74 N=8,87

otrzym.: C=68,21 H=5,64 N=9,10

Widmo w UV:

$\lambda_{\max}^{EtOH} = 201 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 4,35$

$\lambda_{\max}^{EtOH} = 305 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 4,26$

Widmo w IR:

3340 m, 3290 m, 3220 mb /NH i OH/, 2870 w, 1760 m /C=O/,
1700 vs, 1690 vs /C=O, C=O estrowe/, 1595 s, 1515 m, 1435 s,
1270 s, 1175 m, 1100 m, 1015 m, 835 w, 770 m, 695 m /fenyl/.

Widmo w MS związku XLV:

15 eV 473 /5/, 308 /10/, 295 /16/, 266 /10/, 253 /7/,

209 /4/, 180 /2/, 165 /34/, 120 /16/, 78 /100/

70 eV 473 /2/, 308 /4/, 295 /8/, 266 /4/, 208 /4/, 180 /15/.

178 /10/, 165 /23/, 120 /45/, 78 /100/.

3-N-(γ-p-acetanilino-β-hydroksypropylo) 5,5-dwufenylohydantoina /XLVI/.

Związek ten otrzymano /metodą opisaną powyżej/ z β,γ-epoksypropylo 5,5-dwufenylohydantoiny i p-acetaniliny z wydajnością 45%. Temp. top. 237-239°C /z etanolu/. Chromatografia cienkowarstwowa: ukł. rozw. I - $R_f=0,47$; ukł. rozw. II - $R_f=0,12$.

Analiza elementarna dla wzoru - $C_{26}H_{25}N_3O_4$ /c. cz. 443,5/:

oblicz.: C=70,42 H=5,68 N=9,47

otrzym.: C=70,77 H=5,85 N=9,22

Widmo w UV:

$\lambda_{\max}^{EtOH} = 201 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 4,35$

$\lambda_{\max}^{EtOH} = 328 \text{ nm}$ $\log \epsilon = 4,24$

Widmo w IR:

3340 m, 3290 m, 3220 mb /NH i OH/, 2830 w, 1760 m /C=O/,
1700 vs, 1690 vs /C=O, C=O ketonowe/, 1625 m, 1580 s, 1430 s,
1350 m, 1325 m, 1270 s, 1170 m, 1100 m, 1060 m, 945 m, 815 m,
750 m, 685 m /fenyl/.

8.5. Reakcje 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoiny z aminami.

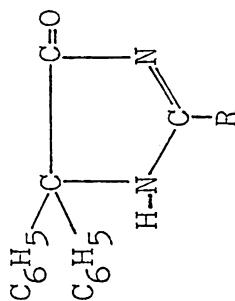
2-N₁-(N₄-karboetoksy)-piperazyno 5,5-dwufenyloimidazolin-4-on /XLVII/.

Zawiesinę 2,68 g /0,01 M/ DPTH w 10 ml N-karboetoksy piperazyny ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 h. Osad ulegał rozpuszczeniu, wydzielał się H₂S, roztwór zmienił barwę z zielonej na żółtą, a następnie zaczął wypadać osad, który odsączono i przemyto dokładnie acetonem. Krystalizowano z metanolu lub DMF.

Analogicznie otrzymano związki XLVIII-LV. Dane dotyczące czasu reakcji, wydajności, rozpuszczalników użytych do krystalizacji,

Tabela 10

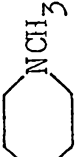

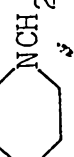




2-Amino pochodne 5,5-dwufenyloimidazolin-4-onów



No.	R	Wzór c. cz.	Czas reak. /h/	Wydaj- ność %	T. top. °C	Rozp. do kryst.	Analiza elementarna			Ukł. rozw /R _F /
							C	H	N	
XLVII		C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ 392,4	1,5	62	293-296	DMF	67,33 ⁺ 67,05 ⁺⁺	6,17 6,02	14,27 14,00	IV /0,83/ III /0,84/
XLVIII		C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O 320,3	2,0	90	260-262	metanol	71,25 71,10	6,28 6,08	17,48 17,23	IV /0,34/ III /0,65/
XLVIIIa		C ₁₉ H ₂₂ N ₄ OCl ₂ 393,2			208-210	etanol			14,24 13,95	
XLIX		C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂ 364,4	1,0	91	278-279	DMF	69,21 68,92	6,64 6,46	15,37 15,15	IV /0,23/
XLIXa		C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂ Cl ₂ 437,3			222-224	etanol			12,80 12,67	
L		C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O 334,4	2,0	78	288-289	metanol	71,83 71,62	6,64 6,48	16,75 16,76	IV /0,42/ III /0,51/

Tabela 10 c.d.

2-Amino pochodne 5,5-dwufenyloimidazolin-4-onów

No.	R	Wzór c. cz.	Czas reak. /h/	Wydaj- ność %	T. top. °C	Rozp. do kryst.	Analiza elementarna			Ukł. roz: /R _f /
							C	H	N	
La	 2 HCl	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ OCl ₂ 407,3			194-196	etanol	76,08	13,75	13,75	IV /0,73
LI		C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O 410,5	2,0	80	286-288	etanol	76,18	6,38	13,64	III /0,74
LIIa	 2 HCl	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ OCl ₂ 483,4			260-261	etanol			11,58	
LIII		C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ 321,4	3,0	90	lit./22/				11,37	IV /0,71
LIII		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O 319,4	3,0	88	lit./22/					III /0,69
LIV		C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O 342,3	1,0	82	278-280	DMF	73,68	5,29	16,36	IV /0,67
LV		C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O 341,3	3,0	82	lit./81/		73,43	5,09	15,96	III /0,51

* wartość obliczona, ** wartość otrzymana

Tabela 11

Analiza widm w IR i MS 2-amino pochodnych 5,5-dwufenyloimidazolin-4-onów

No.	Widma w IR /cm ⁻¹ /	MS
XLVII	3360 bm, 3190 bm /NH-amidowe/, 2970 bm, 1670 bvs /C=O, C=O estrowe/, 1565 bvs /C=N/, 1420 bvs /C-N/, 1270 m, 1225 m, 1115 m, 1075 m, 1010 w, 970 m, 855 w, 740 m, 685 s;	15 eV 392/100/, 363/11/, 347/1/, 324/13/, 277/9/, 264/9/, 225/20/, 165/0,6/; 70 eV 392/100/, 364/10/, 363/34/, 347/7/, 324/14/, 315/15/, 264/22/, 225/63/, 182/21/, 180/17/, 165/32/, 138/20/, 104/32/, 77/21/;
XLVIII	3300 bm, 3100 bm /NH/, 2870 w, 1670 m /C=O/, 1580 bs /C=N/, 1430 bs /C-N/, 1285 s, 1085 w, 1025 w, 960 m, 900 w, 850 m, 740 m, 690 s;	
XLIX	3350 bm, 3280 m, 3160 mb /OH, NH/, 2870 w, 1660 m /C=O/, 1585 bvs /C=N/, 1420 bs /C-N/, 1290 bs, 1100 w, 1050 w, 1020 w, 990 w, 960 m, 910 m, 850 m, 730 m, 685 s;	
L	3340 bh, 3120 bm /NH/, 2780 m, 1665 m /C=O/, 1585 bvs /C=N/, 1480 m, 1425 bs /C-N/, 1300 bs, 1185 w, 1135 w, 1090 w, 990 m, 960 m, 915 w, 865 w, 740 m, 695 s;	
LI	3380 bm, 3140 bs /NH/, 2850 w, 2720 m, 1670 bm /C=O/, 1585 bs /C=N/, 1480 m, 1425 s /C-N/, 1290 m, 1240 m, 1230 m, 1100 m, 1090 m, 985 m, 960 m, 905 w, 860 w, 815 w, 735 m, 690 s;	15 eV 410/21/, 342/3/, 319/1/, 277/10/, 252/6/, 159/100/, 146/15/, 134/6/, 91/1/; 70 eV 410/15/, 319/5/, 277/11/, 264/10/, 182/10/, 189/3/, 165/12/, 159/72/, 146/42/, 104/11/, 91/100/, 77/8/;
LII	3340 bm, 3220 bs /NH/, 2920 w, 2870 m, 1670 m /C=O/, 1605 bs /C=N/, 1575 s, 1490 m, 1450 s /C-N/, 1310 s, 1200 m, 1100 s, 1065 m, 1035 m, 970 m, 915 m, 875 m, 745 s, 760 s, 695 s;	15 eV 321/100/, 292/18/, 244/6/, 216/6/, 154/21/, 86/4/; 70 eV 321/100/, 292/42/, 244/17/, 216/11/, 189/16/, 180/19/, 165/34/, 154/63/, 113/34/, 112/14/, 104/27/, 86/32/, 77/25/;

Tabela 11 c.d.

Analiza widm w IR i MS 2-amino pochodnych 5,5-dwufenyloimidazol-4-onów

No.	Widma w IR /cm ⁻¹ /	MS
LIII		15 eV. 319/100/, 290/14/, 292/8/, 228/5/, 152/30/, 84/15/; 70 eV 319/100/, 290/38/, 242/19/, 228/11/, 187/23/, 180/14/, 165/30/, 152/79/, 111/35/, 110/21/, 104/24/, 84/98/, 77/26/;
LIV		15 eV 342/100/, 314/14/, 313/25/, 250/6/, 237/8/, 175/4/; 70 eV 342/100/, 314/22/, 313/64/, 264/14/, 250/12/, 237/17/, 210/33/, 207/21/, 182/58/, 180/33/, 167/26/, 165/25/, 104/62/, 92/41/, 77/44/;
LV		15 eV 341/100/, 312/19/, 250/8/, 174/23/, 107/30/, 106/39/, 91/4/; 70 eV 341/37/, 312/14/, 250/7/, 209/11/, 182/28/, 180/10/, 174/12/, 165/9/, 107/55/, 106/100/, 104/25/, 91/63/, 79/86/, 78/40/, 77/86/;

temp. top., analizy elementarnej i badań fizykochemicznych otrzymanych połączeń zestawiono w tabeli 10 i 11.

Dwuchlorowodorek 2-N₁-piperazyno-5,5-dwufenyloimidazolin-4-onu /XLVIII a/.

Mieszaninę 1,96 g /0,005 M/ związku XLVII oraz 10 ml stężonego HCl ogrzewano do wrzenia przez 3 h, po czym nadmiar kwasu odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodano 40 ml 96° etanolu, ogrzewano przez 15 min., odsączono wydzielony osad. Wydajność 65%.

Dwuchlorowodorek 2-N₁-N₄-etanolu/ piperazyno-5,5-dwufenyloimidazolin-4-onu /XLIX a/.

Do 0,36 g /0,001 M/ związku XLIX dodano 4 ml stężonego HCl. Nadmiar kwasu odparowano, do pozostałości dodano 20 ml 96° etanolu, ogrzano do wrzenia. Po oziębieniu wypada osad o temp. top. 222-224°C rozpuszczalny na zimno w wodzie.

8.6. Pochodne imidazo-[2,1-b]-tiazoli i ich przemiany chemiczne.

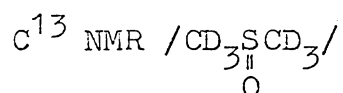
6-keto-5,5-dwufenylo-2,3,5,6-czterohydroimidazo-[2,1-b]-tiazol /LVI/.

5-keto-6,6-dwufenylo-2,3,5,6-czterohydroimidazo-[2,1-b]-tiazol /LVII/.

Mieszaninę zawierającą 5,36 g /0,02 M/ 5,5-dwufenylo-2-tiohydantoiny, 40 ml 96° etanolu oraz 3,74 g /0,02 M/ 1,2-dwubromoetanu ogrzano do wrzenia, a następnie wkroplono w ciągu 1 h roztwór zawierający 0,8 g /0,02 M/ NaOH w 40 ml 50° etanolu. Mieszaninę utrzymywano w temperaturze wrzenia przez dalsze 2 h, a następnie zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem.

Po wyziębieniu otrzymano 5,1 g osadu, który przebadano techniką chromatografii cienkowarstwowej. Stwierdzono obecność 3 plam /ukł. rozw. I/.

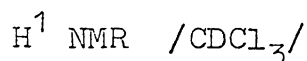
Przeprowadzono rozdział chromatograficzny na kolumnie wypełnionej 140 g silica gelu /Merck 100-200 mesh/. Kolumnę wmywano benzenem /300 ml/. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 0,41 g związku / $R_f=0,88$ / 7,5%, który zidentyfikowano jako nieprzereagowaną 5,5-dwufenylo-2-tiohydantoinę:



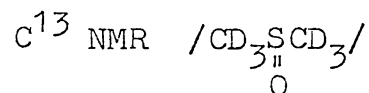
73,29 / C_5 /, 126,83 / C_Δ /, 129,04 / $C_{\beta,\delta}$ /, 138,39 / C_α /,

175,43 / $C=O$ /, 181,27 / $C=S$ /.

Następnie kolumnę wmywano 300 ml chloroformu. Otrzymano 0,55 g /9,5%/ związku LVII / $R_f=0,74$ / rozpuszczalnego na zimno w benzenie, po krystalizacji z 96° etanolu temp. top. 199-201°C.

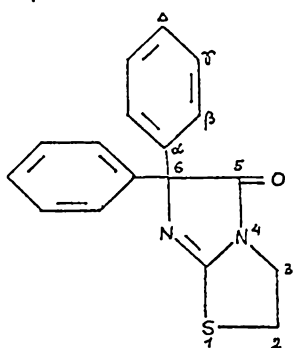


$\delta=3,57$ ppm /m,4/, $\delta=7,15$ i $\delta=7,29$ ppm /m,10/



33,93 / C_3 /, 39,98 / C_2 /, 86,72 / C_6 /, 126,56 / C_Δ /, 127,60 / C_5 /,

128,25 / C_β /, 140,28 / C_α /, 167,19 / $C \begin{smallmatrix} \nearrow N \\ \searrow S \end{smallmatrix}$ /, 176,23 / $C=O$ /.



Widmo w UV:

$\lambda_{max}^{EtOH} = 217$ nm $\log \epsilon = 4,32$

$\lambda_{max}^{EtOH} = 244$ nm $\log \epsilon = 3,97$

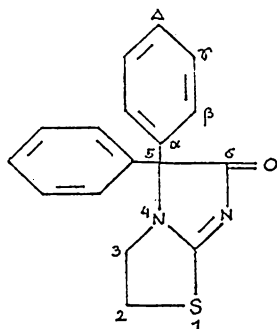
Dalsze wmywanie kolumny chloroformem /300 ml/ dało 3,86 g /65%/ związku LVI / $R_f=0,47$ / temp. top. 179-181°C /z etanolu/.

$^1\text{H NMR}$ / CD_3SCD_3 /

$\delta=3,50$ ppm /t,2/, $\delta=3,72$ /t,2/ i $\delta=7,35$ ppm /m,10/.

$^{13}\text{C NMR}$ / CD_3SCD_3 /

31,07 / C_3 /, 46,02 / C_2 /, 77,49 / C_5 /, 127,47 / C_Δ /, 128,38 / C_τ /, 128,77 / C_β /, 137,03 / C_α /, 189,81 i 189,94 / $\text{C}=\text{O}$ i $\text{C}^{\text{N}}\text{S}$ /.



Widmo w UV:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 241$ nm $\log \epsilon = 4,03$

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 267$ nm $\log \epsilon = 3,98$

3-N-/β-merkptoetylo/-5,5-dwufenylohydantoina /LIX/.

Metoda A.

Zawiesinę 0,3 g związku LVII ogrzewano w 5 ml 5% HCl przez 2 h. Mieszaninę pozostawiono w temperaturze pokojowej przez noc, po czym odsączono 0,25 g osadu, który krystalizowany z etanolu miał temp. top. 146-148°C /związek rozpuszczalny w Lugach/.

Metoda B.

Mieszaninę 1,0 g bromku S/3,β-etylo-5,5-dwufenylohydantoiny i izotiomocznika /34/ i 0,3 g NaOH w 20 ml H₂O ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2 h. Po oziębieniu roztwór zobojętniono 10% H₂SO₄. Odsączono wytrącony osad, krystalizowano z etanolu 95°, temp. top. 146-148°C /wydajność 55%/.

Tabela 12

Pochodne imidazo[2,1-b]-tiazoli i ich przemiany chemiczne

No.	Wzór sumaryczny c. cz.	Analiza elementarna				Temp. top. °C	Układ rozw. /R _f /
		C	H	N	S		
LVI	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₅ 294,4	69,36 ⁺	4,79	9,51	10,90	179-181	I II /0,49/ /0,40/
		69,15 ⁺⁺	4,96	9,72	10,80		
LVII	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₅ 294,4	69,36	4,79	9,51	10,90	199-201	I II /0,74/ /0,90/
		69,33	4,81	9,36	10,74		
LVIII	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S 312,4	65,36	5,16	8,96		180-182	I II /0,84/ /0,80/
		65,50	5,15	8,90			
LIX	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S 312,4	65,36	5,16	8,96		146-148	I II /0,85/ /0,95/
		65,68	5,17	9,04			
LX	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₅ 401,5	71,78	5,78	10,46		259-261	III IV /0,47/ /0,64/
		72,08	5,68	10,33			
LXI	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₅ 402,5	68,62	5,51	13,92	7,98	242-244	
		68,77	5,55	14,13	7,86		

+ wartość obliczona,

++ wartość oznaczona

Identyczność otrzymanego związku ze związkiem otrzymanym w metodzie A potwierdzono metodą chromatografii cienkowarstwowej, mieszaną temp. top. oraz widmami w IR.

1-N-β-merkaptetylo-5,5-dwufenylohydantoina /LVIII/...

Do 0,3 g związku LVI dodano 5 ml 5% HCl i ogrzewano przez 2 h. Mieszaninę pozostawiono w temperaturze pokojowej przez noc, po czym odsączony osad krystalizowano z etanolu temp. top. 180-182°C /wydajność 70%/.

1-N-β-merkaptetylo-2-γ-pikoliloamino-5,5-dwufenyloimidazolin-4-on /LXI/...

Mieszaninę 2,94 g /0,01 M/ związku LVI oraz 1,2 g /0,011 M/ γ-pikoliloaminy w 15 ml toluenu ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 10 h. Po oziębieniu roztwór rozdzielił się na dwie warstwy. Zlano górną, a do dolnej oleistej dodano 30 ml metanolu. Roztwór ogrzano do wrzenia, po oziębieniu wypada osad, który krystalizowano z metanolu temp. top. 242-244°C, wydajność 60%.

Widmo w UV:

$$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 217 \text{ nm /przeg./,} \quad \log \epsilon = 4,55$$

$$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 247 \text{ nm,} \quad \log \epsilon = 4,13$$

1-N-β-merkaptetylo-2-benzyloamino-5,5-dwufenyloimidazolin-4-on /LX/...

Zawiesinę 2,94 g /0,01 M/ związku LVI oraz 1,2 g /0,011 M/ benzyloaminy w 15 ml toluenu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 h. Po oziębieniu odsączono wydzielony osad, temp. top. 259-261°C /z metanolu/, wydajność 75%.

Tabela 13

Pochodne imidazo-2,1-b-tiazoli i ich przemiany chemiczne.
Analiza widm w IR i MS.

No.	IR / cm^{-1} /	MS
LVI	1710 vs /C=O/, 1600 bw /C=N/, 1480 s, 1440 s, 1385 s, 1290 m, 1215 s, 1115 s, 1070 m, 1000 m, 930 m, 860 m, 765 m, 730 m, 695 s /fenyl/;	15 eV 294/20/, 293/100/, 265/34/, 264/7/, 198/9/, 163/10/; 70 eV 293/100/, 265/44/, 264/40/, 224/20/, 178/19/, 165/51/, 163/33/, 135/68/, 86/21/, 77/30/;
LVII	1715 vs /C=O/, 1590 bvs /C=N/, 1475 m, 1435 m, 1325 s, 1265 m, 1230 m, 1165 m, 1075 m, 1020 m, 1000 m, 900 w, 835 w, 745 s, 690 s /fenyl/;	15 eV 294/99/, 267/12/, 265/51/, 264/100/, 223/26/, 189/19/, 135/11/; 70 eV 293/37/, 266/32/, 265/100/, 224/30/, 189/14/, 165/43/, 135/37/, 77/20/;
LVIII	3300 bm, 3100 bm /NH-amidowe/, 3000 bm, 1755 m /C=O/, 1710 bvs /C=O/, 1475 m, 1435 s, 1395 s, 1340 m, 1285 m, 1170 m, 1130 m, 1095 m, 1070 m, 1020 m, 975 m, 915 w, 765 m, 745 m, 690 s /fenyl/;	15 eV 312/35/, 265/100/, 209/1/, 194/3/, 104/0,5/, 103/0,5/, 91/23/, 78/23/; 70 eV 312/19/, 266/9/, 265/51/, 253/3/, 223/7/, 222/9/, 209/2/, 194/11/, 187/14/, 181/1/, 180/4/, 165/17/, 104/11/, 103/2/, 91/100/, 78/40/, 77/23/;
LIX	3300 bm, 3140 bm /NH-amidowe/, 1750 m /C=O/, 1590 bvs /C=O/, 1475 m, 1435 s, 1405 s, 1325 m, 1240 m, 1180 m, 1125 m, 1105 m, 1020 w, 990 w, 900 w, 865 w, 775 m, 750 m, 705 s, 690 s /fenyl/;	15 eV 312/0,6/, 268/100/, 240/17/, 225/12/, 180/11/, 165/0,8/, 104/2/; 70 eV 312/14/, 268/13/, 253/100/, 240/3/, 236/7/, 225/4/, 223/5/, 208/15/, 194/5/, 182/10/, 181/14/, 180/59/, 165/23/, 105/11/, 104/42/, 91/13/, 77/28/;
LX	3300 bm, 3100 bm /NH-aminowe/, 1675 s /C=O/, 1590 bvs /C=N/, 1490 s, 1440 m, 1390 m, 1335 m, 1255 m, 1200 m, 1060 w, 1040 m, 960 m, 920 w, 740 m, 690 s /fenyl/;	15 eV 401/100/, 399/55/, 397/25/, 366/22/, 365/21/, 341/32/, 340/33/, 294/70/, 266/27/, 106/41/, 91/12/; 70 eV 401/15/, 365/11/, 295/7/, 294/30/, 266/14/, 265/14/, 180/6/, 165/40/, 135/23/, 107/14/, 106/30/, 104/20/, 91/100/, 77/26/;
LXI	3430 bm, 3280 bm /NH-aminowe/, 3080 bm, 1690 s /C=O/, 1595 bvs /C=N/, 1510 s, 1470 m, 1415 s, 1355 m, 1315 m, 1265 s, 1210 m, 1080 w, 1060 m, 1020 m, 990 m, 970 m, 770 m, 745 m, 700 s;	15 eV 402/3/, 366/7/, 295/29/, 294/100/, 266/37/, 165/2/, 107/11/, 93/23/, 80/56/; 70 eV 402/13/, 295/14/, 294/61/, 266/29/, 265/26/, 180/5/, 165/52/, 135/40/, 104/15/, 92/43/, 80/100/;

9. Wnioski.

W pracy otrzymano szereg nowych pochodnych hydantoiny i 2-tiohydantoiny o spodziewanym działaniu antyarytmicznym.

W reakcji chlorku kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoinooctowego z aminami aromatycznymi otrzymano anilidy /zw. I-V/, natomiast z monopodstawionymi N-arylo i N-alkilopiperazynami - odpowiednio piperazynamidy /zw. VI-XIII/. W wyniku reakcji z niepodstawionymi przy azocie metylopiperazynami otrzymano bis amidowe pochodne /zw. XIV-XVII/. Związki VII-XIII przeprowadzono w chlorowodorki VIIa - XIIIa, otrzymując sole rozpuszczalne w wodzie.

5,5-dwufenylo 2-tiohydantoina w reakcji Mannicha tworzy szereg pochodnych aminometylowych /zw. XVIII-XXIX/; podobne produkty daje 5,5-dwufenylohydantoina /zw. XXX -XLIII/. Jako nukleofilną komponentę zasadową stosowano odpowiednie aminy aromatyczne. Przebadano trwałość wybranych połączeń. Związki XIX, XXX, XXXI, XXXII, w których komponentę zasadową stanowiły aminy aromatyczne ulegają rozpadowi w środowisku zarówno kwaśnym, jak i zasadowym w temperaturze pokojowej, z wydzieleniem wyjściowej hydantoiny i 2-tiohydantoiny. Związek XXVI, powstający z udziałem heterocyklicznej aminy aromatycznej jest stosunkowo trwały, odporny nawet na ogrzewanie w środowisku kwaśnym lub zasadowym.

Rozszczepienie wiązania epoksydowego w 3-N-/ β , γ -epoksypropylo/-5,5-dwufenylohydantoinie aminami aromatycznymi pozwoliło otrzymać pochodne β -hydroksy- γ -aminopropylowe dwufenylohydantoiny /zw. XLV-XLVI/.

W reakcji odsiarczania 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoiny nadmiarem amin /benzyloaminy, γ -pikoliloaminy, morfoliny, piperydyny oraz N podstawionymi pochodnymi piperazyny otrzymano 2-amino 5,5-dwufenyloimidazolin-4-ony /zw. XLVII-LV/. Związek XLVIII

powstał w reakcji 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoiny z N niepodstawioną piperazyną a także w wyniku hydrolizy 2-N₂/N₄-karboetoksy-piperazyno/ 5,5-dwufenyloimidazolin-4-onu /zw. XLVII/ stężonym HCl. Z połączeń XLVIII-LI otrzymano chlorowodorki XLVIIIa-LIa, związki bardzo dobrze rozpuszczalne w wodzie.

Alkilując 5,5-dwufenylo 2-tiohydantoinę dwubromoetanem stwierdzono powstawanie dwóch izomerów strukturalnych w stosunku 7:1 : 6-keto-5,5-dwufenylo-2,3,5,6-czterohydroimidazo-[2,1-b]-tiazolu /zw. LVI/ jako produktu 1,2 alkilowania układu 2-tiohydantoiny oraz 5-keto-6,6-dwufenylo-2,3,5,6-czterohydroimidazo - [2,1-b]-tiazolu /zw. LVII/ tworzącego się w wyniku 2,3 alkilowania macierzystego układu. Związek LVII ulega hydrolizie kwaśnej tworząc 3-N-/β-merkaptocytylo/-5,5-dwufenylohydantoinę /zw. LIX/ otrzymaną także w wyniku hydrolizy alkalicznej bromku S-/β-etylo-5,5-dwufenylohydantoinylo/-izotiomocznika. Związek LVI ulega hydrolizie kwaśnej do 1-N-/β-merkaptocytylo/-5,5-dwufenylohydantoiny /zw. LVIII/. Połączenie LVI, zawierające układ imidazotiazolu, w reakcji z benzyloaminą i γ-pikoliloaminą tworzy 1-N-/β-merkaptocytylo-2-amino-5,5-dwufenyloimidazolin-4-ony /zw. LX-LXI/.

Wybrano cztery nowe związki do wstępnych badań farmakologicznych. Badania mające na celu uchwycenie właściwości antyarytmicznych w przypadku związków trudno rozpuszczalnych w wodzie były trudne do przeprowadzenia. Natomiast związek VIIIa, oznaczony symbolem K₄, będący N₄-β-hydroksycytylo-piperazynamidem kwasu 5,5-dwufenylo 3-N-hydantoinooctowego, rozpuszczalny w wodzie w przyjętych modelach arytmii wykazał skuteczne działanie, przy mniejszej toksyczności w porównaniu do 5,5-dwufenylohydantoiny. Dotychczasowe badania wykazują, że połączenie dwóch układów o działaniu antyarytmicznym, tj. dwufenylohydantoiny oraz związków o funkcji amidowej prowadzi do otrzymania nowych połączeń o ciekawych właściwościach antyarytmicznych, co uzasadnia prowadzenie dalszych badań farmakologicznych w tej grupie związków.

10. Piśmiennictwo.

1. Baltzly R., Buch J.S., Lorz E., Schön W.: J. Amer. Chem. Soc., 66, 263, 1944;
2. Bätzer H., Habermeier J., Porret D. /Ciba-Geigy A.-G./: Swiss 559, 727 /Cl. C 07 D/, 14 Mar. 1975; C.A. 83, 3, 28231 p, 1975;
3. Batzer H., Habermeier J., Porret D. /Ciba-Geigy A.-G./: Swiss 559, 728 /Cl. C 07 D/, 14 Mar. 1975; C.A. 83, 3, 28230 n, 1975;
4. Bausinger J.A. /Glyco Chemicals, Inc./: Can. 978, 193 /Cl. 260-315, 05/, 18 Nov. 1975; C.A. 84, 22, 151209 k, 1976;
5. Besa J.M.A.: Rev. real acad. cienc. exact., fis. y nat., Madrid, 43, 193, 1949; C.A. 44, 10906 b, 1950;
6. Biltz H.: Ber., 41, 1386, 1908;
7. Biltz H.: Ber., 42, 1792-1800, 1909; C.A. 3, 2306, 1909;
8. Biltz H., Behrens O.: Ber., 43, 1984-6, 1910;
9. Biltz H., Kobel M.: Ber., 54, 1802-28, 1921;
10. Biltz H., Slotta K.: J. prakt. Chem., 113, 233-67, 1925;
11. Blade F.A., Torres E.J.M. /Productos Frumtost, S.A./: Span. 389, 999 /Cl. C 07 D, A 61 K/, 16 Apr. 1975; C.A. 83, 21, 179062 k, 1975;
12. Bojarska A.B.: Wiad. chem., 50, 235, 1976;
13. Bombardieri C.C., Taurin A.: Canad. J. Chem., 33, 923, 1955;
14. Brabauder H.J. /American Cyanamid Co./: U.S. 3, 494, 932 /Cl. 260-309, 5; C 07 c, A 61 k/, 10 Feb. 1970; C.A. 72, 90458 n, 1970;
15. Bucherer H.T., Steiner W.: J. prakt. Chem., 140, 291-316, 1934;

16. Buckley N., Burkoth T.L.: Clin. Chim. Acta 62 /1/, 73-8, 1975; C.A. 83, 23, 193174 e, 1975;
17. Cain C.K., Naegele S.K.: J. Am. Chem. Soc., 76, 3214-15, 1954; C.A. 49, 8929 h, 1955;
18. Carrington H.C.: J. Chem. Soc., 684-6, 1947;
19. Carrington H.C., Waring W.S.: J. Chem. Soc., 354, 1950;
20. Casagrande C., Galli A., Ferrini R., Miragoli G., Ferrari G.: Il Farmaco, Ed. Sc., 29, /10/, 757, 1974;
21. Chabrier Ch.P., Smarzewska K.: Ann. pharm. franç., 14, 562-6, 1956; C.A. 51, 8075 h, 1957;
22. Chabrier P., Thuillier , Smarzewska K.: Compt. rend., 237, 1531, 1953; C.A. 49, 3863 g, 1955;
23. Chemische Fabrik von Heyden A.-G.: German patent 360, 688, 10 Jun. 1922; C.A. 18, 842, 1924;
24. Chemische Fabrik vorm. Sandoz: British patent 430, 255, 17 Jun. 1935; C.A. 29, 7343, 1935;
25. Chemische Fabrik vorm. Sandoz: Swiss patent 166, 004, 16 Feb. 1934; C.A. 28, 2850, 1934;
26. Chemische Fabrik vorm. Sandoz: Swiss patent 168, 947-8, 16 Jul. 1934; C.A. 29, 554, 1935;
27. Chemische Fabrik vorm. Sandoz: Swiss patent 176, 827, 16 Jul. 1935; C.A. 30, 248, 1936;
28. Chemische Fabrik vorm. Sandoz: Swiss patent 179, 690-1, 2 Dec. 1935; C.A. 30, 3592, 1936;
29. Chemische Fabrik vorm. Sandoz: Swiss patent 188, 442, 16 Mar. 1937; C.A. 31, 6822, 1937;
30. Chiti W., Chiarini P.: Il Farmaco Ed. Sc., 13, 579, 1958; C.A. 54, 2589 c, 1960;
31. Chiti W., Selleri R.: Il Farmaco, Ed. Sc., 13, 251-35, 1958; C.A. 53, 4256 c, 1959;
32. Chiti W., Superbi C., Chiarini P.: Il Farmaco, Ed. Sc., 15, 309-20. 1960; C.A. 55, 21099 c, 1961.

33. Cichoń Z., Zejc A.: *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 25, 137, 1973;
34. Cichoń Z., Zejc A.: *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 25, 263-269, 1973;
35. Coker J.N., Fields M.: *J. Org. Chem.*, 27, 2226, 1962;
36. Cremlyn R.J.W., Elias R.S., Geoghegan M.J.A., Braunnholtz J.T. /Imperial Chemical Industries Ltd./: *Brit. 967, 166 /Cl. C 07 d/, 19 Aug. 1964; C.A. 62, 7768 g, 1965;*
37. Danielsson B., Johansson S., Paalzow L.: *Acta Pharm. Suecica*, 2, /2/, 155-66; *C.A. 63, 5630 s, 1965;*
38. Delegan E.G., Smolanka J.W., Melika Ju.W.: *Chim. Geterocikl. Scedin.*, 11, 1572, 1974;
39. Demir S.: *Istanbul. Univ. Eczacilik. Fak. Mecm.*, 10, /1/, 1-10, 1974; *C.A. 83, 5, 43258 w, 1975;*
40. Dilli S., Pillai D.N.: *Aust. J. Chem.*, 29, /8/, 1769-82, 1976; *C.A. 86, 16633* v, 1977;*
41. Dreifus L.S., Watanabe Y.: *Amer. Heart J.*, 80, 709, 1970;
42. Driscoll J.S., Marquez V.E., Peng G.: *Ger. Offen.* 2, 633, 926 /Cl. C 07 D 233/72 /, 24 Feb. 1977; *C.A. 87, 3, 23278 g, 1977;*
43. Driscoll J.S. i wsp. /United States Dept. of Health, Education and Welfare/: *U.S. Pat. Appl.* 599, 602, 28 Jul. 1975; *C.A. 85. 85, 23, 177421 u, 1976;*
44. Edward J.T., Nielsen S.: *J. Chem. Soc.*, 5075, 1957;
45. El-Kerdawy M.M., Tanawy A.S., Abououf A.A.: *Egypt. J. Chem.*, 17, /6/, 845, 1974; *C.A. 86, 189800 a, 1977;*
46. Ellis L.S.E. /Chemische Fabrik vorm. Sandoz/: *British patent* 430, 282, 17 Jun. 1935; *C.A. 29, 7344, 1935;*
47. Fetter J., Harsanyi K., Nyitrai J., Lempert K.: *Acta Chim. /Budapest/, 78, /3/, 325-33, 1973; C.A. 80, 3431 d, 1974;*
48. Finkbeiner H.: *J. Org. Chem.*, 30, 3414, 1965;

49. Frerichs G., Breustedt G.: J. prakt. Chem., 66, /2/,
231-61, 1902;
50. Frerichs G., Hollmann M.: Arch. Pharm., 243, 684-710, 1905;
51. Habermeier J., Batzer H., Porret D.: Swiss 566, 320
/Cl. C 07 D/, 15 Sep. 1975; C.A. 84, 7, 44055 k, 1976;
52. Habermeier J., Porret D., Bauman D. /Ciba-Geigy A.-G./:
Ger. Offen. 2, 263, 493 /Cl. C 08 g/, 12 Jul. 1973;
C.A. 79, 22, 127010 q, 1973;
53. Hahn D.A., Renfrew A.G.: J. Am. Chem. Soc., 47, 147-63, 1925;
54. Harries C., Weiss M.: Ann., 327, 355-84, 1903;
55. Havera H.J., Strycker W.G.: U.S. 3, 882, 234 /Cl. 424-273;
A 61 k/, 06 May 1975; C.A. 83, 126492 u, 1975;
56. Havera H.J., Strycker W.G.: U.S. 3, 994, 904 /Cl. 260-293, 7;
C 07 D 401/14 /, 30 Nov. 1976; C.A. 86, 106586 m, 1977;
57. Hayao S., Havera J., Strycker W.G.: U.S. 4, 006, 232
/Cl. 424-250; A 61 k 31/495 /, C.A. 87, 5968 c, 1977;
58. Hayao S., Strycker W.G., Havera H.J. /Miles Laboratories Inc./:
Ger. Offen. 2, 434, 951 /Cl. C 07 D/ 13 Feb. 1975; C.A. 82,
P 170951 w, 1975;
59. Hazard R., Cheymol J., Chabrier R., Smarzewska K.: Bull. soc.
chim., 228, 1949; Compt. rend. 228, 1234, 1949; French patent
966, 395, 1950; C.A. 46, 7587, 1952;
60. Hellmann H., Opitz G.: α -Aminoalkylierung, Verlag-Chemie-
Weinheim, 1960;
61. Hellmann H., Opitz G.: Agnew. Chem., 68, 265, 1956;
62. Hideaki S., Tamotsu Y.: Nagoya Shiritsu Daigaku Yakugakubu
Kiyō, 7, 44-8, 1959; C.A. 54, 3888 i, 1960;
63. Hideaki S., Tamotsu Y.: Nagoya Shiritsu Daigaku Yakugakubu
Kenkyū Nempo, 13, 27-30, 1965; C.A. 68, 87238 j, 1968;
64. Hideaki S., Tamotsu Y.: Nagoya Shiritsu Daigaku Yakugakubu
Kenkyū Nempo, 14, 60-2, 1966; C.A. 68, 87239 k, 1968;

65. Hoffmann Ch.: Bull. Soc. Chim., 45, 1950;
66. Hoffmann Ch.: Bull. Soc. Chim., 659, 1950;
67. Horiki K.: Heterocycles 5, /1/, 203, 1976; C.A. 86, 72072 y, 1977;
68. Jeffreys R.A.: J. Am. Chem. Soc., 2221-30, 1954; C.A. 49, 11658 d, 1955;
69. Johnson T.B., Nicolet B.H.: J. Am. Chem. Soc., 37, 2416-26, 1915; C.A. 2901, 1915;
70. Johnson T.B., Nicolet B.H.: Am. Chem. J., 47, 459-75, 1912;
71. Juliani H.R., Orio O.A., Bonafede J.D.: Ann. Assoc. Quim., 53, /1/, 29, 1965; C.A. 66, 37835, 1967;
72. Kalinowski H.O., Kessler H.: Angew. Chemie; 86, /1/, 43, 1974;
73. Keisuke S., Seiichi S.: Japan 70 06, 536 /Cl. 16 E 362, 1/ 05 Mar. 1970; C.A. 72, 132731 k, 1970;
74. Kobayashi A., Umemoto S.: Yakugaku Zasshi, 89, /11/, 1549-52, 1969; C.A. 72, 55351 g, 1970;
75. Kobayashi A., Umemoto S., Kagemoto A.: Yakugaku Zasshi, 90, /11/, 1372-6, 1970; C.A. 74, 31712 r, 1971;
76. Kobayashi A., Umemoto S., Kato M.: Yakugaku Zasshi, 90, /11/, 1377-80, 1970; C.A. 74, 31713 s, 1971;
77. Lampson G.P., Singher H.O.: J. Org. Chem., 21, 684-5, 1956; C.A. 51, 3571 h, 1957;
78. Lempert Ch.: Chem. Rev., 59, 687, 1959;
79. Lempert K.: Chem. Ber., 96, 2246, 1963;
80. Lempert K., Breuer J.: Chem. Ber., 92, 1710, 1959;
81. Lempert K., Breuer J., Lempert-Sréter M.: Chem. Ber., 92, 235, 1959;
82. Lempert K., Lempert-Sréter M., Breuer J., Pataky I., Pfeifer K.A.: Chem. Ber., 95, 2885, 1962;

83. Lempert K., Zauer K.: *Acta Chim. Acad. Scient. Hung.*, 47, 391, 1966;
84. Lempert-Sréter M., Solt V., Lempert K.: *Chem. Ber.*, 96, 168, 1963;
85. Lingo S.P., Henze H.R.: *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 2029-32, 1939;
86. Łucka-Sobstel B., Zejc A.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, 22, 1, 1970;
87. Marquez V.E., Twanmoh L.M., Wood H.B., Driscoll J.S.: *J. Org. Chem.*, 37, /16/, 2558, 1972;
88. Marquina J.M.G., Besa J.M.A.: *Farm. nueva /Madrid/*, 15, 169-76, 1950; *C.A.* 45, 3559, 1951;
89. McConnell R.L., Coover H.W. Jr. /Eastman Kodak Co./: *U.S.* 2, 928, 841, 15 Mar. 1960; *C.A.* 54, 18555 b, 1960;
90. Moe G.K., Abildskov J.A.: "Antiarrhythmic Drugs" w: *The pharmacological basis of Therapeutics*, Goodman L.S. and Gilman A., Ed., wyd. V, The Macmillan Publishing Co., New York, 1975;
91. Nabebina M.M., Krysin E.P.: *U.S.S.R.* 530, 022 /Cl. C 07 C 109/097 /, 30 Sep. 1976; *C.A.* 86, 71948 b, 1977;
92. Okada K., Kelley J.A., Driscoll J.S.: *J. Heterocycl. Chem.*, 14, /3/, 511, 1977; *C.A.* 87, 84893 a, 1977;
93. Okada K., Kelley J.A., Driscoll J.S.: *J. Org. Chem.*, 42, /15/, 2594-7, 1977; *C.A.* 87, 9, 68230 b, 1977;
94. Orazi O.O., Corral R.A.: *Anales asoc. quim. Arg.*, 42, 177, 1954; *C.A.* 50, 311 h, 1956;
95. Orazi O.O., Corral R.A.: *Experientia*, 21, 508, 1965;
96. Orazi O.O., Corral R.A.: *Tetrahedron*, 15, 93, 1951;
97. Orazi O.O., Corral R.A., Schuttenberg H.: *J. Chem. Soc.*, 2, 219, 1974;
98. Peng G.W., Marquez V.E., Driscoll J.S.: *J. Med. Chem.*, 18, /8/, 846, 1975;

99. Pickett L.W., McLean M.: J. Am. Chem. Soc., 61, 423-5, 1939;
100. Pinner A.: Ber., 21, 2320-9, 1888;
101. Pollard C.B., Mac Dovell L.C.: J. Amer. Chem Soc., 56, 2199, 1934;
102. Pollard C.B., Winchler T.H.: J. Amer. Chem. Soc., 76, 1853, 1954;
103. Porret D., Habermeier J., Fatzner W., Baumann D. /Ciba-Geigy A.-G./: Ger. Offen. 2, 346, 773 /Cl. C 07 D/, 03 Apr. 1975; C.A. 83, 10, 80204 w, 1975;
104. Reichert B.: Die Mannich Reaktion, Springer-Verlag, 1959;
105. Salmon M.R., Kozlowski A.Z.: J. Am. Chem. Soc., 67, 2270-1, 1945; C.A. 40, 1144, 1946;
106. Samour C.M.: U.S. 3, 923, 955 /Cl. 424-273; A 61 k/ 02 Dec. 1975; C.A. 84, 17, 121888 p, 1976;
107. Samour C.M.: U.S. 3, 920, 686 /Cl. 260-309, 5; C 07 D/ 08 Nov. 1975; C.A. 84, 9, 59550 s, 1976;
108. Sandberg F.: Acta Physiol. Scand., 24, 149, 1951;
109. Schoenenberger H., Schmidt F., Bindl L.: Z. Krebsforsch. Klin. Onkol., 84,3, 227-40, 1975; C.A. 84, 11, 69431 t, 1976;
110. Shaefer H. /Desitin - Werk, Carl Klinke G.m.b.H./: Ger. Offen. 1, 963, 925 /Cl. C 07 d/, 01 Jul. 1971; C.A. 75, 11, 76786 e, 1971;
111. Shaefer H. /Desitin-Werk Carl Klinke G.m.b.H./: Ger. Offen. 1, 966, 802 /Cl. C 07 d/, 11 Apr. 1974; C.A. 81, 3, 13513 s, 1974;
112. Shaffer J.W., Sheasley R., Winstead M.B.: J. Med. Chem., 10, 739, 1967;
113. Shaffer J.W., Steinberg E., Krimsley V., Winstead M.B.: J. Med. Chem., 11, 462, 1968;

114. Shalaby A.F., Daboun H.A., Boghdadi S.S.: Z. Naturforsch., B.: Anorg. Chem., Org. Chem., 31 B, /6/, 865, 1976; C.A. 85, 23, 177314 m, 1976;
115. Shirai H., Yashiro T.: Yakugaku Zasshi 87, /2/, 133-7, 1967; C.A. 67, 32380 y, 1967;
116. Siemonson L.: Ann., 333, 101-41, 1904;
117. Simig Gy., Lempert K., Tamas J.: Tetrahedron, 29, /22/, 3571-8, 1973; C.A. 80, 146077 d, 1974;
118. Smissman E.E., Chien P.L., Robinson R.A.: J. Org. Chem., 35, 3818, 1970;
119. Société pour l'industrie chimique á Bâle: Swiss patent 171, 872, 01 Dec. 1934; C.A. 29, 5604, 1935;
120. Spinks A., Waring W.S.: Progress in Medicinal Chemistry, 3, 293-313, London 1963;
121. Stockinger F., Lohse F. /Ciba-Geigy A.-G./: Ger. Offen. 2, 447, 782 /Cl. C 07 D/, 17 Apr. 1975; C.A. 83, 16, 132544 d, 1975;
122. Takamatsu H., Umemoto S., Fujimoto K., Nakamura K.: U.S. 3, 161, 652 /Cl. 260-309, 5/ 15 Dec. 1964; C.A. 62, 7768 d, 1965;
123. Takoyama Ch., Hisada Y., Kato T., Fujinami A.: Ger. Offen. 2, 617, 492 /Cl. C 07 D 233180/, 04 Nov. 1976; C.A. 86, 55449 j; 1977;
124. Toldy L., Toth J., Borsy J.: Acta Chim. Hung., 49, 277, 1966;
125. Tramontini M.: Synthesis, 703-775, 1973;
126. Umemoto S., Kobayashi A., Kagamoto A. /Dainippon Pharmaceutical Co./: Japan 7400, 185 /Cl. C 07 d, A 61 k/, 05 Jan. 1974; C.A. 81, 3, 13508 u, 1974;

127. Umemoto S., Kobayashi A., Nakamura Y.: *Yakugaku Zasshi*, 89, /11/, 1545-8, 1969; C.A. 72, 55348 m, 1970;
128. Umemoto S., Nakamura T., Nakamura K.: *Japan* 68 15, 187 /Cl. 16 E 362, 1/, 26 Jun. 1968; C.A. 70, 68373 z, 1969;
129. Umemoto S., Nakamura T., Nakamura K.: *Japan* 68 15, 186 /Cl. 16 E 362, 1/, 26 Jun. 1968; C.A. 70, 68363 w, 1969;
130. Vida J.A., O'Dea M.H., Samour C.M., Reinhard J.F.: *J. Med. Chem.*, 18, /4/, 383-6, 1975; C.A. 83, 1, 703 v, 1975;
131. Vystrčil A., Škavová K.: *Českoslov. farm.*, 1, 36-43, 1952; C.A. 48, 8778 i, 1954;
132. Ware E.: *Chem. Rev.*, 46, 436, 1950;
133. Werner W.: *Arch. Pharm.*, 299, 513, 1966;
134. Winstead M.B.: *J. Med. Chem.*, 9, 265, 1966;
135. Winstead M.B., Barr D.E., Hamel C.R., Renn D.J., Parker H.J., Neumann R.M.: *J. Med. Chem.*, 8, 117, 1965;
136. Winstead M.B., Hamel C.R.: *J. Med. Chem.*, 8, 120, 1965;
137. Zejc A.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, 18, 261, 1966;
138. Zejc A.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, 19, 173, 1967;
139. Zejc A.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, 20, 507, 1968;
140. Zejc A.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, 20, 525, 1968;
141. Zejc A., Eckstein M.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.* 17, 483, 1965;
142. Zejc A., Gorczyca M., Pawłowski M., Kieć-Kononowicz K.: *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 25, /2/, 291, 1977;
143. Zejc A., Gross Z.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, 20, 55, 1968;
144. Zejc A., Kieć-Kononowicz K.: zgłoszenie patentowe
145. Zinner H., Spangenberg B.: *Chem. Ber.*, 91, 1432, 1958;
146. Zubenko V.G.: *Farm. Zh. /Kiev/*, 24, /2/, 18, 1969; C.A. 71, 61286 k, 1969;