



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

Bejelentés napja: 1977. XII. 13.

(LI—316)

Elsőbbsége: Franciaország
1976. XII. 14. (76 37.574 sz.)

Közzététel napja: 1981. II. 28.

Megjelent: 1982. X. 31.

Nemzetközi osztályozás:

C07 C 65/20
C07 D 307/46
C07 D 333/22

Feltalálók:

Bayssat Michel mérnök, Charbonnieres,
Sautel Francis vegyész, Lyon,
Depin Jean-Claude mérnök, Lyon,
Betbeder-Matibet Annie farmakológus, Lyon,
Franciaország

Szabadalmas:

Liphá, Lyonnaise Industrielle
Pharmaceutique, Lyon,
Franciaország

Eljárás 5-(szubsztituált)-2-indánkarbonsav-származékok előállítására

1

2

A találmány új 5-(szubsztituált)-2-indánkarbonsav-származékok előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

Ezek a vegyületek szabad formában vagy észterek alakjában, valamint amidokként fordulnak elő és az (I) általános képletnek felelnek meg. Ebben a képletben

R fenilgyök, amely legalább egy halogénatommal, acet-amido-, dialkilamino-, alkilsulfonil-, dialkilamino-sulfonil- vagy szulfamido-csoporttal van helyettesítve;

tienilgyök, amely legalább egy halogénatommal vagy kis szénatomszámú alkil-csoporttal van helyettesítve; vagy

furilgyök, amely kis szénatomszámú alkil-csoporttal van helyettesítve.

Abban az esetben, ha R fenilgyököt képvisel, akkor az előnyösen legalább egy klóratommal, acetamido-, dimetilamino-, metilsulfonil-, dimetilsulfonil- vagy szulfamido-csoporttal van helyettesítve. Abban az esetben, ha R tienilgyököt jelent, akkor az legalább egy klóratommal vagy metil-csoporttal van helyettesítve. Abban az esetben pedig, ha R jelentése furilgyök, akkor az egy metil-csoporttal van helyettesítve.

Az új savak a következők: 5-p-(dimetilamino)-benzoiil-2-indánkarbonsav, 5-p-(metilsulfonil)-benzoiil-2-indánkarbonsav, 5-p-(szulfamido)-benzoiil-2-indánkarbonsav, 5-p-(dimetilaminosulfonil)-benzoiil-2-indánkarbonsav, 5-(4'-acetamido-3'-klór)-2-indánkarbonsav, 5-[2'-(3'-metiltenoil)]-2-indánkarbonsav, 5-[2'-(4',5'-diklórtenoil)]-2-indánkarbonsav, 5-[2'-(5'-metilfuroil)]-2-indánkarbonsav.

A találmány szerinti eljárás kiterjed aminoszterek, így (rövidszénláncú)-alkilamino-(rövidszénláncú)-dialkilészterek előállítására is. Ezek az aminoszterek az (I) általános

képletű karbonsavak olyan származékai, amelyekben R tienil- vagy furilgyököt képvisel. Ilyen aminoszterek a 2'-N,N-dietilaminoetil-5-(2'-tenoil)-2-indánkarboxilát és a 2'-N,N-dietilaminoetil-5-(2'-furoil)-2-indánkarboxilát.

5 A találmány szerinti eljárás kiterjed továbbá amidok, így (rövidszénláncú)-alkilamino-(rövidszénláncú)-alkilamidok előállítására is. Ezek az amidok az (I) általános képletű karbonsavak olyan származékai, amelyekben R jelentése adott esetben két halogénatommal helyettesített fenilgyök, vagy tienilgyök. Ilyen karbonsavamidok a dietilaminoetilkarboxamidok, így az 5-benzoiil-N-(2'-N',N'-dietilaminoetil)-2-indánkarboxamid, az 5-(2'-tenoil)-N-(2'-N',N'-dietilaminoetil)-2-indánkarboxamid és az 5-(2'5'-diklórbenzoiil)-N-(2'-N',N'-dietilaminoetil)-2-indánkarboxamid.

15 A találmány szerinti új vegyületekhez úgy jutunk, hogy egy (II) általános képletű észtert, ahol R' előnyösen rövidszénláncú alkil-csoport, (III) általános képletű aroilhalogéniddel Friedel—Crafts reakciókörülmények között reagáltatjuk, ez utóbbi általános képletben R jelentése a fenti és X halogénatomot képvisel, majd a kapott vegyületet alkalikusan hidrolizáljuk.

20 A reakciót oldószerben vagy anélkül, előnyösen azonban valamely alkalmas oldószerben, így metilénkloridban, széntetrakloridban és hasonló oldószerekben, 0 C-tól az oldószer forráspontjáig terjedő hőmérséklettartományban, előnyösen az oldószer visszafolytatási hőmérsékletén játszhatjuk le. A használható Lewis-savak közül előnyösen az alumíniumkloridot alkalmazzuk. A reakcióban résztvevő különböző anyagokat stöchiometrikus mennyiségben

vagy feleslegben használjuk. Előnyösen az aroilhalogénidet és az alumíniumkloridot alkalmazzuk feleslegben. Ez a felesleg egészen 400%-ig terjedhet.

Olyan vegyületek előállításához, amelyekben R szulfamid- vagy dimetilsulfamid-csoporttal helyettesített fenil-csoport, olyan (IV) általános képletű észterből indulunk ki, amelyben R, rövidszénláncú alkil-csoport és R amino-csoporttal helyettesített fenilgyök.

Olyan (IV) általános képletű vegyületet, amelyben R és R' jelentése az előzőleg megadott, önmagában ismert módon diazotálunk, utána a kapott arildiazóniumsót kénsav-anhidriddel kezeljük ecetsavban valamely rézsó, előnyösen kupriklorid jelenlétében és így olyan (IV) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R' a fent megadott jelentésű és R jelentése klórszulfonil-csoporttal helyettesített fenilgyök.

Amennyiben ez utóbbi vegyületet gázalakú ammóniával vagy vizes vagy rövidszénláncú alkoholos ammónia-oldattal kezeljük, akkor olyan (IV) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R egy szulfamid-csoporttal helyettesített fenilgyököt képvisel. Abban az esetben, ha az ammóniát dimetilamminnal helyettesítjük, akkor olyan (IV) általános képletű vegyülethez jutunk, amelyben R egy dimetilsulfamid-csoporttal helyettesített fenilgyököt jelent.

Olyan vegyületek előállítására, ahol R egy dimetil-amino-csoporttal helyettesített fenilgyök, olyan (IV) általános képletű vegyületet, amelyben R' rövidszénláncú alkil-csoport és R amino-csoporttal helyettesített fenilgyök, formaldehiddel, amely monomer alakjában van jelen vagy vizes formaldehid-oldattal valamely hidrogénező katalizátor, előnyösen szénre felvitt palládium, és hidrogén jelenlétében megfelelő hőmérsékleten kezelünk.

Ily módon olyan (IV) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben R egy dimetilamino-csoporttal helyet-

tesített fenilgyök, R' pedig az előzőekben megadott jelentésű.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek gyulladásgátló, fájdalomcsillapító és Gregg-syndroma elleni hatását állatkísérleteken mutatjuk ki.

A) A termékek általában kevésbé toxikusak, az LD₅₀ értéket egereken határozzuk meg.

B) A fájdalomcsillapító hatást Koster és mtsai. (Fed. Proc. 1959, 18, 412) által kidolgozott módszerrel egereken határozzuk meg. Megállapítjuk a termék AD₅₀ értékét, azaz azt a mennyiséget, amely szájon át történő beadás esetén 50%-kal csökkenti az intraperitoneálisan befecskendezett ecetsav-oldat okozta görcsös fájdalmakat.

C) A gyulladásgátló hatást a karragenin-ödéma-teszt útján Winter és mtsai. módszerével (Proc. Exp. Biol. med. 111, 544-47) mutatjuk ki. Azt vizsgáljuk, hogy a patkánynak szájon át adott termékkel való kezelés milyen mértékű védelmet nyújt ödéma ellen, amelyet a talpboltozatba fecskendezett karragenin-szuszpenzió idéz elő. Az AD₅₀ érték az a hatásos adag, amely az ödémát 30%-ban gátolja.

D) A gyulladáscellenes hatást tengerimalacokon határozzuk meg Winder és mtsai (Arch. Inv. Pharmacodyn. 1958, 116, 261) által kidolgozott módon. Ennek során meghatározzuk a termék AD₅₀ értékét, azaz azt az anyagmennyiséget, amely az állatnak szájon át történő beadás esetén 50%-kal csökkenti a gyulladással bőrpírosságot (critémiát), amelyet a tengerimalac szörtelenített hátrészén ultrabolya fényel idézünk elő.

E) A Gregg-syndroma elleni hatást in vitro határozzuk meg Born módszere szerint a kollagén felhalmozódásának előidézése útján.

Az eredményeket a következő táblázatban foglaljuk össze. A hatásos adagokat mg/kg-ban adjuk meg a Gregg-syndroma eset kivételével, ahol a legkisebb hatóanyag-koncentráció γ ml-ben szerepel.

	LD ₅₀	Ecetsav AD ₅₀	Karrage- nin AD ₃₀	U. V. AD ₅₀	Kollagén- felhalm.
5-[2'-(3'-metiltlenoil)]-2-indánkarbonsav	1200	37	26	25	10
5-[2'-(5'-metilfuroil)]-2-indánkarbonsav	2400	8	10	16	1
5-[p-dimetilaminobenzoil]-2-indánkarbonsav	960	3	14	20	0,5
5-(p-metilszulfonilbenzoil)-2-indánkarbonsav	2800	35	40	10	1
5-(p-szulfamidobenzoil)-2-indánkarbonsav	>3200	25	43	90	5
5-(p-metilaminoszulfonilbenzoil)-2-indánkarbonsav	2600	80	160	>300	10
5-[2'-(4'-acetamido-3'-klórbenzoil)]-2-indánkarbonsav	3200	35	60	80	5
5-[2'-(4'.5'-diklórtenoil)]-2-indánkarbonsav	180	30	42	90	7,5
2-N,N-dietilaminoetil-5-(2'-tenoil)-2-indánkarboxiláthidroklorid	2160	4	8	10	0,2
2-N,N-dietilaminoetil-5-(2'-furoil)-2-indánkarboxiláthidroklorid	1200	8	18	20	1

	LD ₅₀	Ecetsav AD ₅₀	Karrage- nin AD ₃₀	U. V. AD ₅₀	Kollagén- felhalm.
5-benzoil-N-(2'-N',N'-diethylaminoetil)- 2-indánkarboxamidoxalát	1100	30	9	25	2,5
5-(2'-tenoil)-N-(2'-N',N'-diethylamino- etil)-2-indánkarboxamid-oxalát	660	2,5	8	10	0,2
5-(2',5'-diklórbenzoil)-N-(2'-N',N'- diethylaminoetil)-2-indánkarboxamidoxalát	720	15	25	50	2,5
5-(4'-dimethylaminobenzoil)-2-indán- karbonsavmetilészter	1450	2,5	12	24	0,2

Hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet, valamint vivőanyagot vagy hígítóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmények, amelyekben a vivőanyagok és a hígítóanyagok a gyógyszerkészítésnél szokásosan alkalmazott szilárd vagy folyékony anyagok lehetnek, tabletták, befecskendezhető oldatok, kúpok és hasonló formák alakjában létezhetnek.

Tabletta készítéséhez a következő anyagokat alkalmazzuk a megadott mennyiségben:

Hatóanyag	200 mg	
Töltőanyagok		
laktóz	30 mg	30
búzakeményítő	29 mg	
talkum	10 mg	
zselatin	5 mg	
alginsav	20 mg	
keményítőliszt	5 mg	35
magnéziumsztearát	1 mg	
tablettánként	300 mg	

A találmány szerinti eljárással előállítható indán-származékokat tartalmazó gyulladáscsökkentő, fájdalomcsillapító és Gregg-syndroma elleni gyógyászati készítmények 50—500 mg hatóanyagot tartalmaznak dózisegységenként. Az adagolás mértékét úgy szabályozzuk, hogy a legjobb terápiás hatást érjük el.

A következő nem korlátozó jellegű példákban az (I) általános képletnek megfelelő indán-származékok előállítását közelebbről is bemutatjuk.

1. példa

5-[2'-(3'-metiltenoil)]-2-indánkarbonsav

(1) képletű vegyület

C₁₆H₁₄O₃S, molsúly = 286,33

a) Metil-5-[2'-(3'-metiltenoil)]-2-indánkarboxilát

C₁₇H₁₆O₃S

Egy 250 ml-es reaktorba, amely keverővel, visszafolyató hűtővel van felszerelve és amely utóbbi kalciumkloriddal töltött csővel, bróm-íolával és hőmérővel van ellátva, bevizünk 18,5 g (0,139 mól) alumíniumkloridot és 14,1 g (0,08 mól) metil-2-indánkarboxilátot és az elegyhez cseppenként hozzáadunk egy íola brómot. A hozzáadás végén a hőmérséklet 35 °C-ra emelkedik. Az elegyet homogénizálás céljából gyengén melegítjük és utána cseppenként hozzáadunk 12,8 g (0,08 mól) 3-metil-2-tiofénkarbonsavkloridot 20 °C körüli hőmérsékleten, majd az egészet fo-

kozatosan 70—80 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 30 percig. Ezt követően az elegyet 40 °C-ra hagyjuk lehűlni és e pillanatban metilénkloridot adunk hozzá, majd a kapott oldatot hidrogénkloridot tartalmazó jeges vízbe öntjük. A szerves fázist dekantáljuk, utána pedig nátriumkarbonát-oldattal és vízzel mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük, a szűrletet betöményítjük és a maradékot desztilláljuk. Ily módon 13,4 g sűrű, olajos frakciót kapunk. (Hozam: 56%) Fp. 0,7 torr: 180—200 °C.

Infravörös spektrum: ν CO: 1740 ν CO: 1640 cm⁻¹
NMR spektrum:

váll 7,4 ppm-nél (5 aromás proton)

csúcs 3,4 ppm-nél (3 OCH₃ proton)

csúcs 2,4 ppm-nél (3 CH₃ proton)

b) Átalakítás 5-[2'-(3'-metiltenoil)]-2-indánkarbonsavvá

Egy 25 ml-es reaktorba, amely keverővel és visszafolyató hűtővel van felszerelve, bevizünk 6,7 g (0,0223 mól) a pontban kapott észtert 30 ml metanolos oldat alakjában és 2,8 g (0,05 mól) kálium-karbonátot 30 ml metanolban oldva. Az elegyet egy óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük és utána szárazra pároljuk. A maradékot vízzel felvesszük és alkalikus közegben éterrel mossuk. A vizes fázist hidegen megsavanyítjuk sósavval, amikor is csapadék válik ki. A csapadékot víztelenítjük, vízzel mossuk és szárítjuk, majd etilacetátból átkristályosítjuk. Ily módon 5 g szilárd anyagot kapunk, amely 136—138 °C-on olvad (kapilláris csőben). (Hozam: 78%)

Infravörös spektrum: ν CO: 1700 cm⁻¹ ν CO: 1635 cm⁻¹

NMR spektrum:

váll 7,32 ppm-nél (5 aromás proton)

csúcs 3,4 ppm-nél (5 indán-proton)

csúcs 2,47 ppm-nél (3 metil-proton)

csúcs 10,7 ppm-nél (1 OH-proton)

Savassági index:

Számított: 190., Talált: 195.

Analízis

Számított: C 67,13; H 4,93; S 11,20%

Talált: C 67,06; H 4,99; S 11,24%

2. példa

5-[2'-(5'-metilfuroil)]-2-indánkarbonsav

(2) képletű vegyület

C₁₆H₁₄O₄, molsúly = 270,27

a) Metil-5-[2'-(5'-metilfuroil)]-2-indánkarboxilát

C₁₇H₁₆O₄

Egy 250 ml-es reaktorba, amely keverővel, kalcium-kloriddal töltött csővel, bróm-fiolával és hőmérővel ellátott visszafolyató hűtővel van felszerelve, beviszünk 11,4 g (0,086 mól) alumínium-kloridot 30 ml metilén-kloridban szuszpendálva és 5,5 g (0,0382 mól) 30 ml metilén-kloridban oldott 5-metil-2-furánkarbonsavkloridot. Az elegyet 20 °C hőmérsékleten tartjuk és cseppenként hozzáadjuk 5,6 g (0,0318 mól) metil-2-indánkarboxilát 50 ml metilén-kloriddal készített oldatát. Az elegyet két óra hosszat környezeti hőmérsékleten keverjük és utána három óra hosszát visszafolyatás közben melegítjük, majd éjszakán át állni hagyjuk és utána megsavanyított jeges vízbe öntjük, végül metilén-kloriddal extraháljuk. A kivonatot vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szűrletet betöményítjük és a maradékot desztilláljuk. Ily módon olyan frakciót kapunk (6 g; hozam: 66%), amelynek a forráspontja 1 torr nyomáson 195–205 °C.

Infravörös spektrum: ν_{CO} : 1740 cm^{-1} ν_{CO} : 1645 cm^{-1}

NMR spektrum:

váll 7,33 ppm-nél (4 aromás proton)
6,2 ppm-nél (1 aromás proton)
csúcs 3,3 ppm-nél (5 indán-proton)
csúcs 3,7 ppm-nél (3 OCH₃ proton)
csúcs 2,47 ppm-nél (3 CH₃ proton)

b) Átalakítás 5-[2'-(5'-metilfuroil)]-2-indánkarboxiláttá

Egy 50 ml-es reaktorba beviszünk 2,7 g (0,0095 mól) a) pont szerinti észtert 16,5 ml metanolban oldva és 1,16 g (0,0208 mól) kálium-karbonátot 16,5 ml vízben oldva. Az elegyet környezeti hőmérsékleten 48 óra hosszát állni hagyjuk és utána betöményítjük. A maradékot vízben felvesszük, alkalikus közegben éterrel mossuk és a vizes fázist megsavanyítjuk, majd éterrel extraháljuk. Az éteres kivonatot nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a szűrletet betöményítjük. A maradékot etilacetát-etilhexán-elegyből átkristályosítjuk és így 2 g 128–130 °C-on olvadó anyagot kapunk (kapilláris csőben). (Hozam: 80%.)

Infravörös spektrum: ν_{CO} : 1700 cm^{-1} ν_{CO} : 1635 cm^{-1}

NMR spektrum:

1 OH-proton 10,6 ppm-nél
4 aromás proton 7,5 ppm-nél (váll)
1 aromás proton 6,8 ppm-nél
5 indán-proton 3,36 ppm-nél
3 CH₃ proton 2,47 ppm-nél.

Analízis

3. példa

5-(4'-dimetilaminobenzoil)-2-indánkarbonsav

(3) képletű vegyület

C₁₆H₁₉NO₃

a) Metil-5-(4'-dimetilaminobenzoil)-2-indánkarboxilát

C₂₀H₂₃NO₃

A következő módon járunk el:

1. egy 250 ml-es autoklávba beviszünk 5 g (0,017 mól) metil-5-(4'-aminobenzoil)-2-indánkarboxilátot, 100 ml etanolt, 26 ml 36%-os vizes formaldehid-oldatot és 2 g 5%-os Pd/C katalizátort. Az autoklávot hidrogénnel töltjük és keverés közben körülbelül 40 °C-on melegítjük. Az elméletileg szükséges mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort szűrővel elkülönítjük, az etanolt csökkentett

nyomáson lepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük és éterrel extraháljuk. A kivonatot nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot etilacetát-diizopropiléter-elegyből átkristályosítjuk. A kapott 4 g termék olvadáspontja 87–89 °C (kapilláris csőben). (Hozam: 72%.)

Infravörös spektrum: ν_{CO} : 1740 cm^{-1} ν_{CO} : 1640 cm^{-1} az NH, sávok eltűnnek

NMR spektrum

dublet 7,85 ppm-nél (2 aromás proton)
multiplet 7,25 ppm-nél (1 aromás proton)
multiplet 7,55 ppm-nél (2 aromás proton)
dublet 6,7 ppm-nél (2 aromás proton)
csúcs 3,8 ppm-nél (3 CH₃ proton)
váll 3,35 ppm-nél (5 indán proton)
csúcs 3,1 ppm-nél (6 CH₃ proton)

Analízis

Számított: C 74,29; H 6,55; N 4,33%
Talált: C 74,41; H 6,60; N 4,42%

20

Eljárhatunk a következő módon is:

2. egy 125 ml-es autoklávba beviszünk 9,6 g (0,068 mól) metil-jodidot, 4,9 g (0,034 mól + 5%) kálium-karbonátot, 30 ml dimetilformamidot és 5 g (0,017 mól) metil-5-(4'-aminobenzoil)-2-indánkarboxilátot. Az elegyet 24 óra hosszát keverjük, utána a dimetilformamidot csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot vízzel felvesszük és éterrel extraháljuk. A kivonatot nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a szűrletet betöményítjük. A maradékot etilacetát-diizopropiléter-elegyből átkristályosítjuk és így 5 g olyan terméket kapunk, amelynek a fizikai és spektrális jellemzői megegyeznek az a) pont szerint előállított termék fizikai és spektrális jellemzőivel. (Hozam: 90%.)

25

b) Átalakítás 5-(4'-dimetilaminobenzoil)-2-indánkarbonsavvá

Az 1. példa b) pontja szerint 5,6 g (0,017 mól) metil-5-(4'-dimetilaminobenzoil)-2-indánkarboxilátból és 1,95 g (0,0348 mól) 60 ml metanolban oldott kálium-karbonátból indulunk ki. A terméket etilacetátból átkristályosítjuk és így 4,4 g szilárd terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 164–165 °C (kapilláris csőben). (Hozam: 82%.)

Infravörös spektrum: ν_{CO} : 1730 cm^{-1} ν_{CO} : 1620 cm^{-1}

45

NMR spektrum:

váll 7,23 ppm-nél (7 aromás proton)
csúcs 3,3 ppm-nél (5 indán-proton)
csúcs 3,1 ppm-nél (6 CH₃ proton)

Analízis

50

Számított: C 73,77; H 6,19; N 4,53%
Talált: C 73,90; H 6,05; N 4,53%

4. példa

5-(p-metilszulfonil)-benzoil-2-indánkarbonsav

(4) képletű vegyület

C₁₈H₁₆O₅S, mólsúly = 344,37

55

a) Az 1. példa a) pontja szerint metil-5-(p-metilszulfonil)-benzoil-2-indánkarboxilátot állítunk elő 14,5 g (0,107 mól) alumínium-kloridból és 11 g (0,0475 mól) p-metilszulfonilbenzoesavból kiindulva. Ezután az ily módon előállított vegyületet 60 ml metilén-kloridban oldjuk és hozzáadjuk 7 g (0,0397 mól) 30 ml metilén-kloridban oldott metil-2-indánkarboxilátot. Ezután az elegyet

65

betöményítjük, a maradékot hexánban felvesszük és kezelés után 8,9 g szilárd anyagot kapunk, amelyet nyersen használunk fel. (Hozam: 63%.)

b) Az 1. példa b) pontja szerint állítjuk elő a savat 3 g (0,0084 mól) a) pontban kapott észterből és 1,1 g (0,02 mól) 50 ml metanolban oldott kálium-karbonátból kiindulva. A kapott anyagot etanolból átkristályosítjuk és így 2,2 g szilárd anyaghoz jutunk, amelynek az olvadáspontja 187–190 °C (kapilláris csőben). (Hozam: 76%.)

Infravörös spektrum: ν_{CO} : 1710 cm^{-1} ν_{CO} : 1670 cm^{-1}

NMR spektrum:

váll 7,8 ppm-nél (7 aromás proton)

csúcs 3,33 ppm-nél (5 indán proton)

csúcs 3,17 ppm-nél (3 CH_3 proton)

Savassági index: Számított: 163 Talált: 155

Analízis

Számított: C 62,78; H 4,68; S 9,31%

Talált: C 62,90; H 5,01; S 9,17%

5. példa

5-(p-szulfamidobenzoi)-2-indánkarbonsav

(5) képletű vegyület

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$ mólsúly = 345,36

a) Metil-5-(p-klórszulfonilbenzoi)-2-indánkarboxilát

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClO}_5\text{S}$

Egy 250 ml reaktorba, amely keverővel, hőmérővel és bróm-íolával rendelkezik, beviszünk 14,7 g (0,05 mól) 5-(4'-aminobenzoi)-2-indánkarbonsavmetilésztert. A hőmérsékletet 0–10 °C-on tartjuk és hozzáadunk 40 ml 24%-os sósavat, utána pedig 0–5 °C-on beviszünk 3,8 g nátrium-nitritet 10 ml vízben oldva. A képződött diazóniumsót ezután 15 °C-on hozzáadjuk 80 ml — kénsavanhidriddel telített — ecetsav és 2,8 g 5 ml vízben oldott kupriklorid elegyéhez. Ezután az elegyet környezeti hőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 40 °C-ra melegítjük a reakció befejezésének az elősegítésére. Ezután az elegyet éjszakán át állni hagyjuk, utána jeges vízzel kicsapjuk a szilárd terméket és leszivatással elkülönítjük. A kapott 15,6 g anyagot NMR és infravörös spektroszkópiával azonosítjuk. (Hozam: 82%.)

b) Átalakítás 5-(p-szulfamidobenzoi)-2-indánkarbonsavmetilészterre (5a) képletű vegyület

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ mólsúly = 359,40

Egy 500 ml reaktorba, amely keverővel, visszafolyató hűtővel és bróm-íolával van ellátva, beviszünk 15,6 g (0,041 mól) a) pont szerint előállított terméket 150 ml kloroformban oldva. Ezután erőteljes keverés közben hozzáadunk 100 ml 15%-os ammóniumhidroxid-oldatot és az elegyet másfél óra hosszat környezeti hőmérsékleten keverjük, majd vízzel és kloroformmal elegyítjük. A kloroformos fázist dekantáljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A maradékot etilacetát-diizopropiléter-elegyből átkristályosítjuk, ily módon 1,3 g szilárd anyagot kapunk, amelynek az olvadáspontja 147–148 °C. (Hozam: 88%.)

Infravörös spektrum: ν_{NH} : 3400–3320 cm^{-1}

ν_{CO} : 1745 cm^{-1} , ν_{CO} :

1660 cm^{-1}

NMR spektrum:

váll 7,66 ppm-nél (7 aromás proton)

csúcs 6,1 ppm-nél (2 NH_2 proton)

csúcs 3,7 ppm-nél (3 OCH_3 proton)

csúcs 3,3 ppm-nél (5 indán proton)

c) Átalakítás a savvá

Az 1. példa b) pontja szerint dolgozunk és 11 g (0,0306 mól) b) pontban kapott észter 100 ml etanollal készült oldatából, valamint 3,4 g (0,06 mól) kálium-karbonát 100 ml vízzel készített oldatából indulunk ki. A kapott terméket ecetsav—víz elegyből átkristályosítjuk és így 8,4 g szilárd anyaghoz jutunk, amelynek az olvadáspontja 157–158 °C (kapilláris csőben). (Hozam: 76%.)

Infravörös spektrum: ν_{NH} : 3320 cm^{-1} , ν_{CO} : 1720 cm^{-1}

ν_{CO} : 1650 cm^{-1}

NMR spektrum:

váll 7,6 ppm-nél (7 aromás proton)

csúcs 6,6 ppm-nél (2 NH_2 proton)

1 OH proton 10,5 ppm-nél

5 indán proton 3,4 ppm-nél

Analízis

Számított: C 59,12; H 4,38; N 4,06; S 9,29%

Talált: C 59,38; H 4,14; N 4,09; S 9,24%

6. példa

5-(p-dimetilaminosulfonil)-benzoi-2-indánkarbonsav

(6) képletű vegyület

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ mólsúly = 373,41

a) Metil-5-(p-dimetilaminosulfonil)-benzoi-2-indánkarboxilát

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$

Az 5. példa b) pontjában megadott módon járunk el, amelynek során 28 g (0,074 mól) 90 ml kloroformban oldott metil-5-(p-klórszulfonilbenzoi)-2-indánkarboxilátból és 34 ml (0,148 mól) 40%-os vizes dimetilamin-oldatból indulunk ki. Így 21 g terméket kapunk. (Hozam: 73%.)

b) Átalakítás savvá

Az 5. példa c) pontjában leírt módon dolgozunk, ennek során 21 g (0,0545 mól) a) pontban kapott 200 ml vízben oldott nyers észterből és 6,15 g (0,11 mól) 200 ml etanolban oldott kálium-karbonátból indulunk ki. A terméket etilacetát-hexán-elegyből átkristályosítjuk és 12,1 g szilárd anyagot kapunk, amelynek az olvadáspontja 144–145 °C (kapilláris csőben). (Hozam: 60%.)

Infravörös spektrum: ν_{CO} : 1700 cm^{-1} ν_{CO} : 1660 cm^{-1}

NMR spektrum:

csúcs 7,97 ppm-nél (4 aromás proton)

váll 7,53 ppm-nél (3 aromás proton)

csúcs 3,3 ppm-nél (5 indán proton)

csúcs 2,8 ppm-nél (6 CH_3 proton)

Analízis

Számított: C 61,11; H 5,13; N 3,75; S 8,57%

Talált: C 61,09; H 5,19; N 3,71; S 8,64%

7. példa

Etil-5-[(4'-acetamido-3'-klór)-benzoi]-2-indánkarboxilát (7) képletű vegyület

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ mólsúly = 385,8

Egy 250 ml-es reaktorba, amely keverővel, visszafolyató hűtővel, brómfiolával és hőmérővel van felszerelve, beviszünk 8,8 g (0,025 mól) etil-5-(p-acetamidobenzoi)-2-indánkarboxilátot 30 ml ecetsavban oldva. Ezután 10 °C körüli hőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 40 ml klórral telített ecetsavat. A kezdeti szuszpenzió fokozatosan eltűnik. Az elegy hőmérsékletét egy óra hosszat környezeti hőmérsékleten tartjuk és utána az ecetsavat csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Ily módon olajat kapunk, amely etilacetát-hexán-elegyből kikristályosodik. A kapott 4,9 g szilárd termék 126–127 °C-on olvad (kapilláris csőben). (Hozam: 51%.)

Infravörös spektrum: ν NH: 3350 cm^{-1} , ν CO: 1740 cm^{-1} ,
 ν CO: 1690 cm^{-1} , ν CO: 1650 cm^{-1}

NMR spektrum:

1 aromás proton 8,6 ppm-nél
váll 7,5 ppm-nél (6 aromás proton)
kvadruplet 4,2 ppm-nél (2 CH₂ proton)
5 indán proton 3,33 ppm-nél
csúcs 2,23 ppm-nél (3 CH₃ proton)
csúcs 1,3 ppm-nél (3 CH₃ proton)

Analízis

Számított: C 65,37; H 5,23; Cl 9,19; N 3,63%
Talált: C 65,50; H 5,22; Cl 9,15; N 3,63%

8. példa

5-[2'-(4',5'-diklórtenoil)]-2-indánkarboxilát
(8) képletű vegyület
C₁₁H₁₀Cl₂O₃S mólsúly = 341,20

Egy 250 ml-es reaktorba, amely keverővel, visszafolyató hűtővel, brómfiolával és gáznak a reakcióelegyen való átbuborékolatására alkalmas eszközzel van felszerelve, beviszünk 5,2 g (0,017 mól) 5-[2'-(5'-klórtenoil)]-2-indánkarbonsavat. A reaktorba ugyancsak bevezetünk 27 ml klórral telített ecetsavat 15 °C körüli hőmérsékleten. Az elegyet vízfürdőn 75 °C-on melegítjük és közben buborékoltatunk át a reakcióelegyen. Ezután az elegyet lehűtjük, majd az 1,9 g szilárd anyagot leszívattással elkülönítjük és etilacetátból átkristályosítjuk, amelynek az olvadáspontja 190–192 °C (kapilláris csőben). (Hozam: 33%.)

Infravörös spektrum: ν CO: 1720 cm^{-1} , ν CO: 1650 cm^{-1}

NMR spektrum:

váll 7,5 ppm-nél (3 indán proton + 1 tiolén proton)
csúcs 3,33 ppm-nél (5 indán proton)

Analízis

Számított: C 52,80; H 2,95; Cl 20,78; S 9,40%
Talált: C 52,86; H 2,98; Cl 20,82; S 9,48%

9. példa

2'-N,N-dietilaminoetil-5-(2'-tenoil)-2-indánkarboxilát
(9) képletű vegyület
C₂₁H₂₅NO₃S mólsúly = 371,48

a) Egy 500 ml-es reaktorba, amely keverővel, visszafolyató hűtővel és brómfiolával van ellátva, egymás után be-

viszünk 27,1 g (0,1 mól) 5-(2'-tenoil)-2-indánkarbonsavat, 200 ml izopropanolt, 16,6 g (0,1 mól + 20%) kálium-karbonátot, 17,2 g (0,1 mól) klóretil-dietilamino-klórhidrátot és 150 ml izopropanolt. Az elegyet 15 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük és utána szárazra pároljuk. A maradékot víz és híg sósav elegyében felvesszük és savas közegben étterrel mossuk. A vizes fázist megflügösítjük és étterrel extraháljuk. A kivonatot nátrium-szulfát felett szűrjük, szűrjük és a szűrletet betöményítjük. A maradékot desztilláljuk és a 230–240 °C-on és 0,7–8 torr nyomáson forró frakciót (26,6 g) felfogjuk. (Hozam: 72%.)

Infravörös spektrum: ν CO: 1740 cm^{-1} , ν CO: 1650 cm^{-1}

NMR spektrum:

váll 7,47 ppm-nél (6 aromás proton)
triplet 4,2 ppm-nél (2 CH₂ proton)
csúcs 3,33 ppm-nél (5 indán proton)
váll 2,7 ppm-nél (6 CH₂ proton)
triplet 1,07 ppm-nél (6 CH₃ proton)

b) Átalakítás klórhidráttá

C₁₁H₂₆ClNO₃S mólsúly = 407,94

Ismert módszerekkel, etanolban való kikristályosítás után szilárd anyagot kapunk, amelynek az olvadáspontja 157–158 °C (kapilláris csőben). (Hozam: 79%.)

Savassági index:

Talált: 132 Számított: 137

Infravörös spektrum: ν CO: 1745 cm^{-1} , ν CO: 1630 cm^{-1}

Analízis (klórhidrát)

Számított: C 61,83; H 6,43; Cl 8,69; N 3,43; S 7,86%
Talált: C 61,86; H 6,57; Cl 8,56; N 3,40; S 7,89%

10. példa

2'-N,N-dietilaminoetil-5-(2'-furoil)-2-indánkarboxilát
(10) képletű vegyület
C₂₁H₂₅NO₄ mólsúly = 355,42

A 9. példában ismertetett módon járunk el, kiindulási anyagoként 21,4 g (0,0835 mól) 5-(2'-furoil)-2-indánkarbonsavat, 14,2 g (0,0835 mól + 20%) kálium-karbonátot és 14,4 g (0,0835 mól) klóretil-dietilamin-klórhidrátot alkalmazunk. Desztillálás útján a 200–220 °C-on és 0,5–0,4 torr nyomáson forró frakciót kapjuk (16,5 g; hozam: 57%.)

Infravörös spektrum: ν CO: 1740 cm^{-1} , ν CO: 1650 cm^{-1}

NMR spektrum:

váll 7,83 ppm-nél (3 aromás proton)
váll 7,3 ppm-nél (2 aromás proton)
1 aromás proton 6,53 ppm-nél
váll 4,1 ppm-nél (2 CH₂ proton)
csúcs 3,33 ppm-nél (5 indán proton)
váll 2,7 ppm-nél (6 CH₂ proton)
váll 1,07 ppm-nél (6 CH₃ proton)

Átalakítás klórhidráttá

Etilacetát-etanol-elegyből való átkristályosítás után szilárd anyagot kapunk, amelynek az olvadáspontja 165–166,5 °C (kapilláris csőben). (Hozam: 81%.)

Savassági index:

Talált: 142 Számított: 143

Analízis (klórhidrát)

Számított: C 64,36; H 6,69; Cl 9,05; N 3,57%

Talált: C 64,44; H 6,49; Cl 8,98; N 3,53% 5

11. példa

5-benzoil-N-(2'-N',N'-dietilaminoetil)-2-indánkarboxamid 10

(11) képletű vegyület

 $C_{23}H_{28}N_2O_2$ mólsúly = 364,47

Egy 250 ml-es reaktorba, amely keverővel, visszafolyató hűtővel, bróm-fiolával és hőmérővel van ellátva, beviszünk 25,5 g (0,2 mól + 10%) 2-(N',N'-dietilamino)-etilamint 50 ml dioxánban oldva. Utána 10–20 °C hőmérsékleten hozzáadjuk 30,2 g (0,1 mól) 5-benzoil-2-indánkarbonsavklorid 50 ml dioxánnal készített oldatát. Az elegy hőmérsékletét környezeti hőmérsékletre hagyjuk emelkedni és egy óra hosszat ezen a hőmérsékleten keverjük az elegyet. A dioxánt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot jeges vízzel felvesszük és alkalikus közegben éterrel extraháljuk. Az éteres kivonatot nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a szűrletet betöményítjük, ily módon olajat kapunk, amelyet oxaláttá alakítunk. Az anyagot aceton-alkohol-elegyből kikristályosítjuk és így 32,7 g szilárd terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 153–154 °C (kapilláris csőben). (Hozam: 72%,) 30

Savassági index:

Számított: 246 Talált: 226

Infravörös spektrum: ν CO: 1660 cm^{-1} Analízis $C_{25}H_{30}N_2O_6$ képletre 35

Számított: C 66,07; H 6,65; N 6,17%

Talált: C 66,10; H 6,50; N 6,18%

12. példa

5-(2'-tenoil)-N-(2'-N',N'-dietilaminoetil)-2-indánkarboxamid

(12) vegyület

 $C_{21}H_{26}N_2O_2$ mólsúly = 370,51 45

A 11. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagoként 9,4 g (0,03 mól) 5-(2'-tenoil)-2-indánkarbonsavkloridot, 7,7 g (0,066 mól) 2-(N',N'-dietilamino)-etilamint és 120 ml dioxánt használunk. A terméket oxaláttá alakítjuk, amelyet acetonból átkristályosítunk és így 9,3 g szilárd anyagot kapunk, amelynek az olvadáspontja 110,5–112 °C (kapilláris csőben). (Hozam: 66%,) 50

Savassági index:

Számított: 243 Talált: 247

Infravörös spektrum: ν CO: 1630 cm^{-1}

NMR spektrum:

váll 7,4 ppm-nél (6 aromás proton)

váll 3,33 ppm-nél (5 indán proton + 8 CH_2 proton) 60triplet 1,27 ppm-nél (6 CH_3 proton)Analízis $C_{23}H_{28}N_2O_6S$ képletre

Számított: C 59,98; H 6,13; N 6,09; S 6,96%

Talált: C 59,95; H 6,26; N 5,96; S 7,06% 65

13. példa

5-(2',5'-diklór)-N-(2'-N',N'-dietilaminoetil)-2-indánkarboxamid

(13) képletű vegyület

 $C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_2$ mólsúly = 433,38

A 11. példában leírt módon dolgozunk, kiindulási anyagoként 17,6 g (0,048 mól) 5-(2',5'-diklórbenzoil)-2-indánkarbonsavkloridot, 13,9 g (0,12 mól) 2-(N',N'-dietilamino)-etilamint és 80 ml dioxánt alkalmazunk. A terméket oxaláttá alakítjuk és acetonból átkristályosítjuk, így 15 g olyan szilárd terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 103–104 °C (kapilláris csőben). (Hozam: 60%,) 5

Savassági index:

Számított: 216 Talált: 206

Infravörös spektrum: ν CO: 1670 cm^{-1}

NMR spektrum:

váll 7,47 ppm-nél (6 aromás proton)

váll 3,43 ppm-nél (5 indán proton + 8 CH_2 proton)triplet 1,33 ppm-nél (6 CH_3 proton)

1 NH proton 8,3 ppm-nél

Analízis $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_6$ képletre

Számított: C 57,37; H 5,39; N 5,35; Cl 13,55%

Talált: C 57,38; H 5,48; N 5,39; Cl 13,56% 5

Szabadalmi igénypont

1. Eljárás (I) általános képletű 5-(szubsztituált)-2-indánkarbonsavak, vagy ezek rövidszénláncú alkil- vagy dialkilaminoalkil-észterei vagy N-rövidszénláncú-dialkilaminoalkil-amidjai előállítására e képletben

R fenilgyök, amely legalább egy halogénatommal, acetamido-, dialkilamino-, alkilszulfonil-, dialkilaminoszulfonil- vagy szulfamido-csoporttal lehet helyettesítve:

40 tienilgyök, amely legalább egy halogénatommal vagy rövidszénláncú alkil-csoporttal lehet helyettesítve; vagy furilgyök, amely alkil-csoporttal lehet helyettesítve, és a felsorolt szubsztituensekben az alkil-részek 1–4 szénatomosak lehetnek

azzal jellemezve, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet, ahol R' jelentése rövidszénláncú alkil-csoport, egy R COX általános képletű halogéniddel, ahol R jelentése a fenti és X halogénatomot képvisel, Friedel, Crafts reakció szerint reagáltatunk, és a kapott (IV) általános képletű vegyületet, ahol R és R' jelentése a fenti, lúgosan hidrolizáljuk, vagy

55 b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R szulfamido- vagy dimetilszulfamido-csoporttal helyettesített fenilgyököt jelent, valamely (IV) általános képletű vegyületet, ahol R egy aminocsoporttal helyettesített fenilgyök és R' jelentése az előzőekben megadott, diazotálunk, majd a kapott arildiazóniumsót ecetsavban oldott kénsavanhidriddel kezeljük kupriklorid jelenlétében és az olyan kapott vegyületet, ahol R jelentése klórszulfonilfenilgyök, ammóniával vagy dimetilaminnal reagáltatjuk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R dimetilaminofenil-csoportot képvisel, valamely (IV) általános képletű vegyületet, ahol R amino-csoporttal

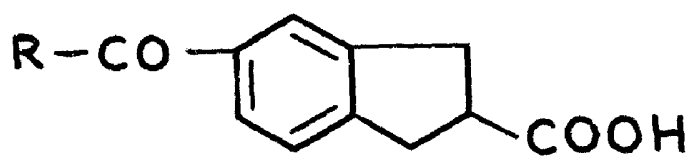
helyettesített fenilgyök és R' jelentése az előzőekben megadottakkal egyezik, formaldehiddel reagáltatunk hidrogén és valamely hidrogénező katalizátor jelenlétében, vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R legalább egy halogénatommal helyettesített csoport, valamely (IV) általános képletű vegyületet, ahol R egy monoszubsztituált fenil-, tienil- vagy furilgyök és R' jelentése a fentiekkel egyezik, ecetsavban oldott halogénnel reagáltatunk, és kívánt esetben valamely olyan, kapott

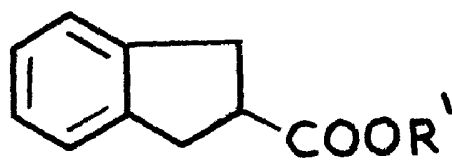
(I) általános képletű indánkarbonsav-származékot, ahol R tienil- vagy furilgyök, visszafolyatási hőmérsékleten, alkoholos közegben valamely halogénalkildialkilaminnal kondenzálunk, vagy kívánt esetben valamely, kapott (I) általános képletű indánkarbonsavat savkloriddá alakítjuk, és a kapott indánkarbonsav-kloridot, ahol R adott esetben két halogénatommal helyettesített fenilgyök vagy tienilgyök, +10 °C és +20 °C közötti hőmérsékleten valamely dialkilaminoalkilaminnal kondenzáljuk.

3 db rajz 19 képlettel

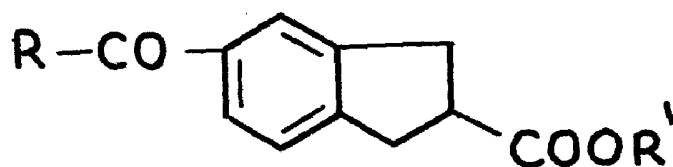
LIPHA.



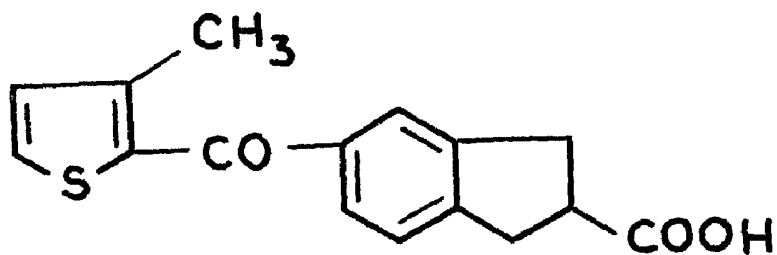
(I)



(II)

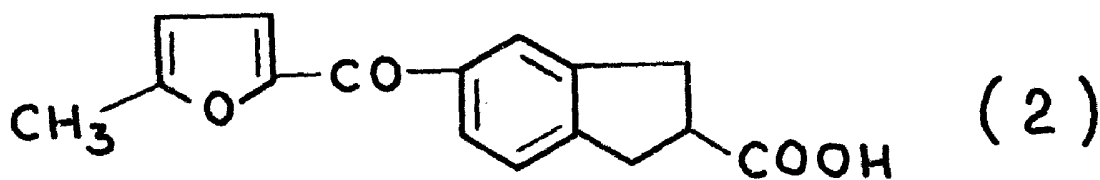


(IV)

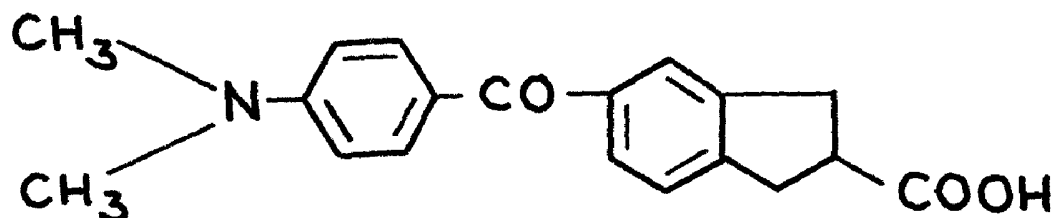


(1)

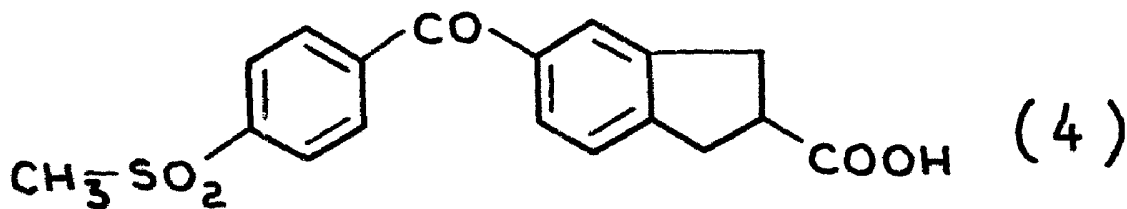
177226
Nemzetközi osztályozás
C 07 C 62/20
C 07 D 307/46; 333/22



(2)

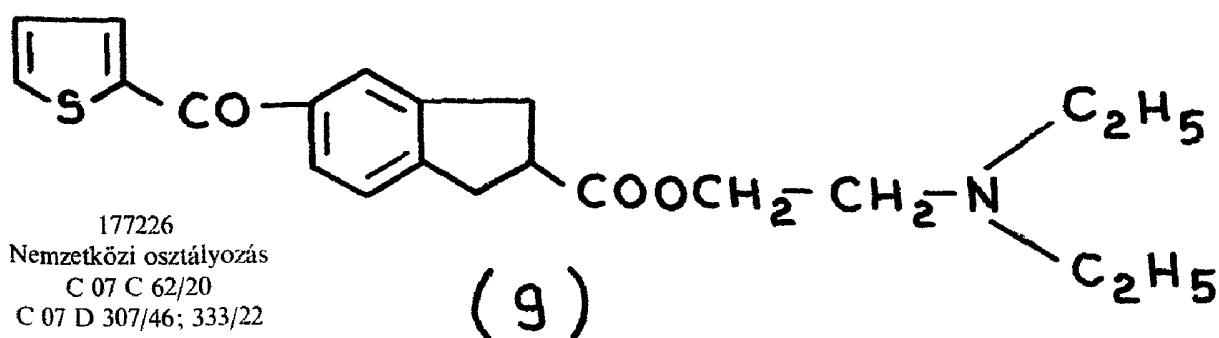
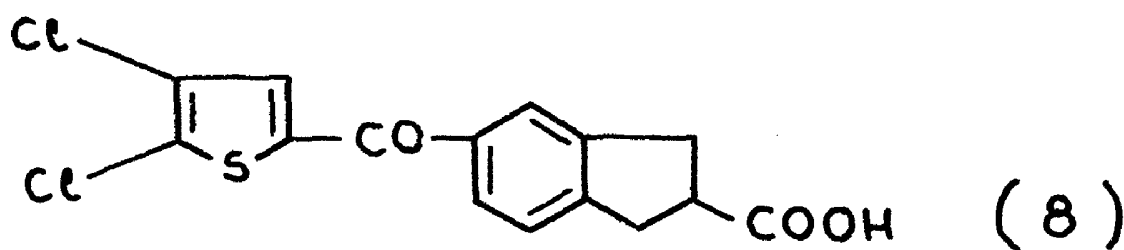
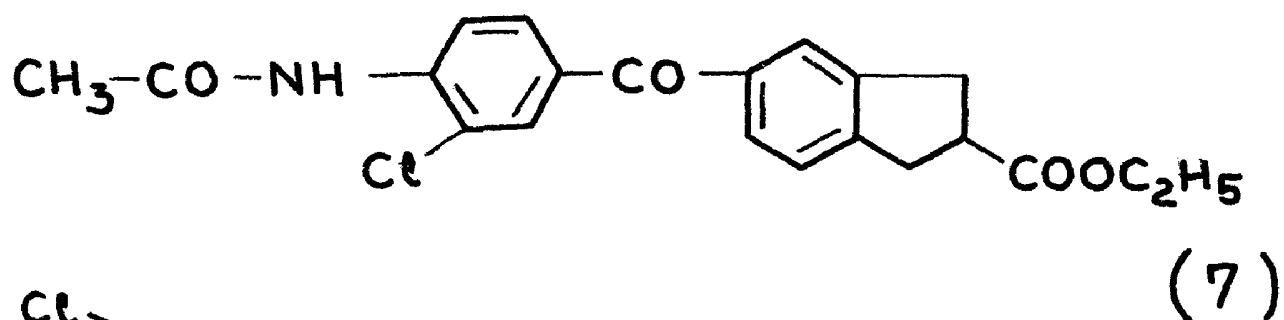
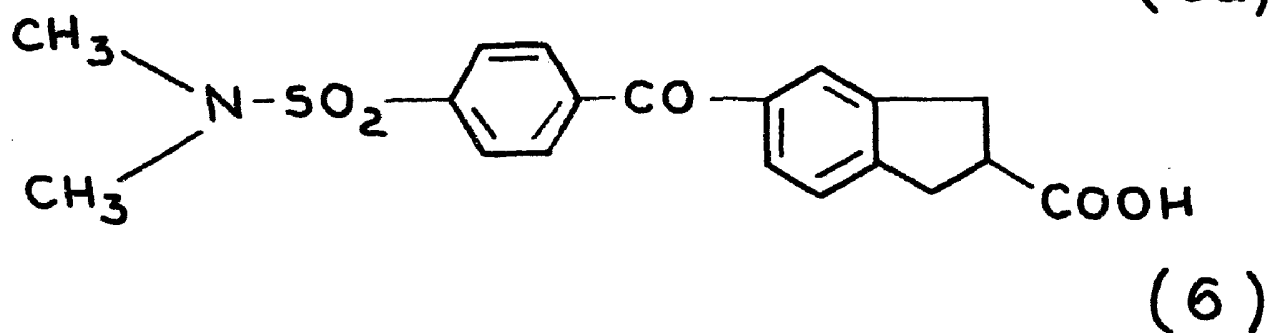
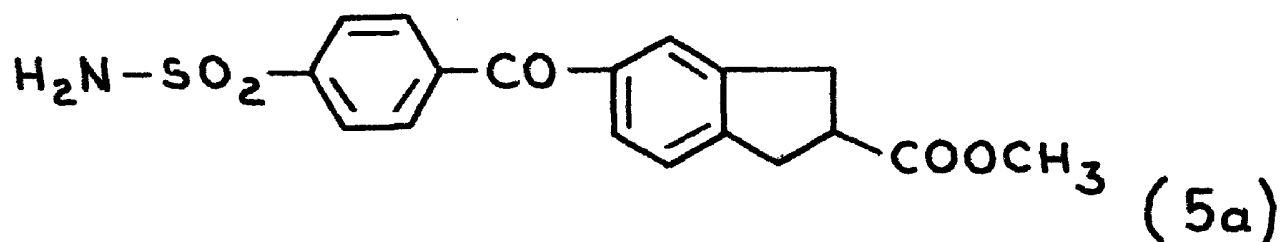
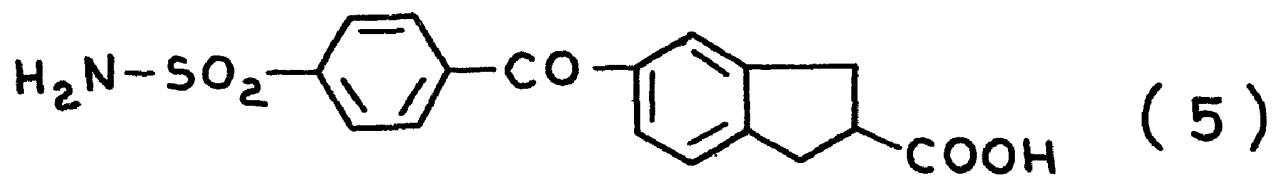


(3)



(4)

LIPHA



LIPHA.

