

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

210 300 B

(51) Int. Cl.⁶

C 07 C 233/11

- (21) A bejelentés száma: P 92 02856
(22) A bejelentés napja: 1991. 03. 15.
(30) Elsőbbségi adatok:
071 433/901990. 03. 20. JP
(67) A származtatást megalapozó bejelentés ügyszáma és napja:
01/91 1991. 03. 15.
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/JP 91/00350
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 91/14673

(40) A közzététel napja: 1992. 12. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 03. 28. SZKV 95/03

(72) Feltalálók:

Hamada, Yoshinori, Hyogo (JP)
Yamada, Isamu, Osaka (JP)
Uenaka, Masaaki, Osaka (JP)
Sakata, Teruo, Osaka (JP)

(73) Szabadalmas:

Shionogi and Co. Ltd., Osaka (JP)

(74) Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

Eljárás biciklusos amid-származékok előállítására

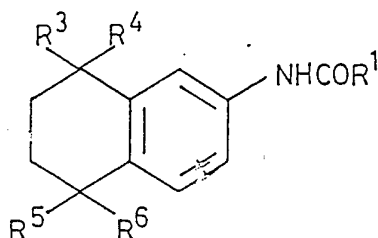
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a (III) általános képletű, új biciklusos amid-származékok előállítására. A képletben

R¹ 1–4 szénatomos alkilcsoportot,

R³, R⁴, R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

A vegyületek intermedierek benzoészav-származékok szintéziséhez.



(III)

A találmány tárgya eljárás a (III) általános képletű, új biciklusos amid-származékok előállítására. A képletben

R^1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoport.

A (III) általános képletű vegyületek intermedierek az (V) általános képletű benzoészav-származékok – R^1 , R^3 – R^6 a fenti jelentésűek, R^9 1–4 szénatomos alkilcsoport – új szintézisében (208.417 számú magyar szabadalmi leírás). Ezeket a vegyületeket és előállításukat a 61-76440 számú nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentés ismerteti. Biciklusos amid-származékokat ismertet a J. Med. Chem. 1988, 31, 2182–2192, a 0 170 105 számú európai és a 4 925 979 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. Ezek a vegyületek intermedierek retinoidok, flavon- és benzoészav-származékok szintézisében. Az (V) általános képletű vegyületek retinoid hatásúak.

A (III) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (I) általános képletű acil-anilint – R^1 a fenti jelentésű – egy (II) általános képletű 1,4-butil-dihalogeniddal – a képletben R^3 – R^7 a fent megadottak és X halogénatom – iners oldószerben, Friedel-Crafts katalizátor jelenlétében Friedel-Crafts reakciónak vetünk alá.

Az 1–4 szénatomos alkilcsoport metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy terc-butilcsoport lehet.

Az eljárásban alkalmazható Friedel-Crafts katalizátor például Lewis sav, így $AlCl_3$, $AlBr_3$, $ZnCl_4$, $ZnBr_2$, BF_3 és ezek éterrel képzett szolvátjai, $SnCl_4$, $SnBr_4$, $TiCl_4$ és $TiBr_4$, protonsavak, például kénsav, vízmentes hidrogén-fluorid, foszforsav, polifoszforsav, perklorosav, klór-szulfonsav, fluor-szulfonsav, szerves szulfonsavak, trifluor-ecetsav, klór-ecetsav és hasonló, továbbá kationcserélő gyanták, fémkationképző szerek, például $AgClO_4$, $AgBF_4$, $AgPO_4$, $AgSbF_6$, $AgPF_6$ és $AgAsF_6$. Különösen előnyösek a Lewis savak. Az alkalmazott katalizátor moláris mennyisége a kiindulási anyagként használt acil-anilin moláris mennyiségére 0,5–5-szörös, előnyösen 1–3-szoros, különösen előnyösen 1,5–2-szeres mennyiségű.

Az acil-anilint és a butil-dihalogenidet használhatjuk molegyenértéknyi mennyiségben, de előnyös, ha valamelyik vegyületet feleslegben alkalmazzuk. Például a butil-dihalogenidet 1 mól acil-anilinre vonatkoztatva 0,5–3 mól, előnyösen 1,5–2 mól mennyiségben használhatjuk.

Az oldószer például szén-diszulfid, éter, halogénezett szénhidrogén, nitro-alkán és hasonló lehet; előnyösen halogénezett szénhidrogén használata.

A reakció megvalósítható szobahőmérsékleten vagy hűtés vagy melegítés közben, -70 és $+50$ °C közötti hőmérsékleten. Előnyösen szobahőmérsékleten vagy hűtés mellett dolgozunk.

A reakcióidő a reakcióhőmérséklettől függően 0,5–20 óra lehet.

A találmány szerinti eljárással előállított (III) általános képletű vegyületet tereftálsav-monoészter-halogennel reagáltatva, és a kapott (IV) általános képletű vegyületről – R^8 metilcsoport – az észtercsoportot eltávolítva kapjuk az (V) általános képletű vegyületet. A reakcióban R_1 kilépő csoport.

A találmány szerinti eljárással előállított (III) általános képletű vegyület lehetővé teszi a gyógyászati határos (V) általános képletű vegyület könnyen hozzáférhető acil-anilinből kiinduló, ipari méretekben megvalósítható szintézisét.

A találmány szerinti eljárás bemutatására szolgálnak a következő példák, anélkül, hogy a találmány oltalmi körét korlátoznák.

1.1 példa

2,5-Diklór-2,5-dimetil-hexán

48 g (0,328 mól) 2,5-dimetil-2,5-hexándiolat 480 ml tömény sósavban szuszpendálunk, és a szuszpenziót 1 óráig át szobahőmérsékleten erélyesen keverjük. A kivált kristályokat kiszűrjük, és a kristályokat 120 ml metilén-dikloridban feloldjuk. Ezt az oldatot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk, így 49,3 g (82%) cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 65 – 66 °C.

NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ : 1,63 (12H, s, $CH_3 \times 4$) és 1,97 (4H, s, $CH_2 \times 2$).

1,2,3,4-Tetrahidro-1,1,4,4-tetrametil-6-acetamidonaftalin

20,28 g (0,15 mól) acetanilidot 170 ml metilén-dikloridban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 42 g (0,15 $\times$ 2,0 mól) alumínium-trikloridot, majd 48,07 g (0,15 $\times$ 1,75 mól) 2,5-diklór-2,5-dimetil-hexánt adunk -15 °C-on, és az elegyet ugyanezen a hőmérsékleten 2 óráig át keverjük. Ezután a reakciókeveréket 700 ml jeges vízbe öntjük. A metilén-dikloridos fázist elkülönítjük, a vizes fázist 100 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, és az így kapott metilén-dikloridos extraktumot az előbbi metilén-dikloridos fázissal egyesítjük. Az egyesített oldatot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk, így 61,4 g maradékot kapunk. Ehhez a maradékhoz 110 ml n-hexánt adunk, és az oldatot éjszakán át hűtőben állni hagyjuk. 29 g (78%) kristály válik ki, ezt etanol és víz keverékéből átkristályosítjuk, így 25 g (67%) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 116 – 118 °C.

NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ : 1,27 (12H, s, $CH_3 \times 4$), 1,68 (4H, s, $CH_2 \times 2$), 2,13 (3H, s, $COCH_3$), 7,15–7,45 (3H, m, aromás H) és 7,69 (1H, széles s, NH).

1.2–1.14 példa

Az 1.1 példában leírt reakciókat végezzük el különböző reakciókörülmények között. Az 1.2–1.14 példákban kapott eredményeket a 3. táblázat szemlélteti. A reakciókat az [A] reakcióvázlat szerint végezzük.

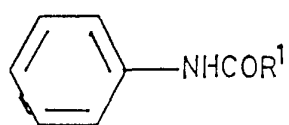
3. táblázat

Példa száma	I kiind. anyag (mmól)	II kiind. anyag (mmól)	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	Reakcióidő (óra)	Katal. (mmól) AlCl ₃	Termék (III) (%)	A visszakapott I. kiind. anyag (%)
1-2	1.0	1.0	CS ₂	3	1.0	2.0	70	25
1-3	1.0	0,5	CS ₂	3	1.0	2.0	73	8
1-4	1.0	1.0	C ₂ H ₄ Cl ₂	3	1.5	2.0	57	29
1-5	1.0	1.0	CH ₂ Cl ₂	-20	1.5	2.0	72	15
1-6	1.0	1.5	C ₂ H ₄ Cl ₂	-20	1.5	2.0	86	6
1-7	1.0	1.5	C ₂ H ₄ Cl ₂	-20	18.0	2.0	59	13
1-8	1.0	1.75	C ₂ H ₄ Cl ₂	-20	4.0	2.0	92	5
1-9	1.0	1.75	CH ₂ Cl ₂	-15	2.0	2.0	92	1
1-10	1.0	1.75	CH ₂ Cl ₂	-20	2.8	2.0	93	2
1-11	1.0	2.0	CH ₂ Cl ₂	-20	2.5	2.0	93	2
1-12	1.0	1.75	CH ₂ Cl ₂	-50	8.0	2.0	50	50
1-13	1.0	1.75	CH ₂ Cl ₂	-30	8.0	2.0	82	17
1-14	1.0	1.75	CHCl ₃	-20	3.0	2.0	81	18

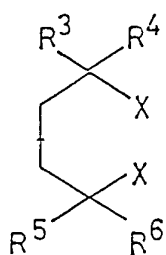
SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás (III) általános képletű biciklusos amid-szár-
mazékok előállítására – a képletben
R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,
R³, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül 1–4
szénatomos alkilcsoport –

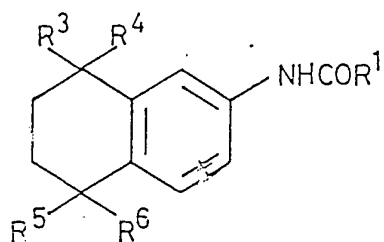
25 azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű acil-anilint – R¹ a fenti jelentésű – egy (II) általános képletű 1,4-butil-dihalogeniddel – a képletben R³–R⁷ a fent megadottak és X halogénatom – iners oldószerben, Friedel-Crafts katalizátor jelenlétében Friedel-Crafts reakciónak vetünk alá.



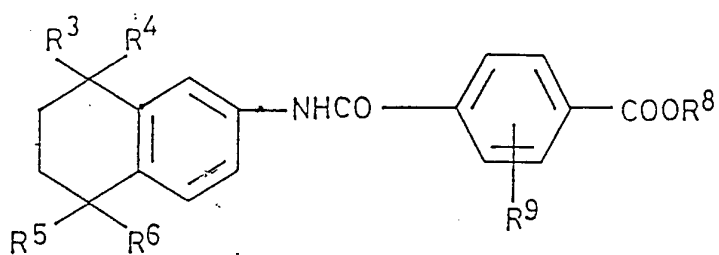
(I)



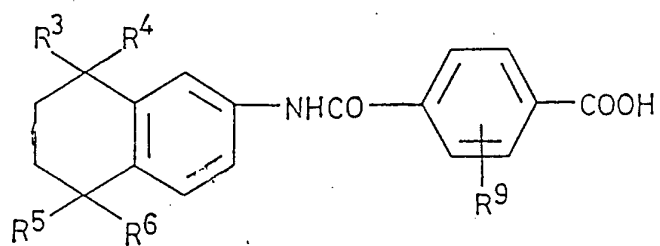
(II)



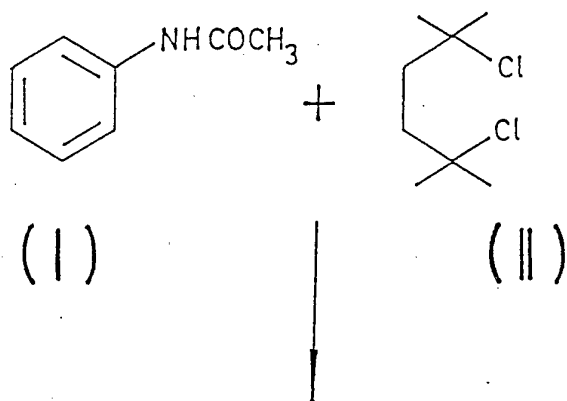
(III)



(IV)



(V)



[A]