

(19) HU
MAGYAR
NEMZETI KÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS B

(11)
186446

Bejelentés napja: (22) 1981.12.08. (21) (3694/81)

Elsőbbsége: (32) 1980.12.09.

(31) (80 394 23)

(33) Nagybritannia

Közzététel napja: (41) (42) 1983.12.28.

Megjelent: (45) 1987.11.04.

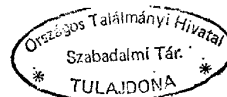
Nemzetközi osztályozás:

(51) NSZO₄

C 07 D 215/48

C 07 D 221/04

C 07 D 219/04



Feltalálók: (72)

Shepherd Robin Gerald, vegyész
Burnham, Buckinghamshire,
Nagy-Britannia

Szabadalmaz: (73)

John Wyeth and Brother Limited,
Taplow, Maidenhead, Berkshire,
Nagy-Britannia

(54) Új eljárás karbociklusos gyűrűvel kondenzált piridin-származékok előállítására

(57) Kivonat

A találmány tárgya új eljárás az (1) általános képletű piridin-származékok és savaddíciós sóik előállítására. Az (1) általános képletben

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, vagy

R^1 és R^2 vagy R^2 és R^3 együtt 3-5 szénatomos alkilcsoportot jelentenek,

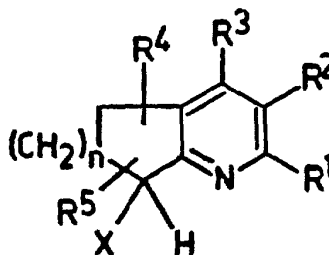
n értéke 1, 2 vagy 3 és

X ciano- vagy -CSNHR csoportot jelent, az utóbbi képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A kapott vegyületek fekély- és székrekció-ellenes hatással rendelkeznek. Előállításuk egy megfelelő piridin-származék nátrium-, kálium-, lítium- vagy magnézium-halogenidje és egy $R_a R_b NCN$ általános képletű vegyület - a képletben R_a és R_b azonos vagy különböző, és jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 4-8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy 7-12 szénatomos aralkilcsoport, vagy R_a és R_b együtt a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy heterociklusos gyűrűt alkot-, reagáltatásával, és a kapott vegyület poroton-forrással végrehajtott kezelésével történik. A kapott nitril kívánt esetben a

megfelelő tioamiddá alakítható. A nitrilek és tioamidok egyaránt savaddíciós sóik formájában is elkülöníthetők.



A találmány tárgya új eljárás fekély- és szekréció-ellenes piridin-származékok előállítására.

Az 1 432 378 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban a piridin kondenzált, karbociklusos gyűrűs származékai, például a 8-ciano-5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolinok és a megfelelő tioamidok szerepelnek, amelyek fekély- illetve szekréció-ellenes hatásúak vagy ilyen hatású anyagok előállításához használt közlitemékek.

Hasonló nitrilekkel illetve tioamidokkal foglalkozik és az 1 495 993 és az 1 458 148 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás. Rokonszerkezetű nitrilek kerülnek ismertetésre ezen kívül az 1 469 668, 1 463 669 és 1 471 371 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásokban, vagy a 602 648 számú svájci szabadalmi leírásban.

Ezek a szabadalmi leírások a bennük szereplő nitrilek és tioamidok előállítására különféle eljárásokat ismertetnek. Megállapítható azonban, hogy az ismertetett eljárások nem mindig szolgáltatják kielégítő kitermeléssel a kívánt végterméket. A 602 648 számú svájci szabadalmi leírásban ismertetett eljárás szerint például a nitrilek előállítása tetrahydrokinolinból négy lépésben történik. Ezzel szemben a találmány szerinti megoldással a tetrahydrokinolinból egyetlen lépésben állítható elő a 8-ciano-származék. Ennek megfelelően a találmány szerinti eljárással sokkal gazdaságosabban, magasabb hozammal állíthatók elő nitril-származékok, de a nitrilek tioamidszármazékká alakításának hozama is magasabb, mint a fenti ismert eljárásban. Találmányunk tehát olyan új eljárásra vonatkozik, amellyel a nitrilek és tioamidok az eddigieknél jobb hozammal és gazdaságosabban állíthatók elő.

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására.

Az (I) általános képletben

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 azonos vagy különböző, és jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, vagy

R^1 és R^2 vagy R^2 és R^3 együtt 3-5 szénatomos alkilcsoportot jelentenek

n értéke 1, 2 vagy 3 és

X ciano- vagy -CSNHR csoportot jelent, amelyben

R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket - a szubsztituensek a fenti jelentésűek - úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és n a fenti jelentésű, míg

M jelentése lítium-, nátrium-, káliumatom vagy egy $MgHal$ csoport, ahol

Hal klór-, bróm- vagy jódatomot jelent - egy $RaRbNCN$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletben Ra és Rb azonos vagy különböző, és jelentése 1-6 szénatomos

alkil-, 4-8 szénatomos cikloalkil- vagy 7-12 szénatomos aralkilcsoport, vagy Ra és Rb együtt a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy heterociklusos gyűrűt alkot - majd a kapott terméket (I) általános képletű nitrilek előállítása céljából - X = cianocsoport - egy proton-forrással kezeljük, és kívánt esetben egy kapott nitrilt tioamidálószerrel reagáltatunk, olyan (I) általános képletű tioamidok előállítása céljából, amelyek képletében X egy -CSNHR általános képletű csoportot jelent, ahol R hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot képvisel, és a kapott (I) általános képletű vegyületet adott esetben savaddíciós só formájában elkülönítjük.

A (II) általános képletű kiindulási anyagok előállítása történhet a korábban hivatkozott nagy-britanniai szabadalmi leírások bármelyikében ismertetett módon, vagy az 1 463 665 és 1 463 666 számú nagy-britanniai szabadalmi leírások szerinti eljárásokkal. Az M fémion bevitelének előnyös módja az 1 463 666 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban szerepel. Eszerint egy olyan (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében M hidrogénatomot jelent, egy MR^6 általános képletű fém-alkil-vegyülettel, ahol M nátrium-, kálium- vagy lítiumatomot jelent, és R^6 jelentése alkilcsoport (például n -butil-csoport), aralkil- vagy arilcsoport, például fenil- vagy metilcsoport (2, 4, 6-trimetil-fenil-csoport), vagy egy MA általános képletű fém-amiddel, ahol M nátrium-, kálium- vagy lítiumatomot jelent és A jelentése aminocsoport, előnyösen egy szekunder aminocsoportot reagáltatunk.

A fém-amidot *in situ* is előállíthatjuk, úgy, hogy egy fent definiált MR^6 általános képletű vegyületet egy $R^9R^{10}NH$ általános képletű aminnal reagáltatunk - ahol R^9 és R^{10} jelentése megegyezik Ra és Rb jelentésével, vagy R^9 hidrogénatomot jelent - előnyösen a fém-alkil-vegyületnek megfelelő mól-ekvivalens mennyiségben. Aminként előnyösen szekunder amin, például dialkilamin, így dietilamin, diizopropilamin, di(terc-butil)-amin, di(n -decil)-amin, ciklohexilamin, N -terc-amil- N -terc-butilamin, N -izopropil- N -ciklohexilamin, N -terc-butil- N -ciklohexilamin, N -terc-butil- α -metilbenzilamin vagy N -(1-etil-ciklohexil)-1, 1, 3, 3-tetrametil-butilamin vagy egy ciklusos amin, így például 2, 2, 6, 6-tetrametil-piperidint használunk. Előnyösen alkalmazhatók a gátolt aminok, azaz olyan aminok, amelyek képletében R^9 és R^{10} szekunder vagy terciér csoportokat vagy cikloalkilcsoportokat jelent, különösen, ha R^9 jelentése alkilcsoport.

Ha a (II) általános képletű kiindulási anyagok előállítása során olyan vegyületekből, amelyek képletében M hidrogénatomot jelent, R^1 vagy R^2 kicserélhető hidrogénatomot tartalmaz, azaz, ha R^1 vagy R^2 alkilcsoportot jelent, a kitermelést párhuzamosan fu-

tó mellékreakciók csökkenthetik. Ilyen esetekben olyan elegyet kapunk, amely tartalmazza a kívánt (II) általános képletű vegyületet és egy olyan vegyületet, amelynek képletében M jelentése hidrogénatom és az R^1 vagy R^3 helyettesítők egy fém-szubsztituenszt hordoznak. Az ezt követő reakció az R_aR_bNCN általános képletű vegyületekkel szennyezett termékhez vezet, amely szennyezésként az R^1 vagy R^3 helyettesítőkben cianocsoportot tartalmazó vegyületet tartalmaz. A kívánt (I) általános képletű termék és a szennyezés elegye szokásos módszerekkel, például kristályosítással, kromatográfiával, desztillációval választható szét komponenseire. Ha fennáll az egyidejű mellékreakciók esélye, elő lehet segíteni a (II) általános képletű vegyületek keletkezését a reakciókörülmények és/vagy reagensok alkalmas megválasztásával.

Például, ha R^3 alkilcsoportot jelent, azt találtuk, hogy a (II) általános képletű vegyület keletkezése elősegíthető, sőt, kizárólagossá tehető úgy, hogy az M helyén hidrogénatomot tartalmazó kiindulási anyagot a fém-alkil-vegyülethez képest kis feleslegben, vagy a fém-amidhoz képest legfeljebb 2, 5 mól-ekvivalens mennyiségben adjuk a reakcióelegyhez.

Ha a (II) általános képletű vegyületnek R^3 helyén alkilcsoportot tartalmaznak, az R_aR_bNCN vegyülettel végrehajtott reakció a nemkívánt izomer keletkezéséhez is vezethet. A nemkívánatos izomer mennyisége lényegesen csökkenthető úgy, hogy a (II) általános képletű vegyületet adjuk az R_aR_bNCN vegyület visszafolyatás közben forrált oldathoz, és nem fordítva. A kitermelés még magasabb, ha az R_aR_bNCN általános képletű vegyülettel végrehajtott reagáltatás során fém-amid (előnyösen mól-ekvivalens mennyiségben) van jelen. Ha a (II) általános képletű vegyület előállítása in situ történik, 2 mól-ekvivalens fém-amid felhasználásával, ez a reakció biztosítja az R_aR_bNCN általános képletű vegyülettel végrehajtható reakcióhoz szükséges fém-amid felesleget. Azt találtuk továbbá, hogy, ha a fém-amid egy térbelileg gátolt szekunder aminnak, például N-terc-butil-N-ciklohexil-aminnak felel meg, a reakció kedvez a kívánt izomer keletkezésének.

A találmány szerinti eljárást úgy hajtjuk végre, hogy egy (II) általános képletű vegyületet egy R_aR_bNCN általános képletű vegyülettel reagáltatunk, alkalmas oldószerben, például egy szénhidrogénben, így benzolban, toluolban vagy xilolban, vagy éterben, így dietil-éterben, tetrahidrofuranban vagy dioxánban. A hőmérséklet -70°C és az oldószer forráspontjának megfelelő érték között, így például -20°C és $+80^\circ\text{C}$ között lehet. Oldószeranyag is felhasználható, így például a (II) általános képletű vegyület in situ előállítása történhet olyan oldószerben, amely eltér az R_aR_bNCN általános képletű vegyülettel

történő reagáltatáshoz használt oldószerből (például hexán).

Eljárhatunk úgy, hogy egy R_aR_bNCN általános képletű vegyületet adunk a (II) általános képletű vegyület visszafolyatás mellett forrált oldathoz, vagy fordítva, de előnyösebb, ha a (II) általános képletű vegyületet adjuk az R_aR_bNCN általános képletű vegyület visszafolyatás közben forrált oldatába, ha R^3 a (II) általános képletű vegyületben rövidszénláncú alkilcsoportot jelent. Ugyancsak előnyös, ha a reakcióidő rövid, így legfeljebb 3 óra.

Az R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R_a , R_b vagy R csoportok bármelyike lehet 1-6 szénatomos alkilcsoport. Az alkilcsoportok lehetnek egyenes vagy elágazó szénláncúak, így például metil-, etil-, n- és izopropil-, n-, szek- és terc-butil-, pentil- vagy hexilcsoportok.

Ha az R_a vagy R_b csoportok bármelyike cikloalkilcsoportot jelent, ez előnyösen 4-6 szénatomot tartalmaz.

Az R_aR_bNCN általános képletű reagens előnyösen diizopropil-cián-amid, de lehet például dimetil-cián-amid, dietil-cián-amid, di(terc-butil)-cián-amid, diciklohexil-cián-amid, N-terc-butil-N-ciklohexil-cián-amid, 1-ciano-piperidin vagy 1-ciano-2, 2, 6, 6-tetrametil-piperidin is. Az R_a és R_b csoportokat előnyösen szekunder és terciér alkilcsoportok vagy cikloalkilcsoportok közül választjuk. A (II) általános képletű vegyületek és az R_aR_bNCN általános képletű vegyületek reakciójának termékét egy proton-forrással, így például vízzel, például vizes sav vagy más, vizes közeg formájában; vagy egy alkannollal; vagy ammónium-kloriddal kezeljük, amit adagolhatunk szilárd formában vagy oldat alakjában.

Az (I) általános képletű nitrilek használhatók fekély- illetve székreció-ellenes szerekként, vagy átalakíthatók a megfelelő tioamidokká, egy szulfurálószerrel, például kénhidrogénnel (adott esetben egy rövidszénláncú alkil-amin jelenlétében, RNH_2) vagy tioamiddal (R^7CSNH_2 , ahol R^7 alkilcsoportot jelent) végzett reagáltatással, oldószerben, így piridinben, rövidszénláncú alkanolban, dioxánban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfidban, szulfolánban. A reakció során egy bázis, így például trialkil-amin is jelen lehet. Egy másik megoldás szerint szulfurálószerként egy $(R^8)_2PSSH$ általános képletű ditiono-vegyületet használhatunk, ahol R^8 fenil vagy rövidszénláncú alkoxi csoportot jelent, egy hidrogén-halogenid jelenlétében. Egy X helyén $-CSNH_2$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű tioamidot egy rövidszénláncú alkil-aminnal végzett reagáltatással átalakíthatunk egy x helyén $-CSNHR$ csoportot tartalmazó tioamiddá. A reagáltatást végezhetjük inert oldószerben vagy anélkül. Alkalmas oldószerek például a klórozott szénhidrogének, így a diklór-metán, diklór-etán, kloroform, 65 szén-tetraklorid vagy szénhidrogének, így

benzol vagy toluol. Különösen előnyös ditiósav a dietil-ditió-foszfát és a difenil-foszfino-ditiósav.

A nitrilek vagy tioamidok szervetlen savak, például sósav, bróm-hidrogénsav, kén-sav vagy salétromsav; vagy szerves savak, így citromsav, fumársav, maleinsav vagy borostyánkősav; vagy szerves szulfonsavak, így alkil-szulfonsavak, például metán-szulfonsav vagy aril-szulfonsavak, így p-toluol-szulfonsav-segítségével átalakíthatók a megfelelő savaddíciós sókká.

A találmány szerint előállítható vegyületek előnyös csoportját alkotják a (III) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , és X a korábban megadott jelentésű.

Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek a (IV) általános képletű kiindulási anyagokból állíthatók elő, ahol M a korábban megadott jelentésű.

Találmányunk további részleteit a következő példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

8-Ciano-4-metil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolin

73,5 g (0,5 mól) 4-metil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolin 300 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát hozzáadjuk butil-lítium 1,6 mólos, hexánnal készült oldatához (344 ml, 0,55 mól), amelyet 0 °C-on tartunk. 10 perc elteltével a kapott vörös anionos oldatot hozzáadjuk 94,5 g (0,75 mól) diizopropil-cián-amid 300 ml tetrahidrofuránnal készült, visszafolyatás közben forralt oldatához. A reakcióelegyet lehűtjük, és jeges vízre öntjük (500 ml), 12 mólos vizes sósav-oldattal semlegesítjük, és a szerves oldószert csökentett nyomáson eltávolítjuk. A maradék pH-értékét 1 mólos vizes sósav-oldattal 1-re állítjuk be, majd kétszer 500 ml etil-acetáttal extraháljuk. A vizes fázis pH-értékét kálium-karbonáttal 10-re állítjuk be, majd háromszor 300 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat megszáritjuk, és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot feloldjuk metanolban, és éteres hidrogén-klorid feleslegével kezeljük. A kapott kristályokat kiszűrve a cím szerinti vegyület hidrokloridjához jutunk. Kitermelés: 73 g (70%).

Analízis eredmények a $C_{11}H_{12}N_2 \cdot HCl$ összegképlet alapján:
számított: C = 63,3%, H = 6,3%, N = 13,4%;
talált: C = 63,0%, H = 6,7%, N = 13,1%.

2. példa

8-Ciano-5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolin

5 6,5 ml (50 mmól) 5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolin 35 ml benzollal készült oldatát, melynek hőmérsékletét 10 °C alatt tartjuk, 31,25 ml (50 mmól) butil-lítium 1,6 mólos, hexánnal készült oldatával kezeljük. A kapott anionos oldatot forrásig melegítjük, majd 6,3 g (50 mmól) diizopropil-cián-amid 15 ml benzollal készült oldatával kezeljük. 15 perc múlva az elegyet lehűtjük, és 20 ml vízzel megbontjuk. A szerves fázist elkülönítjük, 15 szárítjuk és bepároljuk. A maradékot desztillálva 5,6 g (71%) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek forráspontja 135-140 °C/2 Hgmm, megfelel a feltételezett szerkezetnek. A megfelelő hidroklorid 20 olvadáspontja: 185 °C (lásd az 1 432 373. számú brit szabadalmi leírás 37. példáját).

3. példa

8-Ciano-5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolin

1,3 ml 5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolinból, 6 ml éterből és 6,25 ml, 1,6 mólos hexáns 30 butil-lítium-oldatból 10 mmól 8-lítio-5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolin oldatát állítjuk elő, majd 0 °C-on hozzáadjuk 3,9 g (30 mmól) diizopropil-cián-amid 6 ml éterrel készült oldatához.

A reakcióelegyet a 2. példában ismertetett módon feldolgozva 15 perc múlva a cím szerinti vegyületet kapjuk, 85%-os kitermeléssel.

4. példa

8-Ciano-3-metil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolin

45 Az 1. példa szerinti eljárást követve 3-metil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolint hexánban butil-lítiummal kezelünk, majd a reakcióelegyet diizopropil-cián-amid tetrahidrofuránnal készült, visszafolyatás mellett forralt oldatához adjuk. A reakcióelegyet vízzel kezeljük, és a cím szerinti vegyületet az 1. példa szerint eljárva hidroklorid formájában izoláljuk. Olvadáspont: 189 °C.

55

5. példa

Az 1. példa szerinti eljárást követve, de más kiindulási anyagok felhasználásával a 60 következő vegyületeket kapjuk:

Kiindulási anyag	R ₁ R ₂ NCN	Termék
a) 2-fenil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin	diizopropil-cián-amid	8-ciano-2-fenil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin, op: 100 °C
b) 2- <i>t</i> -butil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin	diizopropil-cián-amid	2- <i>terc</i> -butil-8-ciano-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin
c) 2-metil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin	diciklohexil-cián-amid	8-ciano-2-metil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin
d) szim-oktahidro-akridin	di(<i>terc</i> -butil)-cián-amid	4-ciano-szim-oktahidro-akridin, op: 88-90 °C
e) 3, 4-dimetil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin	diizopropil-cián-amid	8-ciano-3, 4-dimetil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin
f) 3, 4-dimetil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin	1-ciano-piperidin	8-ciano-3, 5-dimetil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin
g) 3, 6-dimetil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin	dietyl-cián-amid	8-ciano-3, 6-dimetil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin
h) 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-oktahidro-fenantridin	diizopropil-cián-amid 9, 10	4-ciano-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-oktahidro-fenantridin
i) 2, 3, 5, 6, 7, 8-hexahidro-1H-ciklopenta [b] kinolin	dimetil-cián-amid	5-ciano-2, 3, 5, 6, 7, 8-hexahidro-1H-ciklopenta [b] kinolin
j) 3-metil-ciklopenteno [b] piridin	N- <i>terc</i> -butil-N-diklohexil-cián-amid	7-ciano-3-metil-ciklopenteno [b] piridin

6. példa

3-Metil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin-8-tio-karboxamid

35

A) 8,8 g (50 mmól) 8-ciano-3-metil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin 50 ml diklór-metánnal és dietil-ditio-foszfáttal (8,4 ml, 50 mmól) készült elegyét visszafolyatás mellett sósavgázzal kezeljük. 2,5 óra múlva a reakció elegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, és 250 ml étert adunk hozzá. A kivált csapadékot kiszűrjük, éterrel mossuk és etanoltól átkristályosítjuk. 11,1 g (90%) cím szerinti vegyületet kapunk 45 hidroklorid formájában, melynek olvadáspontja 219 °C. A termék azonosnak mutatkozik a 1 432 378 számú brit szabadalmi leírás 18. példája szerinti autentikus mintával.

B) A fenti reakciót ismételtük, diklór-metán helyett diklór-etánt használva oldószerként. A reakció egy óra alatt teljessé válik, és a cím szerinti vegyület hidrokloridja keletkezik 95%-os kitermeléssel.

8. példa

A 6. példa A) lépése szerint eljárva az 5. példában felsorolt nitrilek a következő tioamidokká alakíthatók:

- 2-fenil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin-8-tio-karboxamid, op: 154 °C
- 2-*terc*-butil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin-8-tio-karboxamid, op: 126 °C
- 2-metil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin-8-tio-karboxamid, op: 98 °C
- szim-oktahidro-akridin-4-tio-karboxamid, op: 104-106 °C
- 3, 4-dimetil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin-8-tio-karboxamid, op: 163-165 °C
- 3, 5-dimetil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin-8-tio-karboxamid, hidrogén-klorid-só, op: 226 °C
- 3, 6-dimetil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin-8-tio-karboxamid, op: 149 °C
- 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-oktahidro-fenantridin-4-tio-karboxamid, op: 162 °C
- 2, 3, 5, 6, 7, 8-hexahidro-1H-ciklopenta

7. példa

4-Metil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin-8-tio-karboxamid

60

73 g (0,35 mól) 8-ciano-4-metil-5, 6, 7, 8-tetrahydro-kinolin, 60 ml (0,36 mól) dietil-difoszfát és 350 ml diklór-etán elegyét visszafolyatás közben 4 órán át sósavgázzal ke-

65

[b] kinolin-5-tio-karboxamid, hidrogén-klorid-só, op: 118 °C

- j) 3-metil-ciklopenteno [b] piridin-7-tio-karboxamid, op: 64-66 °C.

9. példa

5, 6, 7, 8-Tetrahidro-kinolin-8-tio-karboxamid

5,4 g (34 mmól) 8-ciano-5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolin 100 ml diklór-metánnal és 5,75 ml dietil-ditio-foszfáttal készült elegyét visszafolyatás mellett forralva hidrogénklorid-gázzal kezeljük. 8 óra múlva az elegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, és éterrel hígítjuk. A kivált csapadékot éterrel jól átmosuk, és metanol és éter elegyből átkristályosítjuk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját kapjuk 7,0 g-nyi mennyiségben (90%). A termék olvadáspontja 263 °C.

10. példa

8-Ciano-4-metil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolin

1,55 mól butil-lítium 25,5 ml (55 mmól) hexánnal készült oldatát 0-5 °C hőmérsékleten tartjuk, argonatmoszférában 4,65 g (30 mmól) N-terc-butil-ciklohexil-aminnal és 3,67 g (25 mmól) 4-metil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolin 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatával kezeljük. 0,5 órás 5 °C-on végzett reagáltatás után az elegyhez hozzáadjuk 3,5 g (28 mmól) diizopropil-cián-amid 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, és az elegyet további 0,5 órán át 0 °C-on keverjük. Az elegyet megbontjuk 50 ml vízzel, a vizes réteget 50 ml toluóllal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A terc-butil-ciklohexil-amin csökkentett nyomáson végzett eltávolítása után olajos anyag marad vissza, amely NMR-spektroszkópos vizsgálatok szerint 89%-ban a cím szerinti vegyületből és 11%-ban 4-ciano-metil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolinból áll. A tiszta cím szerinti vegyületet úgy különítjük el, hogy metanolban, az 1. példában ismertetett módon hidrokloriddá alakítjuk.

11. példa

7-Ciano-ciklopenteno [b] piridin

Lítium-diizopropil-amid oldatát [előállítás 1,55 mól butil-lítiumból, 64,5 ml (0,1 mól) hexánban, és 14 ml (0,1 mól) diizopropil-aminból 30 ml tetrahidrofuránban történik] 0 °C-on argonatmoszférában 5,96 g (50 mmól) ciklopenteno [b] piridin 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatával kezeljük 0,5 óra el-

teltével hozzáadjuk 7,0 g (55 mmól) diizopropil-cián-amid 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. További 0,5 óra múlva a reakcióelegyet megbontjuk vízzel, toluóllal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk és bepároljuk. A maradékot feloldjuk éter és izopropanol elegyében, és éteres hidrogén-klorid oldat feleslegével kezeljük. A kivált csapadékot kiszűrve a cím szerinti vegyület hidrokloridját kapjuk, 5,6 g-nyi mennyiségben. A termék szublimálás közben 170 °C-on olvad.

12. példa

4-Ciano-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahidro-akridin

Lítium-diizopropil-amid oldatát [előállítása 1,55 mól butil-lítium és 32,3 ml (50 mmól) hexán, valamint 3,5 ml (25 mmól) diizopropil-amin és 20 ml tetrahidrofurán felhasználásával történik] 0 °C-on tartjuk, és argonatmoszférában 4,68 g (25 mmól) oktahidro-akridin 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatával kezeljük. 0,5 óra múlva hozzáadjuk 4,6 g (28 mmól) N-terc-butil-N-ciklohexil-cián-amid 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, és az elegyet egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet vízzel megbontjuk, toluóllal extraháljuk, és a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot feloldjuk etil-acetátban, majd rövid szilikagél oszlopon engedjük át. 3,8 g cím szerinti vegyületet kapunk, melynek olvadáspontja 88-90 °C.

13. példa

1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-Oktahidro-6H-ciklohepta[b]-kinolin-4-tio-karboxamid

A) Az 1. példában leírtak szerint eljárva, 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-oktahidro-6H-ciklohepta[b]kinolint butil-lítiummal kezelünk hexánban, majd a reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alatt forralt, tetrahidrofurános diizopropil-ciánamid-oldathoz adjuk. A reakcióelegyet vízzel kezelve 4-ciano-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-oktahidro-6H-ciklohepta[b]-kinolint kapunk.

B) A fenti terméket szárítjuk és diklór-etán és dietil-ditio-foszfát elegyében felvesszük, majd az elegyet hidrogén-klorid gázzal kezeljük 4 órán át tartó visszafolyatás mellett. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és a terméket 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük, majd kloroformmal extraháljuk. A kloroformos extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk és szilikagélén kromatografáljuk. A kapott cím szerinti termék olvadáspontja hexánból végzett átkristályosítás után 112 °C.

14. példa
- 2, 4-Dimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolin-8-tio-karboxamid
- A) 13. példa A) lépésében leírtak szerint eljárva, a 2, 4-dimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolint 8-ciano-2, 4-dimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolinná alakítjuk, amelyet a 13. példa B) lépésében leírtak szerint a cím szerinti terméké alakítunk. A termék olvadáspontja hexánból végzett átkristályosítás után 84 °C.
15. példa
- 3, 7, 7-Trimetil-5, 6, 7, 8, -tetrahidrokinolin-8-tio-karboxamid
- 3, 7, 7-Trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolint az 1. példában leírtak szerint 8-ciano-3, 7, 7-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolinná alakítunk és az utóbbit a 6. példában leírtak szerint a cím szerinti vegyületté alakítjuk. A terméket hidrogén-klorid sója formájában választjuk el, olvadáspontja izopropanolból végzett átkristályosítás után 162 °C.
16. példa
- 3-Metil-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolin-8-(N-metil)-tio-karboxamid
- 0,1 mól 8-ciano-3-metil-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolin, 100 ml piridin és 75 ml, 33% metil-amin tartalmú etanol elegyét hidrogén-szulfiddal telítjük 0 °C-on, majd a reakcióelegyet bombacsőben 80 °C-on 48 órán keresztül melegítjük. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, majd a terméket szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként 2% metanolt tartalmazó kloroformot használunk. A terméket etil-acetátból átkristályosítjuk, olvadáspontja 160 °C.
17. példa
- 3-Metil-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolin-8-(N-n-butil)-tio-karboxamid
- A 16. példa szerint eljárva, a 3-metil-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolin-8-tio-karboxamidot n-butil-amin hidrogén-szulfiddal telített piridines oldatával kezeljük. A cím szerinti terméket hidrogén-klorid-sóvá alakítjuk, olvadáspontja 195 °C (bomlással).
18. példa
- 8-Ciano-3-metil-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolin
- 0,1 mól 3-metil-8-nátrium-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolin oldatát - melyet a 4 160 094 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint fenil-nátriumból állítottunk elő - 100 ml tetrahidrofuránnal kezeljük, majd az elegyhez visszafolyatós hűtő alatti forralás mellett 0,1 mól diizopropil-ciánamidot adunk 100 ml tetrahidrofuránban oldva. Az elegyet visszafolyatós hűtő alatt fél órán át forraljuk, majd az 1. példában leírtak szerint feldolgozzuk. A cím szerinti terméket hidrogén-klorid-sóvá alakítjuk, amelynek olvadáspontja propán-2-olból végzett átkristályosítás után 189 °C.
19. példa
- 8-Ciano-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolin
- 0,1 mól 8-kálium-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolin oldatát - amelyet 5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolin és 0,1 mól kálium-diizopropil-amid - 30 °C-on végzett reagáltatásával állítottunk elő - a 3. példában leírtak szerint 0,3 mól diizopropil-cián-amid oldatához adjuk. A szokásos feldolgozás után cím szerinti terméket kapunk, hidrogén-klorid-sójának olvadáspontja 185 °C.
20. példa
- 8-Ciano-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolin
- 13,3 g (0,1 mól) 5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolin, 44 ml 2,5 mólos (0,11 mól) éteres izopropil-magnézium-bromid és 100 ml toluol elegyét olajfürdőn melegítve az étert kidesztilláljuk. Az elegyet további 1 órán át 120 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Hozzáadunk 13,9 g (0,11 mól) diizopropil-cián-amidot, 200 ml toluolban oldva, majd fél óra elteltével az elegyet 100 ml vízzel hirtelen lehűtjük. Az elegyet etil-acetáttal hígítjuk, majd Celite szűrőn átszűrjük. A szűrlet szerves fázisát elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk.
- A maradékot desztillálva 5 g cím szerinti nyersterméket kapunk, forráspontja 120-130 °C 100 Pa nyomáson. A terméket etanol-éter elegyben hidrogén-klorid-sóvá alakítjuk, majd etanolból átkristályosítjuk. 3 g terméket kapunk, amelynek fizikai jellemzői megegyeznek a várt adatokkal.
21. példa
- 8-Ciano-3-metil-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolin
- A 2. példában leírtak szerint eljárva 3-metil-5, 6, 7, 8-tetrahidrokinolinból állítunk elő anionos oldatot és dibenzil-cián-amiddal

reagáltatjuk. A szokásos feldolgozás után cím szerinti terméket kapunk, forráspontja 145 °C 6,45 Pa nyomáson.

22. példa

8-Ciano-5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolin

1,3 ml (10 mmól) 5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolin 10 ml benzollal készült oldatát 10 °C alatti hőmérsékleten 6,25 ml 1,6 mólos (10 mmól) hexános butil-lítium-oldattal kezeljük. Fél óra elteltével 1,66 g (10 mmól) 1-ciano-2, 2, 6, 6-tetrametil-piperidin oldatát adjuk az elegyhez és szobahőmérsékleten 5 óráig át keverjük. A reakcióelegyet vízzel hirtelen lehűtjük és a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot ledesztillálva 55%-os hozammal cím szerinti terméket kapunk, forráspontja 135-140 °C 258 Pa nyomáson.

23. példa

4-Metil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolin-8-tio-karboxamid

0,1 mól 8-ciano-4-metil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-kinolin, 0,2 mól difenil-foszfino-ditosav és 200 ml propán-2-ol elegyét 24 óráig 40 °C-on tartjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot toluol és 2 n hidrogén-klorid-oldat között megosztjuk. A vizes fázist elválasztjuk, lúgosítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist szárítása és bepárlása után cím szerinti terméket kapunk, melyet metanolból átkristályosítunk és hidrogén-klorid-sóvá alakítunk. A hidrogén-klorid-só olvadáspontja etanol-éter elegyből végzett átkristályosítás után 213 °C.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, vagy R^1 és R^2 vagy R^2 vagy R^3 együtt 3-5 szénatomos alkilcsoportot jelentenek, n értéke 1, 2 vagy 3 és X ciano- vagy -CSNHR csoportot jelent, az utóbbi képletben R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport - és savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyület - R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 és n a tárgyi körben megadott jelentésű, és M jelentése lítium-, nátrium-, káliumatom vagy $MgHal$ csoport, ahol

Hal klór-, bróm- vagy jódatomot jelent - egy R_aR_bNCN általános képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletben R_a és R_b azonos vagy különböző, és jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 4-8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy 7-12 szénatomos aralkil-csoport, vagy R_a és R_b együtt a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy heterociklusos gyűrűt alkot-, és a kapott terméket proton-forrással kezeljük, majd kívánt esetben egy kapott, (I) általános képletű nitrilt, ahol X ciano-csoportot jelent, tioamidálószerrel - előnyösen hidrogén-szulfiddal vagy $(R^6)_2PSSH$ általános képletű ditió-vegyülettel, az utóbbi képletben R^6 jelentése fenil- vagy rövid-szénláncú alkoxics csoport - kezelünk, majd adott esetben egy fenti módon kapott, X helyén -CSNHR általános képletű csoportot tartalmazó tioamidot vagy kívánt esetben egy X helyén cianocsoportot tartalmazó nitrilt savaddíciós sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R_aR_bNCN általános képletű vegyületként diizopropil-cián-amidot vagy N -terc-butil- N -ciklohexil-cián-amidot használunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű és az R_aR_bNCN általános képletű vegyületek reagáltatását úgy végezzük, hogy a (II) általános képletű vegyületeket adjuk az R_aR_bNCN általános képletű vegyületek oldatához.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyületek és az R_aR_bNCN általános képletű vegyületek reagáltatását fém-amid jelenlétében végezzük.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy fém-amidként egy MA általános képletű vegyületet használunk, ahol M nátrium-, kálium- vagy lítiumatomot jelent, és A egy szekunder aminocsoportot képvisel, melynek képlete $-NR^9R^{10}$, ahol R^9 és R^{10} jelentése megegyezik R_a és R_b jelentésével.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R_aR_bNCN általános képletű vegyületként diizopropil-cián-amidot és szekunder aminként N -terc-butil- N -ciklohexil-amint használunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás R^1 vagy R^2 vagy R^3 helyén metilcsoportot, R^4 és R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyület - amelyben $n = 2$ - előállítására, azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű vegyületként egy (IV) általános képletű vegyületet használunk, ahol M nátrium-, kálium- vagy lítiumatomot jelent.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás X helyén -CSNH₂ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű nitrilt - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és n jelentése az 1. igénypontban megadott - egy $(R^6)_2PSSH$ általános

pontban megadott - egy $(R^*)_2PSSH$ általános képletű dithio-vegyülettel kezelünk - a képletben R^* fenil- vagy rövidszénláncú alkoxi-csoportot jelent -, hidrogén-halogenid jelen-

létében, és a kapott (I) általános képletű tioamidot, amelynek képletében X - $CSNH_2$ csoportot jelent, szabad bázis vagy savaddíciós só formájában izoláljuk.

I lap képletekkel

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

87.2507.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

