

Kivonat

Eljárás (amino-aril)-acetilén-származékok előállítására

A jelen találmány tárgyát (amino-aril)-acetilén-származékok előállítására szolgáló eljárás képezi, azzal jellemezve, hogy egy bázis jelenlétében egy N-(aril-metilidén)-amino-aril-halogenidet egy terminális acetilénnel reagáltatunk, egy palládium-katalizátorból és egy réz-sóból álló katalizátor-rendszert használva, hogy így egy újfajta [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származékot kapjunk, majd az [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származék hidrolízisével megkapjuk az (amino-aril)-acetilén-származékot. Egyfajta kivitelezési forma szerint a jelen találmány tárgyát (amino-fenil)-acetilén-származékok előállítására szolgáló eljárás képezi, azzal jellemezve, hogy egy bázis jelenlétében egy N-(benzilidén)-amino-fenil-halogenidet egy terminális acetilénnel reagáltatunk, a fent említett katalizátor-rendszert használva, hogy így egy újfajta [N-(benzilidén)-amino-fenil]-acetilén-származékot kapjunk, majd az [N-(benzilidén)-amino-fenil]-acetilén-származék hidrolízisével megkapjuk az (amino-fenil)-acetilén-származékot.

dr. Székely Éva

jellemezve

$$360 + 10 \text{ nazi} = 370 \text{ old.}$$

KÖZZÉTÉ

69.593/SZE

Eljárás (amino-aril)-acetilén-származékok előállítására

A találmány tárgya

A jelen találmány tárgyat általánosságban (amino-aril)-acetilén-származékok előállítására szolgáló eljárás képezi. A találmány tárgyat közelebbről (amino-aril)-acetilén-származékok előállítására szolgáló olyan eljárás képezi, amely amino-aril-halogenidekből és terminális acetilénekből indul ki, továbbá a találmány tárgyat képezik még olyan újfajta vegyületek is, amelyek ezen (amino-aril)-acetilén-származékok előállításában hasznosak. Az (amino-fenil)-acetilén-származékok a gyógyszerészetileg aktív vegyületek és az acetilénnel végződő polimerek értékes kiindulási anyagai. A nagyteljesítményű poliimid-gyanták előállítása során főleg a (3-amino-fenil)-acetilént használják lánczáró vegyületként.

A találmány háttere

Sabourin (Prepr. Div. Pet. Chem. Am. Chem. Soc., 24, 233-239) a 2-metil-4-(3-amino-fenil)-3-butin-2-ol [egy (amino-fenil)-acetilén-származék] és a (3-amino-fenil)-acetilén előállítását ismerteti, két illetve három lépésben, 3-bróm-nitrobenzoltól és 2-metil-3-butin-2-olból kiindulva. Az első lépésben trietil-amin oldószerben, bisz(trifenil-foszfin)-palládium-dikloridból, trifenil-foszfinból és réz-jodidból álló katalizátorrendszert használva a reflux hőmérsékleten 3-bróm-nitrobenzolt és 2-metil-3-butin-2-olt reagáltatnak egymással, és így 2-

-metil-4-(3-nitro-fenil)-3-butin-2-olt kapnak. A második lépés során ezt a (nitro-fenil)-acetilén-származékot izopropanolban, Ru/Al₂O₃ katalizátort használva hidrogénezik, hogy 2-metil-4-(3-amino-fenil)-3-butin-2-olt kapjanak. A fenti publikációban azt olvashatjuk, hogy a hidrogénezést a sztöchiometrikus pont elérésekor abba kell hagyni, mert egyébként redukálnódna a hármas kötés. A harmadik lépés során az (amino-fenil)-acetilén-származékot toluolban melegítik, nátrium-hidroxid csapadék jelenlétében, és desztillációval eltávolítják a melléktermékként keletkező acetont, így megkapják a (3-amino-fenil)-acetilént.

A fenti cikk ezenkívül egy olyan kísérletet is ismertet, ahol a 2-metil-3-butin-2-olt 3-bróm-nitro-benzol helyett 3-bróm-anilinnel próbálják reagáltatni, hogy közvetlenül megkapják a 2-metil-4-(3-amino-fenil)-3-butin-2-olt, de a 3-bróm-anilin egészen körülbelül 100°C-os hőmérsékletig nem reagált megfelelő sebességgel.

Az U.S. 4,128,588 és az U.S. 4,204,078 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások (mindkét esetben Selwitz és a fent említett Sabourin a feltaláló) szintén ismertetik a 2-metil-4-(3-nitro-fenil)-3-butin-2-ol előállítását 3-bróm-nitro-benzolból és 2-metil-3-butin-2-olból kiindulva. Az U.S. 4,139,561 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és a egy publikációban, mely a J. Org. Chem.-ben jelent meg [44, 1223-1236 (1979)] (a szerzők mindkét esetben Onopchenko és a fent említett Sabourin, illetve Selwitz) szintén olvashatjuk a 2-metil-4-(3-amino-fenil)-3-butin-2-ol előállítását a 2-metil-4-(3-nitro-fenil)-3-butin-2-ol hidrogénezése által, ruténium-katalizátort használva, és az ezt követő átalakítást, melynek során (3-amino-fenil)-acetilént kapnak. Mind a szabadalmi leírás, mind a cikk rávilágít arra a nehézségre, amit a

nitro-csoport szelektív hidrogénezése jelent az acetilén-csoport jelenlétében. Az ezt követő U.S. 4,215,226; U.S. 4,216,341 és U.S. 4,219,679 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások és egy, a J. Org. Chem.-ben megjelent cikk [44, 3671-3674 (1979)] (Onopchenko, Sabourin és Selwitz) szintén ismertetik a 2-metil-4-(3-amino-fenil)-3-butin-2-ol előállítását a 2-metil-4-(3-nitro-fenil)-3-butin-2-ol hidrogénezése által, de más hidrogénező-katalizátorok felhasználásával.

A Synlett című folyóirat [1115-1116. oldal (1995)] a 2-metil-4-(4-nitro-fenil)-3-butin-2-ol magas kitermelési arányú előállítását közli, 4-bróm-nitrobenzoltól és 2-metil-3-butin-2-oltól kiindulva, csontszénre felvitt palládiumból, trifenil-foszfintól és réz-jodidból álló katalizátor-rendszert használva, 1:1 1,2-dimetoxi-etán:víz oldószerben, 2,5 ekvivalens kálium-karbonát jelenlétében, 80°C-os hőmérsékleten. Az említett cikk ezenkívül a 2-metil-4-(3-amino-fenil)-3-butin-2-ol előállítását is leírja (az izolálást követően a kitermelés 78%-os), ugyanazt a rendszert ugyanolyan körülmények mellett használva, csak 4-bróm-nitro-benzol helyett 3-jód-anilintól indulnak ki. A cikk nem említi meg, hogy hasonló módon 3-bróm-anilint próbáltak volna reagáltatni.

A találmány célja

A jelen találmány célja, hogy az (amino-fenil)-acetilén-származékok előállítására gazdaságos és hatékony eljárást biztosítson. A jelen találmány további célja az, hogy az (amino-fenil)-acetilén-származékok előállítására egy olyan eljárást nyújtson, amely elkerüli azt az inherens problémát, amit a nitro-csoport szelektív hidrogénezése jelent egy acetilén-csoport jelenlétében. A jelen találmány célja ezen kívül az, hogy az

(amino-fenil)-acetilén-származékok előállítására egy olyan eljárást biztosítson, melynek során egy amino-fenil-halogenidből indulunk ki. A jelen találmány tárgyát a fenti célok valamelyike, vagy ezek közül akár több is képezi. Azok számára, akik jártasak a szakmában, és ezen leírás figyelmes olvasása következtében ismerik a háttér-hivatkozásokat, egyéb célok és előnyök is világossá válnak.

A találmány összefoglalása

A jelen találmány tárgyát a legtágabb értelemben (amino-aril)-acetilén-származékok előállítására szolgáló olyan eljárás képezi, melynek során egy N-(aril-metilidén)-amino-aril-halogenidet egy terminális acetilénnel reagáltatunk, egy bázis jelenlétében, egy palládium-katalizátorból és egy réz-sóból álló katalizátor-rendszer alkalmazásával, hogy egy újfajta [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származékot kapjunk. Az [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származékról hidrolízissel eltávolíthatjuk az N-(aril-metilidén)-csoportot és így egy (amino-aril)-acetilén-származékot kapunk. Így tehát a jelen találmány praktikus módszert biztosít egy (amino-fenil)-acetilén-származék előállítására, azáltal, hogy egy N-benzilidén-amino-fenil-halogenidet egy terminális acetilénnel reagáltatunk, egy bázis jelenlétében, egy palládium-katalizátorból és egy réz-sóból álló katalizátor-rendszer alkalmazásával, hogy egy újfajta (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származékot kapjunk, majd az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származék hidrolízisével megkapjuk az (amino-fenil)-acetilén-származékot. Az N-benzilidén-amino-fenil-halogenidek a szakemberek számára jól ismert módszerek alapján könnyen előállíthatók a megfelelő benzaldehid-származékból és a megfelelő amino-fenil-haloge-

nidből, jellegzetesen valamilyen sav-katalizátor jelenlétében. A jelen találmány bizonyos kivitelezési módjai szerint az N-benzilidén-amino-fenil-halogenidet a benzaldehid-származék és az amino-fenil-halogenid reakciója által kapjuk, egy sav-katalizátor alkalmazásával. A jelen találmány ezáltal amino-fenil-halogenidekből kiindulva egy olyan eljárást nyújt az (amino-fenil)-acetilén-származékok előállítására, melynek során elkerüljük azt a problémát, ami a (nitro-fenil)-acetilén-származékok (amino-fenil)-acetilén-származékokká történő szelektív hidrogénezése során jelentkezik.

Azokban a kísérletekben, ahol a benzaldehiddből az amino-fenil-halogenidhez képest szubsztöhiometrikus mennyiséget használtunk, ott meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy mind a szabadon maradt amino-fenil-halogenid, mind a keletkezett N-benzilidén-amino-fenil-halogenid részt vesz a további reakcióban, és így egy (amino-fenil)-acetilén-származékból és egy (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származékból álló elegy keletkezik. Úgy tűnik, hogy a benzilidén-csoport szubsztöhiometrikus mennyisége katalizálja az amino-fenil-halogenid (amino-fenil)-acetilén-származékká történő átalakulását. Ezt úgy magyarázhatjuk, hogy a reakció során a benzilidén-csoport a kezdeti termékről, az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származékról, áthelyeződik az el nem reagált, szabad amino-fenil-halogenidre, és azt a reaktívabb N-benzilidén-amino-fenil-halogeniddé alakítja át; ehhez a magyarázathoz azonban nem ragaszkodunk.

A jelen találmány tárgyát egy előnyös kivitelezési mód szerint egy (3-amino-fenil)-acetilén-karbinolnak egy 3-amino-fenil-halogenidből történő előállítására szolgáló eljárás képezi, mely abból áll, hogy a 3-amino-fenil-halogenid N-benzilidén-

származékát egy amin-bázis jelenlétében, továbbá egy palládium-katalizátorból, egy foszfor-ligandumból és egy réz-halogenidből álló katalizátor-rendszert használva egy alfa-hidroxi terminális acetilénnel reagáltatunk, majd az így keletkező újfajta (N-benzilidén-3-amino-fenil)-acetilén-karbinol hidrolízisével egy (3-amino-fenil)-acetilén-karbinolt kapunk. Opcionálisan a reakció során a 3-amino-fenil-halogenid és az N-benzilidén-3-amino-fenil-halogenid keverékét alkalmazzuk, hogy egy (3-amino-fenil)-acetilén-karbinolból és a neki megfelelő (N-benzilidén-3-amino-fenil)-acetilén-karbinolból álló keveréket kapjunk. A (3-amino-fenil)-acetilén-karbinolok a szakmában ismert módszerek alapján (3-amino-fenil)-acetilénné alakíthatók át. Így tehát a találmány hatékony módszert biztosít a (3-amino-fenil)-acetilénnek egy 3-amino-fenil-halogenidből történő előállítására.

A találmány részletes leírása

Az (amino-aril)-acetilén-származékok jelen találmány szerinti előállítására alkalmas kiindulási anyagok és intermedierek az amino-aril-halogenidek általában, az arilkarbox-aldehidek általában, a terminális acetilének általában, az N-(aril-metilidén)-amino-aril-halogenidek általában és az [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származékok általában. Az N-(aril-metilidén)-amino-aril-halogenidek és az [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származékok a szén-nitrogén kettős kötés körül cisz- vagy transz-izomerek, illetve ezek keverékei lehetnek.

Az amino-aril-halogenidek, az N-(aril-metilidén)-amino-aril-halogenidek, az [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származékok és az (amino-aril)-acetilén-származékok esetén

olyan amino-aril-csoport alkalmas, amelynek aril-gyűrűs rendszere vagy egy karbociklusos aromás gyűrűrendszer, amely csak szénatomokból áll, vagy amelynek aril-gyűrűs rendszere egy heterociklusos aromás gyűrűrendszer, amely egy vagy több heteroatomot is tartalmaz. Az amino-aril-csoportok jellegzetes karbociklusos aromás gyűrűrendszere 6-14 szénatomból áll. Előnyös karbociklusos aromás gyűrűrendszer a fenil-csoport, továbbá ide tartoznak még a szubsztituált fenil-csoportok is. Az amino-aril-csoportok alkalmas heterociklusos aromás gyűrűrendszerei 5-13 atommal rendelkeznek, melyek szénatomokból, továbbá egy vagy több heteroatomból állnak. Előnyös heteroatomok az oxigénatom, a kénatom és a nitrogénatom. A jellegzetes heterociklusos aromás gyűrűrendszer egy aromás gyűrűben 5 vagy 6 atomot tartalmaz, melyek közül egy vagy több atom heteroatom (oxigén, kén, nitrogén), ezen jellegzetes heterociklusos aromás gyűrűrendszerek közé tartoznak még a heteroaromás gyűrű benzol-fúzionált származékai és szubsztituált származékai is. Az amino-aril-csoport előnyös heterociklusos aromás gyűrűrendszerei közé például az alábbiak tartoznak: piridil-, furil-, tiofenil- és pirrolil-csoport, ezek benzol-fúzionált származékai: kinolil-, izokinolil-, benzfuril-, benztiofenil-, indolil- és izoindolil-csoport, továbbá ezek szubsztituált származékai.

Az arilkarbox-aldehidek, az N-(aril-metilidén)-amino-aril-halogenidek és az [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származékok aril-metilidén-csoportjának arilcsoportja olyan arilcsoport lehet, melynek aromás gyűrűrendszere olyan, mint amelyet fentebb az amino-aril-csoport esetén ismertettünk. (Egy arilkarbox-aldehid egy aril-metilidén-oxidot jelent. A benzaldehydet például a következőképpen is elnevezhetjük: benzilidén-

oxid, fenilkarbox-aldehid vagy fenil-metilidén-oxid.) Az aril-metilidén-csoport aromás gyűrűrendszere lehet ugyanaz, mint az amino-aril-csoport aromás gyűrűrendszere, de lehet attól különböző is.

Az (amino-fenil)-acetilén-származékok N-benzilidén-amino-fenil-halogenideken keresztüli előállítására alkalmas kiindulási anyagok és intermedierek az amino-fenil-halogenidek általában, a benzaldehid-származékok általában, a terminális acetilének általában, az N-benzilidén-amino-fenil-halogenidek általában és az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származékok általában. Az alkalmas amino-fenil-halogenidek, benzaldehid-származékok, terminális acetilének, N-benzilidén-amino-fenil-halogenidek és (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származékok közé az (I), (II), (III), (IV), illetve (V) általános képletű vegyületek tartoznak. Az (amino-fenil)-acetilén-származékok, melyeket ezekből az alkalmas kiindulási anyagokból és intermedierekből állítunk elő, a (VI) általános képlettel írhatók le.

Az X az (I), illetve (IV) általános képletekben egy halogén-szubsztituens jelöl, mely az alábbiak közül kerülhet ki: klór-, bróm- vagy jódatom; előnyösen: bróm- vagy jódatom; legelőnyösebben: brómatom.

Az Y az (I), (IV), (V) és (VI) általános képletekben olyan szubsztituenseket jelöl, amelyek nem befolyásolják a találmány szerinti kémiai reakciókat. Az ilyenfajta szubsztituensek ismertek a szakmában jártasak számára, és rutin kísérletekkel meghatározhatók. Az alkalmas szubsztituensek közé például az alábbiak tartoznak: fluor- vagy klóratom (feltéve, hogy az X jelentése bróm- vagy jódatom), alkil- (előnyösen 1-12 szénatomos), alkenil- (előnyösen 1-12 szénatomos), alkinil- (előnyösen 1-12 szénatomos), alkoxi- (előnyösen 1-12 szénatomos), acil-oxi-

(előnyösen 1-12 szénatomos), aril-, aril-oxi-, heteroaril-, OH-, NO₂-, CN-, COOH-, SO₂R-, SOR-, NH₂-, NH-alkil- (előnyösen 1-12 szénatomos), N-dialkil- (előnyösen 1-12 szénatomos), metil-trihalogenid-, NHCO-alkil- (előnyösen 1-8 szénatomos), CONH-alkil- (előnyösen 1-4 szénatomos), CON-dialkil- (előnyösen 1-4 szénatomos), COO-alkil- (előnyösen 1-12 szénatomos), CONH₂-, CO-alkil- (előnyösen 1-12 szénatomos), NHCOH-, NHCOO-alkil- (előnyösen 1-8 szénatomos), CO-aril-, COO-aril-, CHCHCO₂-alkil- (előnyösen 1-12 szénatomos), CHCHCO₂H-, PO-diaril- és PO-dialkil-csoport (előnyösen 1-8 szénatomos).

Az n index jelentése az (I), (II), (IV), (V) és (VI) általános képletekben egy 0 és 4 közötti egész szám, értéke előnyösen 0 vagy 1, a legelőnyösebben 0. Ha n értéke 0, akkor a képlet szerinti vegyület nem tartalmaz Y-szubsztituenszt. Ha pedig az n értéke nagyobb, mint 1, akkor az Y-szubsztituensek ugyanolyanok vagy különbözőek lehetnek, és egymástól függetlenül választjuk meg őket.

A Z jelentése a (II), (IV) és (V) általános képletekben az, amit fentebb az Y-ra definiáltunk. Az m index jelentése egy 0 és 5 közötti egész szám, értéke előnyösen 0 vagy 1, a legelőnyösebben 0. Ha m értéke 0, akkor a képlet szerinti vegyület nem tartalmaz Z-szubsztituenszt. Ha pedig az m értéke nagyobb, mint 1, akkor az Z-szubsztituensek ugyanolyanok vagy különbözőek lehetnek, és egymástól függetlenül választjuk meg őket.

Az N-benzilidén-amino-fenil-halogenidek és az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származékok a szén-nitrogén kettős kötés körül transz- (amint a (IV), illetve (V) általános képleteken látható) vagy cisz-izomerek, illetve ezek keverékei lehetnek.

Az R jelentése a (III), (V) és (VI) általános képletekben hidrogénatom, vagy olyan szubsztituens, amely nem befolyásolja a találmány szerinti kémiai reakciókat. Az ilyenfajta szubsztituensek ismertek a szakmában jártasak számára, és rutin kísérletekkel meghatározhatók. Az alkalmas szubsztituensek közé például az alábbiak tartoznak: alkil- (előnyösen 1-12 szénatomos), alkenil- (előnyösen 1-12 szénatomos), alkinil- (előnyösen 1-12 szénatomos), alkoxi- (előnyösen 1-12 szénatomos), acil-oxi- (előnyösen 1-12 szénatomos), aril-, aril-oxi-, heteroaril-, NH-alkil- (előnyösen 1-12 szénatomos), N-dialkil- (előnyösen 1-12 szénatomos), metil-trihalogenid-, NHCO-alkil- (előnyösen 1-8 szénatomos), CONH-alkil- (előnyösen 1-4 szénatomos), CON-dialkil- (előnyösen 1-4 szénatomos), COO-alkil- (előnyösen 1-12 szénatomos), CONH₂-, CO-alkil- (előnyösen 1-12 szénatomos), NHCOH-, NHCOO-alkil- (előnyösen 1-8 szénatomos), CO-aril-, COO-aril-, CHCHCO₂-alkil- (előnyösen 1-12 szénatomos) és hidroxil-alkil-csoport (előnyösen 1-12 szénatomos).

Egy előnyös kivitelezési mód szerint az N-benzilidén-amino-fenil-halogenidet (opcionálisan amino-fenil-halogeniddel keverve) egy alfa-hidroxil terminális acetilénnel reagáltatjuk, hogy egy (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-karbinolt, végül pedig egy (amino-fenil)-acetilén-karbinolt kapjunk. Az R az alfa-hidroxil terminális acetilén, az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-karbinol és az (amino-fenil)-acetilén-karbinol esetén egy -C(OH)R'R'' képlettel leírható alfa-hidroxil-alkil-csoportot jelent, amint az a (VII), (VIII) és (IX) általános képleteken látható.

Az Y, az n, a Z és az m jelentése a (VIII) és a (IX) általános képletekben megfelel a fent definiáltaknak.

Az R' és az R'' a (VII), (VIII) és (IX) általános képletekben ugyanolyan vagy különböző szubsztituenseket jelölhet, és a jelentésük ugyanaz, mint amit fentebb az R-re definiáltunk. Az R' és az R'' jelentése előnyösen: i) vagy egymástól függetlenül: hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport (1-4 szénatomos), fenil- illetve szubsztituált fenilcsoport; ii) vagy az R' és az R'' a hidroxici csoportot tartalmazó szénatommal együtt egy telített cikloalkil-csoportot alkot, előnyösen egy ciklohexil- vagy egy ciklopentil-csoportot.

Az alfa-hidroxi terminális acetilének előállítása jól ismert a szakemberek számára. Például az acetilén és az aceton reakciója által 2-metil-3-butin-2-olt kapunk (acetilén-dimetil-karbinolnak is nevezik), mely egy előnyös alfa-hidroxi terminális acetilén a jelen találmány szerinti eljárás számára. Az egyéb alkalmas alfa-hidroxi terminális acetilének közé az alábbiak tartoznak: 3-metil-1-pentin-3-ol, 3-etil-1-pentin-3-ol, 2-fenil-3-butin-2-ol, 1-etinil-ciklohexanol és 1-etinil-ciklopentanol.

Az eljárás alábbi, részletes leírása során az amino-fenil-halogenidekkel, a benzaldehid-származékokkal, az N-benzilidén-amino-fenil-halogenidekkel, az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származékokkal és az (amino-fenil)-acetilén-származékokkal (a fenti vegyületek egy előnyös kivitelezési formában szerepelnek) azokat az eljárásokat szeretnénk illusztrálni, amelyekben az alábbiak szerepelnek: amino-aril-halogenidek általában, arilkarbox-aldehidek általában, N-(aril-metilidén)-amino-aril-halogenidek általában, [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származékok általában és (amino-aril)-acetilén-származékok általában.

Az N-benzilidén-amino-fenil-halogenidek a szakmában ismert módszerek alapján állíthatók elő, mely módszerek az imi-

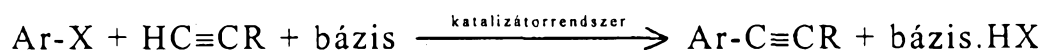
nek anilin- és benzaldehyd-származékokból történő előállítására vonatkoznak, és melyek során jellegzetesen valamilyen sav-katalizátort alkalmaznak. Az N-benzilidén-amino-fenil-halogenideket vagy előre elkészítve rakhatjuk a reakcióelegybe, vagy azokat a reakcióelegyben egy benzaldehyd-származékból és egy amino-fenil-halogenidből állíthatjuk elő, egy sav-katalizátort alkalmazva. A sav-katalizátor fajtája és mennyisége nem igazán lényeges, feltéve hogy hatékony az N-benzilidén-amino-fenil-halogenidek előállítása szempontjából, és nem befolyásolja az (amino-fenil)-acetilén-származékok előállítására szolgáló folyamatot; a fentieket rutin kísérletekkel ellenőrizhetjük. A kereskedelmi forgalomban kapható benzaldehyd-származékokban szennyeződés formájában gyakran előfordul a neki megfelelő benzoészav-származék, és sok esetben ez a benzoészav-származék önmagában elegendő mint sav, arra hogy az N-benzilidén-amino-fenil-halogenidek képződését katalizálja. Egyéb karbonsavak (mint például az ecetsav) is hatékony sav-katalizátorok. A hidrogén-halogenidek és az aminok hidrogén-halogenid sói is alkalmasak. Szilárd savakat, mint például sav-gyantákat, is felhasználhatunk.

Abban az esetben, hogyha az N-benzilidén-amino-fenil-halogenidet a reakcióelegyben állítjuk elő, akkor a benzaldehyd-származék és az amino-fenil-halogenid molaránya általában 0,01:1 és 1,1:1 között van, előnyösen 0,1:1 és 1,0:1 között. Ha 1,0:1 vagy nagyobb molarányt használunk, akkor lényegében az amino-fenil-halogenid teljes mennyisége N-benzilidén-amino-fenil-halogeniddé alakul át. Ha kisebb molarányt használunk, mint 1,0:1, akkor egy N-benzilidén-amino-fenil-halogenidből és szabad amino-fenil-halogenidből álló keveréket kapunk. N-benzilidén-amino-fenil-halogenidből és szabad amino-fenil-haloge-

nidből álló keveréket úgy is kaphatunk, ha a reakcióelegybe előre elkészített N-benzilidén-amino-fenil-halogenidet rakunk. Az N-benzilidén-amino-fenil-halogenid és a szabad amino-fenil-halogenid molaránya az ilyen keverékekben, akár előre elkészített N-benzilidén-amino-fenil-halogenideket, akár benzaldehid-származékot használunk, általában 0,01:1 és 0,99:1 között van, előnyösen 0,1:1 és 0,9:1 között. Az „amino-fenil-halogenid reaktáns” kifejezés az N-benzilidén-amino-fenil-halogenid és a szabad amino-fenil-halogenid (ha egyáltalán jelen van) keverékét jelenti.

Az amino-fenil-halogenid reaktáns és a terminális acetilén aránya nem igazán lényeges. A kettő közül bármelyik lehet a limitáló reaktáns, és az, hogy melyiket választjuk annak, az egyéb megfontolásoktól függ, mint például attól, hogy melyik reaktáns a drágább, vagy attól, hogy melyiket lehet a terméktől elfogadható mértékben könnyebben elválasztani. Az amino-fenil-halogenid reaktáns és a terminális acetilén molaránya általában 0,5:1 és 2:1 között van. A tipikusan előforduló kivitelezési módok esetén ez az arány 1:1 és 1,5:1 között van.

Az amino-fenil-halogenid reaktáns és a terminális acetilén reakciója egy bázis jelenlétében játszódik le, az alábbi általános reakcióegyenlet szerint:



ahol az Ar az amino-fenil-halogenid reaktáns amino-fenil-csoportját jelöli, az X és az R jelentése megfelel a fent definiáltaknak. Nem igazán lényeges, hogy milyen bázist használunk, feltéve, hogy az hatékonyan vesz részt a reakcióban, és nem zavarja a reakciót, ami rutin kísérletekkel megállapítható.

Az alkalmas bázisok közé az amin-bázisok, a karboxilátok, a karbonátok és a bikarbonátok tartoznak. A szekunder és a terci-
er amin-bázisok az előnyösek. Különösen előnyösek az $\text{NR}^a\text{R}^b\text{R}^c$
általános képletű dialkil- és a trialkil-aminok, ahol az R^a , R^b és
 R^c jelentése vagy egymástól függetlenül hidrogénatom, illetve
1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy valamelyik kettő az R^a , R^b és
 R^c közül a nitrogén atommal együtt egy heterociklusos amint
alkot; mindkét esetben az a kikötés, hogy az R^a , R^b és R^c közül
legfeljebb csak az egyik legyen hidrogénatom. Ezen előnyös
amin-bázisok közé például a következők tartoznak: dimetil-
amin, trimetil-amin, dietil-amin, trietil-amin, dibutil-amin,
tributil-amin és N-metil-piperidin. A trialkil-aminok a legelő-
nyösebbek. Azok a rokon amin-bázisok, amelyek a fenti általá-
nos képletnek nem felelnek meg teljes mértékben, mint például
az N-metil-morfolin, az N,N-dimetil-anilin és az N,N-dimetil-
amino-piridin, szintén alkalmasak. Egy oldható bázis (pl. egy
amin-bázis) és egy oldhatatlan bázis (pl. egy karbonát-só) kom-
binációja szintén alkalmazható.

A bázis és a limitáló reaktáns -legyen az akár az amino-
fenil-halogenid, akár a terminális acetilén- molaránya általában
legalább 1,0:1. Megfelelő, hogyha a bázis aránya magasabb a
reaktánshoz képest. Az előnyös amin-bázisokat oldószerként is
használhatjuk.

Az alkalmas palládium-katalizátorok közé azok tartoznak,
amelyek palládium-vegyületekből és -sókból állnak, leginkább
palládium(0)- és palládium(II)-vegyületekből, illetve -sókból. A
katalizátor előnyösen ligandumokat is tartalmaz. Az alkalmas
ligandumok közé azok az egy- és kétfogú ligandumok tartoznak,
amelyek nitrogén- vagy foszforatommal koordinálódnak a köz-
ponti atomhoz. Az előnyös ligandumok közé az alábbiak tartoz-

nak: a triorgano-foszfínok, a triorgano-foszfítok és az aromás nitrogén-heterociklusos ligandumok. Az előnyös ligandumok közé tartoznak például a triaril-foszfínok (pl. trifenil-foszfín), a kétfogú bisz(diaril-foszfino) vegyületek (pl. 1,1'-bisz(difenil-foszfino)-bután), a trialkil-foszfítok (pl. triizopropil-foszfít) és a piridin-típusú ligandumok (pl. piridin, bipyridin). A $PR^dR^eR^f$ általános képletű triorgano-foszfínok a különösen előnyös ligandumok, ahol az R^d , R^e és R^f jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenil-csoport vagy szubsztituált fenil-csoport. A fenil-csoport szubsztituensei az alábbiak lehetnek: 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, vagy valamilyen halogénatom. A trifenil-foszfín egy sűrűn használt előnyös ligandum.

A ligandumnak a palládiumhoz viszonyított alkalmas, illetve optimális aránya sok egyéb paramétertől függ, ezek közé tartozik például a ligandum fajtája, a palládium-katalizátor koncentrációja, a reakcióhőmérséklet, a reaktánsok reaktivitása, az oldószer, stb. Ez az arány rutin kísérletekkel könnyen meghatározható. A ligandum és a palládium molaránya általában 1:1 és 100:1 között, előnyösen 2:1 és 50:1 között, és a legelőnyösebben 4:1 és 20:1 között van. Néhány kivitelezési forma esetén az amino-fenil-halogenid reaktáns nagyobb mértékű átalakulását és az (amino-fenil)-acetilén-származék jobb kitermelési arányát figyelhetjük meg, ha a reakcióelegybe a ligandumot nagyobb molarányban tesszük, mint amennyi a palládiumhoz maximálisan kötődni tud (4:1).

Az aktív palládium-katalizátort vagy előre elkészíthetjük, mielőtt a reakcióelegybe tennénk, vagy magában a reakcióelegyben állíthatjuk elő. Úgy gondolják, hogy a reakcióban aktív katalizátorként palládium(0)-vegyület szerepel. Az aktív

palládium-katalizátort vagy előre elkészített ligandum-palládium(0)-vegyület [pl. tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0)] formájában adhatjuk a reakcióelegyhez, vagy az alkalmas ligandumot egy alkalmas palládium(0)-vegyülettel [pl. trisz(dibenzilidén-aceton)-palládium(0)] a reakcióelegyen kívül (*ex situ*) keverjük össze, és ezt az oldatot adjuk a reakcióelegyhez, vagy magában a reakcióelegyben (*in situ*) keverjük össze a két komponenst. Abban az esetben, ha a katalizátort palládium(II)-vegyületből vagy -sóból állítjuk elő, akkor az aktív katalizátort úgy kapjuk meg, hogy a palládium(II)-vegyületet, illetve -sót redukáljuk, vagy a reakcióelegyen kívül (*ex situ*), vagy magában a reakcióelegyben (*in situ*). A reakcióelegy egyéb komponensei (pl. egy amin-bázis) általában képesek a palládium(II)-t redukálni, és így *in situ* aktív katalizátort képezni. Ez rutin kísérletekkel megállapítható. Az aktív katalizátor *ex situ*, palládium(II)-ből kiinduló előállítására alkalmas redukálószer a szakemberek számára ismertek, ezek közé tartoznak az organomagnézium-halogenid reagensek (pl. metil-magnézium-halogenid) és a különféle hidrid-reagensek (pl. nátrium-bisz(2-metoxietoxi)-alumínium-dihidrid). Előnyös, hogyha a redukció előtt a palládium(II)-t elegyítjük a ligandummal. A palládium(II)-t vagy előre elkészített ligandum-palládium(II)-vegyület [pl. diklór-bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)] formájában adhatjuk a reakcióelegyhez, vagy az alkalmas ligandumot egy oldatban egy alkalmas palládium(II)-vegyülettel [pl. diklór-bisz(acetonitril)-palládium(II)] vagy palládium(II)-sóval elegyítjük. Az alkalmas palládium(II)-sók a PdA_2 általános képlettel írhatók le, ahol az A egy szervetlen vagy szerves aniont jelöl. Nem igazán lényeges, hogy mi az A anion, feltéve hogy nem befolyásolja a reakciót, ami rutin kísérletekkel megállapítható. Az

előnyös palládium(II)-sók közé a kloridok, a bromidok, a karboxilátok (pl. formiát, acetát, sztearát) és az acetyl-acetonátok tartoznak. Különösen előnyös a palládium-diacetát és a palládium-diklorid.

A palládium-katalizátor mennyisége nem igazán lényeges, de az amino-fenil-halogenid reaktánshoz viszonyított katalitikus molaránya legyen kevesebb, mint körülbelül 1:10, előnyösen kevesebb, mint körülbelül 1:100. A palládium-katalizátor minimálisan szükséges mennyisége egyéb paraméterektől függ, ezek közé tartozik például a ligandum fajtája, a ligandum koncentrációja, a reakcióhőmérséklet, a reaktánsok reaktivitása, az hogy amino-fenil-halogenid reaktánsból mennyi az N-benzilidén-amino-fenil-halogenid, a reaktánsok koncentrációja, az oldószer és a reakció teljes lejátszódásához megengedett leg-hosszabb idő. Ez a minimálisan szükséges mennyiség rutin kísérletekkel könnyen meghatározható. A tipikus kivitelezési formák szerint a palládium-katalizátornak az amino-fenil-halogenid reaktánshoz viszonyított megfelelő molaránya 1:10000 és 1:100 között van, előnyösen 1:5000 és 1:500 között.

Az alkalmas réz-sók a CuA általános képlettel írhatók le, ahol az A megfelel a fent definiáltaknak, de attól függetlenül választjuk meg. Az előnyös réz-sók a réz-halogenidek. Különösen előnyös a réz-jodid. A réz-só mennyisége nem igazán lényeges, de az amino-fenil-halogenid reaktánshoz viszonyított katalitikus molaránya legyen kevesebb, mint körülbelül 1:10. A réz-só minimálisan szükséges mennyisége egyéb paraméterektől függ, ezek közé tartoznak például a palládium-katalizátor mennyiségére fentebb felsorolt paraméterek. A tipikus kivitelezési formák szerint a réz-sónak a palládium-katalizátorhoz

viszonyított megfelelő molaránya 1:1 és 100:1 között van, előnyösen 5:1 és 25:1 között.

Az amino-fenil-halogenid reaktáns és a terminális acetylén közötti reakció során vagy nem használunk oldószert; vagy oldószerként az amin-bázis feleslegét; illetve egy a reakcióban részt nem vevő oldószert; vagy pedig egy olyan keverékét használunk, amely az amin-bázis feleslegéből és egy, a reakcióban részt nem vevő oldószerből áll. A reakcióban részt nem vevő oldószer alatt olyan oldószer-rendszert értünk, amely nem reagál a reaktánsokkal és a reakció végtermékeivel, illetve nem lép kedvezőtlen reakcióba a katalizátorral. Az oldószer-rendszer kifejezés arra utal, hogy vagy egyetlen egy oldószert használunk, vagy két, illetve több oldószer keverékét. Az alkalmas oldószerek közé tartoznak például az aromás szénhidrogének, úgymint például a benzol, a toluol és a xilol; az alifás szénhidrogének, úgymint például a pentán, a hexán és a heptán; az acetonitril; a dialkil-éterek; a ciklikus éterek; a poláros aprotikus oldószerek, úgymint például a dimetil-formamid, a dimetil-acetamid, az N-metil-pirrolidon és a szulfolán; a klórozott szénhidrogének, úgymint például a metilén-klorid, a diklór-etilén, a szén-tetraklorid és a kloroform, illetve ezek keverékei. Nem szükséges, hogy a reaktánsok teljesen feloldódjanak az általunk használt oldószer-rendszerekben. Az előnyös oldószerek közé tartoznak az amin-bázisok, illetve azok a keverékek, melyek egy amin-bázisból és egy szénhidrogén oldószerből állnak.

A reakcióhőmérséklet nem igazán lényeges, de előnyös esetben elegendő arra, hogy a reakció elfogadható sebességgel játszódjon le. Az alkalmas, illetve optimális reakcióhőmérséklet sok egyéb paramétertől függ, ezek közé tartozik például a katalizátor

lizátor-rendszer reaktivitása, a katalizátor komponenseinek a koncentrációja, a reaktánsok koncentrációja és reaktivitása és az oldószer; az alkalmas, illetve optimális reakcióhőmérséklet rutin kísérletekkel könnyen meghatározható. A reakcióhőmérséklet általában körülbelül 20°C és 200°C között, előnyösen körülbelül 50°C és 120°C között van. A reakciót sok esetben a reakcióelegy reflux-hőmérsékletén célszerű lejátszatni.

Nem igazán lényeges, hogy a reakciókomponenseket milyen sorrendben adjuk a reakcióelegyhez. Az összes reakciókomponenst még azelőtt hozzáadhatjuk a reakcióelegyhez, mielőtt azt felmelegítenénk a reakcióhőmérsékletre, de a reakcióelegyhez akkor is hozzáadhatunk egy vagy több komponenst, ha a többi komponenst már fölmelegítettük a kívánt reakcióhőmérsékletre. Egy konkrét kivitelezési forma esetén a komponensek előnyös adagolási sorrendjét rutin kísérletekkel határozhatjuk meg, szem előtt tartva mind a reakció eredményességét, mind a kémiai tervezés szempontjait.

A reakcióban előállított (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származék olyan módszerek alapján hidrolizálható (amino-fenil)-acetilén-származékká, amelyeket a szakmában a C,N-diaril-iminek hidrolízisére általánosan használnak. Az imin hidrolízisét általában vízzel és savval történő kezeléssel valósítjuk meg. Az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származék hidrolízisét bármikor elvégezhetjük, miután megbizonyosodtunk arról, hogy az amino-fenil-halogenid reaktáns a megfelelő mértékben átalakult. Miután ez az átalakulás végbement, a reakcióelegyhez hozzáadhatjuk a vizet és a savat, hogy a hidrolízist még az elválasztási munkafázis előtt elvégezzük. A hidrolízist azonban később, az elválasztási fázisban is elvégezhetjük. Egy másik változat szerint az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-száрма-

zékot (opcionálisan a reakcióban párhuzamosan keletkező, esetlegesen előforduló szabad (amino-fenil)-acetilén-származékkal együtt) izoláljuk, majd ezt követően hidrolizáljuk (amino-fenil)-acetilén-származékká. Mind az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származék, mind az (amino-fenil)-acetilén-származék kinyerése és izolálása ismert módszerek alapján történik.

Példák

Úgy gondoljuk, hogy a megfelelő szakmai jártassággal rendelkezők a fenti leírás alapján, további részletezés nélkül, teljes mértékben hasznosítani tudják a jelen találmányt. Az alábbi példák pusztán a találmányt illusztrálására szolgálnak, és semmilyen módon sem korlátozzák ezen leírás vagy az igénypontok tárgyát.

1. példa

Az (N-benzilidén-3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol előállítás

Ekvimoláris mennyiségű 3-bróm-anilint (1,72 g, 10 mmol) és benzaldehidet (1,06 g, 10 mmol), továbbá 0,20 g (1,6 mmol) benzoesavat 5 g trietil-aminban oldottunk, és az oldatot 12 órán keresztül refluxáltattuk. Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat (40% etil-acetát/heptán; szilika) alapján megállapítottuk, hogy a reakció lényegében teljesen végbement. Egy alikvot $^1\text{H-NMR}$ -spektruma alapján igazoltuk az N-benzilidén-3-amino-fenil-bromid jelenlétét [benzilidenil-proton szinglett δ 8,43-nál (CD_2Cl_2), hitelesítésként összehasonlítva az N-benzilidén-anilinnel ($\delta=8,45$)].

A reakcióelegyet lehűtöttük, és 2 mg (0,01 mmol) PdCl_2 -t, illetve 73 mg (0,28 mmol) trifenil-foszfint adtunk hozzá. Az

elegyet nitrogén buborékoltatásával légtelenítettük. 20 percig tartó refluxálás után 20 mg (0,1 mmol) CuI és 1,1 g (13 mmol) 2-metil-3-butin-2-ol keverékét adtuk hozzá. A reakcióelegyet 12 órán keresztül refluxáltattuk. Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat (40% etil-acetát/heptán; szilika) alapján megállapítottuk, hogy a reakció teljesen végbement.

A reakcióelegy egy alikvotját CH_2Cl_2 /hexánban oldottuk, és vízzel extraháltuk. A szerves fázist áramló nitrogéngáz segítségével elpárologtattuk. Az így kapott olaj ^1H -NMR-spektruma megegyezett a 2-metil-4-(3-amino-fenil)-3-butin-2-ol benzilidén-iminjének [(N-benzilidén-3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol] spektrumával; mind a benzilidenil-protonnak (δ 8.46, s, 1H), mind a dimetil-karbinol-csoportnak (δ 1.60, s, 6H) megfelelően volt rezonancia. ^1H -NMR (CD_2Cl_2): δ 1,60 (s, 6H), 2,5 (brs, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,25-7,49 (m, 3H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,88-7,95 (m, 2H), 8,46 (s, 1H).

A reakcióelegy másik alikvotját 40% etil-acetát/heptán-nal és vízzel extraháltuk. A szerves fázist GC/MS-sel vizsgálva csak egy nagyobb nem-oldószer csúcsot kaptunk. Az így kapott eluátum tömegspektruma egy 263-as móltömegű molekulaiont (M^+) ábrázolt, ami egybevág az (N-benzilidén-3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$ összegképletével.

A reakcióelegy további alikvotját az N-benzilidén-csoport eltávolítása érdekében hidrolizáltuk, oly módon, hogy az alikvotot 40% etil-acetát/heptán-nal és HCl vizes oldatával extraháltuk. A savas vizes fázist elválasztottuk, nátrium-hidroxid vizes oldatával meglúgosítottuk, majd 40% etil-acetát/heptán-nal extraháltuk. A szerves fázis vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata alapján a fő komponens a 2-metil-4-(3-amino-fenil)-3-butin-2-ol (hiteles sztenderdet használva).

Ez a példa a jelen találmány szerinti eljárását illusztrálja, aminek során egy (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származékot [(N-benzilidén-3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinolt] állítunk elő, úgy hogy egy bázis (triethyl-amin) jelenlétében, továbbá egy palládium-katalizátorból és egy réz-sóból álló katalizátor-rendszer felhasználásával egy *ex situ* előre elkészített N-benzilidén-amino-fenil-halogenidet (N-benzilidén-3-amino-fenil-bromid) egy terminális acetilénnel (2-metil-3-butin-2-ol; acetilén-dimetil-karbinolnak is nevezik) reagáltatunk.

2. példa

A (3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol előállítása

Egy nitrogénnel átmosott 250 ml-es háromnyakú, mechanikus keverő-berendezéssel, visszafolyó hűtővel és válaszfallal ellátott lombikba, 300 mg (2,8 mmol) benzoetsavat és 25 mg PdCl₂-ot raktunk. Ezután 25 g (145 mmol) 3-bróm-anilint, 4,6 g (44 mmol) benzaldehidet és 80 ml triethyl-amint adagoltunk. Az így kapott elegyet vákuumban légtelenítettük (150 torr; N₂ visszatöltés; 5x), majd nitrogén atmoszféra alatt egy órán keresztül refluxáltattuk, hogy N-benzilidén-3-amino-fenil-bromidot kapjunk.

Az így kapott elegyet 50°C-ra lehűtöttük, majd egy fecskendő segítségével trifenil-foszfint (0,94 g 10 ml triethyl-aminban) adtunk hozzá. Ezután 16 g 2-metil-3-butin-2-olt, majd CuI-t (0,3 g 20 ml triethyl-aminban) adagoltunk. A reakcióelegyet 10 órán keresztül refluxáltattuk. Miután lehűtöttük az elegyet 20 ml toluolt és 40 ml vizes oldatot (mely 11,6 g 50%-os nátrium-hidroxidot tartalmaz) adtunk hozzá. A vizes fázist elválasztottuk, majd az így kapott elegyet vákuum alatt (200 torr) desztilláltuk, miközben további toluolt adtunk hozzá (3x75 ml).

Összesen 300 ml desztillátumot kaptunk. Az így kapott szuszpenziót lehűtöttük, és sósavval kezeltük (100 ml oldattal, mely 21 g 37%-os HCl-t tartalmaz). Az elegyet 1 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten, hogy az (N-benzilidén-3-aminofenil)-acetilén-dimetil-karbinolt elhidrolizáljuk.

A termék vizes fázisát elválasztottuk, majd 35 ml toluolt és 30 ml etil-acetátot adtunk hozzá. Ezt az elegyet jeges fürdőben lehűtöttük, és 17 g 50%-os nátrium-hidroxiddal meglúgosítottuk. A vizes fázis egy részét elválasztottuk, majd az elegyet 60°C-ra melegítettük fel. Ezután elválasztottuk a megmaradó vizes fázist, és 155 ml toluolt adagoltunk. Az elegyet lehűtöttük, hogy kikristályosítsuk a terméket. Szűrés, hideg toluollal történő mosás, és vákuumban való szárítás után 19,21 g (75,5%) 2-metil-4-(3-aminofenil)-3-butin-2-olt kaptunk. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,44 (s, 6H), 5,14 (brs, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,5-6,7 (m, 3H), 6,97 (t, 1H, J=7,8 Hz).

Ez a példa a jelen találmány szerinti eljárását illusztrálja, aminek során egy amino-fenil-halogenidből és egy neki megfelelő N-benzilidén-amino-fenil-halogenidből álló, *ex situ* előre elkészített [úgy, hogy az amino-fenil-halogenidet a benzaldehid szubsztöchiometrikus mennyiségével (jelen esetben 0,3 ekvivalenssel) reagáltatjuk] keveréket egy terminális acetilénnel reagáltatunk, egy bázis jelenlétében, továbbá egy palládium-katalizátorból és egy réz-sóból álló katalizátor-rendszert felhasználva, hogy egy (amino-fenil)-acetilén-származék és egy neki megfelelő (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származék keverékét kapjuk, majd az elegyben az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származékot (amino-fenil)-acetilén-származékká hidrolizáljuk.

Összehasonlító példa

A 2. példában leírt eljárást követtük (benzoesav-mentes benzaldehydet használva), azokon a lépéseken keresztül, amelyeket ott az N-benzilidén-3-amino-fenil-bromid *ex situ* előállítására, és annak a 2-metil-3-butin-2-ollal való katalizált reakciója során használtunk, azzal a kivétellel, hogy a rendszerhez nem adtunk benzoesavat. A CuI hozzáadása után a Pd kicsapódását figyeltük meg (amit a 2. példában leírt eljárás során nem tapasztaltunk). Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal még sok órás refluxáltatás után sem figyeltünk meg olyan reakciót, aminek során (amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinolt kaptunk volna (akár N-benzilidén-csoporttal, akár anélkül).

A 2. példával történő ezen összehasonlítás azt mutatja, hogy ha nincs jelen az amino-fenil-halogenid N-benzilidén-iminje (jelen esetben azért, mert nem adtunk a reakcióelegyhez sav-katalizátort, ami ahhoz kellene, hogy az N-benzilidén-imin a benzaldehyd felhasználásával kialakuljon), akkor az amino-fenil-halogenid és a terminális acetilén összekapcsolását szolgáló katalitikus reakció nehezen megy végbe. Az összehasonlításból továbbá az derül ki, hogy a jelen találmány esetén az N-benzilidén-amino-fenil-halogenid jelenléte stabilizálja a palládium-katalizátort.

3. példa

A (3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol előállítása

1,72 g (10 mmol) 3-bróm-anilin, 0,27 g (2,5 mmol) benzoesav-mentes benzaldehyd, 20 mg (0,16 mmol) benzoesav, 2 mg PdCl₂ és 3,5 g trietil-amin keverékét nitrogéngáz buborékoltatásával légtelenítettük, majd az elegyet 30 percig refluxáltattuk. A reakcióelegyet 50°C-ra hűtöttük le, ezt követően tri-

fenil-foszfint (73 mg 0,5 g trietil-aminban), 1,1 g (13 mmol) 2-metil-3-butin-2-olt, majd végül CuI-ot adtunk hozzá (20 mg 1 g trietil-aminban). Ezt az elegyet 12 órán keresztül refluxáltattuk. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat alapján azt mondhatjuk, hogy a (3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol és az (N-benzilidén-3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol előállítására szolgáló reakció teljesen végbement.

A fenti „Összehasonlító példák”-val való összevetés azt mutatja, hogy egy sav-katalizátor (jelen esetben a benzoecav) hozzáadása (annak érdekében, hogy az N-benzilidén-amino-fenil-halogenid kialakuljon, ha benzoecav-mentes benzaldehidet használunk) sikeressé teszi azt az átalakulást, melynek során egy amino-fenil-halogenid és egy N-benzilidén-amino-fenil-halogenid keverékéből egy (amino-fenil)-acetilén-származék és egy (N-benzilidén-3-amino-fenil)-acetilén-származék keveréke keletkezik.

4. példa

A (3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol előállítása

1,72 g (10 mmol) 3-bróm-anilin, 1,1 g (13 mmol) 2-metil-3-butin-2-ol, 0,3 g (2,8 mmol) benzaldehid (szennyeződés formájában egy kevés benzoecavat tartalmaz), 3 g trietil-amin, 3 g toluol, 15 mg diklór-bisz(trifenil-foszfín)-palládium és 80 mg trifenil-foszfín keverékét nitrogéngáz buborékolatásával légtelenítettük, majd az elegyet 80°C-ra melegítettük, és ezután 10 mg CuI-ot adtunk hozzá. Ezt az elegyet 7 órán keresztül refluxáltattuk. A reakcióelegyhez hűtés után 3 ml 5mM koncentrációjú vizes NaOH-oldatot adtunk. A vizes fázist eltávolítottuk, majd a szerves fázist további toluol hozzáadása után desztilláltuk, hogy eltávolítsuk a trietil-amint. Az így kapott toluolos ol-

dathoz 5 ml 9%-os sósavat (vizes oldat) adtunk. 30 perc múlva elválasztottuk a vizes fázist, és 50%-os NaOH-dal meglúgosítottuk. A kicsapódott szilárd anyagot leszűrtük, majd szárítottuk, és így 1,2 g (3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinolt kaptunk.

Ez a példa azt mutatja, hogy az N-benzilidén-amino-fenil-halogenidet nem szükséges *ex situ* előre elkészíteni, hanem azt az amino-fenil-halogenidből és a benzaldehydből (jelen esetben szubsztöchiometrikus mennyiségű benzaldehydből, mely benzoésav szennyeződést tartalmaz) *in situ* előállíthatjuk.

5. példa

A (3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol előállítása

1,72 g (10 mmol) 3-bróm-anilin, 1,1 g (13 mmol) 2-metil-3-butin-2-ol, 0,5 g (3,3 mmol) 3-nitro-benzaldehyd, 5 g trietilamin, 15 mg diklór-bisz(trifenil-foszfin)-palládium és 80 mg triifenil-foszfin keverékét nitrogéngáz buborékolatásával légtelenítettük, majd az elegyet 80°C-ra melegítettük, és ezután 10 mg CuI-ot adtunk hozzá. Miután az elegyet 7 órán keresztül refluxáltattuk, a vékonyréteg-kromatográfiás elemzés azt mutatta, hogy 3-brómanilin majdnem teljesen átalakult a (3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol és az (N-(3-nitro-benzilidén)-3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol keverékévé.

Ez a példa egy másik benzilidén-csoport (jelen esetben a 3-nitro-benzilidén-csoport, melyet úgy kapunk, hogy a 3-nitro-benzaldehyd szubsztöchiometrikus mennyiségének felhasználásával *in situ* N-(3-nitro-benzilidén)-amino-fenil-halogenidet képezünk) felhasználását mutatja be a találmány szerinti eljárás alkalmazása során.

6. példa

A 3-amino-difenil-acetilén előállítása

1,72 g (10 mmol) 3-bróm-anilin, 0,27 g (2,5 mmol) benzaldehyd (szennyeződés formájában tartalmaz egy kevés benzoetsavat), 2 mg PdCl_2 és 4 g trietil-amin keverékét nitrogéngáz buborékoltatásával légtelenítettük. Az elegyet 45 percig refluxáltattuk, utána 50°C -ra lehűtöttük, majd trifenil-foszfint (73 mg 0,8 g trietil-aminban), 1,33 g (13 mmol) fenil-acetilént, és végül CuI -ot (25 mg 0,8 g trietil-aminban) adtunk hozzá. A reakcióelegyet 6 órán keresztül refluxáltattuk, majd lehűtöttük, és 5 ml vizet adtunk hozzá. A trietil-aminos fázist vákuumban betöményítettük, majd az elpárologtatott oldószert toluollal helyettesítettük. Ehhez az oldathoz 15 ml 7%-os HCl -t (vizes oldat) adtunk. Csapadék képződött, melyet leszűrtünk, és toluollal mostunk. Vákuumban történő szárítás után 1,4 g 3-amino-difenil-acetilén-hidrokloridot kaptunk.

Ez a példa egy másik terminális acetilén felhasználását mutatja be a találmány szerinti eljárás alkalmazása során. Fenil-acetilént használtunk egy amino-difenil-acetilén előállítására.

7. példa

Az 5-(4-amino-fenil)-4-pentin-1-ol előállítása

1,72 g (10 mmol) 4-bróm-anilin, 0,27 g (2,5 mmol) benzaldehyd, 0,05 g (0,4 mmol) benzoetsav, 2 mg PdCl_2 és 3,5 g trietil-amin keverékét nitrogéngáz buborékoltatásával légtelenítettük, majd az elegyet 45 percig refluxáltattuk. Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal kimutattuk, hogy N-benzilidén-4-amino-fenil-bromid keletkezett. A reakcióelegyet 50°C -ra hűtöttük le, majd trifenil-foszfint (73 mg 1 g trietil-aminban), és 20 mg CuI -ból, illetve 1,1 g (13 mmol) 4-pentin-1-olból álló

szuszpenziót adtunk hozzá. Ezt a reakcióelegyet 10 órán keresztül refluxáltattuk. A reakcióelegyet lehűtöttük, 5 ml trietil-aminnal hígítottuk, majd 6 ml vizet adtunk hozzá. A vizes fázist eltávolítottuk, és a trietil-aminos fázist vákuumban betöményítettük. Toluolt adtunk hozzá, és ismét betöményítettük az elegyet. Majd 10 ml 7%-os HCl-t (vizes oldat) adtunk hozzá. Az így kapott vizes oldatot lehűtöttük, 50%-os NaOH-dal meglúgosítottuk, majd etil-acetáttal extraháltuk. Az etil-acetátos extraktumot vákuumban betöményítettük, majd a maradékot flash-kromatográfiának vetettük alá (20% etil-acetát/diklór-metán, szilika), és így 0,57 g 5-(4-amino-fenil)-4-pentin-1-olt kaptunk, olaj formájában.

Ez a példa egy másik amino-fenil-halogenid (jelen esetben 4-bróm-anilin), és egy másik terminális acetilén (jelen esetben 4-pentin-1-ol) felhasználását mutatja be a találmány szerinti eljárás alkalmazása során.

8. példa

A (3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol előállítása

1,72 g (10 mmol) 3-bróm-anilin, 1,1 g (13 mmol) 2-metil-3-butin-2-ol, 0,3 g (2,8 mmol) benzaldehid (szennyeződés formájában egy kevés benzoésavat tartalmaz) és 5 g trietil-amin keverékéhez 11 mg palládium-diacetátot és 197 mg trifenil-foszfint adtunk, ezután az elegyet nitrogéngáz buborékolatásával légtelenítettük, majd a reflux hőmérsékletre melegítettük. 10 mg CuI hozzáadása után az elegyet 7 órán keresztül refluxáltattuk. A termék izolálása (a 2. példával analóg módon) után 1,2 g (3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinolt kaptunk.

Ez a példa a palládium-katalizátor részeként egy másik palládium-só, a palládium-diacetát felhasználását mutatja be a jelen találmány szerinti eljárás alkalmazása során.

A jelen találmányt a leírás és a példák segítségével mutatjuk be. A példák csak illusztratív célokat szolgálnak, és nem korlátozzák a találmány tárgyát. Ugyanakkor, természetesen, szakember számára nyilvánvalók olyan eljárások is, amelyek az alábbi igénypontok által leírt újfajta eljárással egyenértékűek, ám ezek szintén a jelen találmány tárgyát képezik.

Szabadalmi igénypontok

1. [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származék előállítására szolgáló eljárás, azzal jellemezve, hogy egy bázis jelenlétében egy N-(aril-metilidén)-amino-aril-halogenidet egy terminális acetilénnel reagáltatunk, egy palládium-katalizátorból és egy réz-sóból álló katalizátor-rendszert használva.

2. (Amino-aril)-acetilén-származék előállítására szolgáló eljárás, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerint előállított [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származékot egy (amino-aril)-acetilén-származékká hidrolizáljuk.

3. Az 1. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy az N-(aril-metilidén)-amino-aril-halogenidet a reakcióelegyben állítjuk elő, úgy hogy egy sav-katalizátor jelenlétében a megfelelő aril-karboxaldehidet a megfelelő amino-aril-halogeniddel reagáltatjuk.

4. A 3. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy a sav-katalizátor az aril-karboxaldehidnek megfelelő aril-karbonsav, mely az aril-karboxaldehidben szennyeződés formájában található.

5. Az 1. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy az N-(aril-metilidén)-amino-aril-halogenid egy N-benzilidén-amino-fenil-halogenid, és az [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származék egy (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származék.

6. (Amino-fenil)-acetilén-származék előállítására szolgáló eljárás, azzal jellemezve, hogy az 5. igénypont szerint előállított (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származékokat egy (amino-fenil)-acetilén-származékká hidrolizáljuk.

7. Az 5. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy a terminális acetilén egy alfa-hidroxi terminális acetilén, és az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származék egy (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-karbinol.

8. A 7. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy az alfa-hidroxi terminális acetilén az acetilén-dimetil-karbinol, és az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-karbinol az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol.

9. A 8. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy az N-benzilidén-amino-fenil-halogenid egy N-benzilidén-3-amino-fenil-halogenid, és az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol az (N-benzilidén-3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol.

10. Az 5. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázis egy trialkil-amin; a palládium-katalizátor palládium(0)-vegyületeket, palládium(II)-vegyületeket vagy palládium(II)-sókat tartalmazó katalizátor lehet és tartalmaz valamilyen ligandumot, ahol a palládiumhoz koordinálódott atomok nitrogén- vagy foszforatomok lehetnek; és a réz-só egy réz-halogenid.

11. (Amino-aril)-acetilén-származék előállítására szolgáló eljárás, azzal jellemezve, hogy egy bázis jelenlétében egy amino-aril-halogenidből és a neki megfelelő N-(aril-metilidén)-amino-aril-halogenidből álló keveréket egy terminális acetilén-nel reagáltatunk, egy palládium-katalizátorból és egy réz-sóból álló katalizátor-rendszert használva, hogy így egy (amino-aril)-acetilén-származékból és a neki megfelelő [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származékból álló keveréket kapjunk.

12. A 11. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy az elegyben az [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származékot (amino-aril)-acetilén-származékká hidrolizáljuk.

13. A 11. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy az N-(aril-metilidén)-amino-aril-halogenidet a reakcióelegyben állítjuk elő, úgy hogy egy sav-katalizátor jelenlétében a reakcióelegyhez adott amino-aril-halogenid egy részét a megfelelő aril-karboxaldehid szubsztöhiometrikus mennyiségével reagáltatjuk.

14. A 13. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy a sav-katalizátor az aril-karboxaldehidnek megfelelő aril-karbonsav, mely az aril-karboxaldehidben szennyeződés formájában található.

15. Az 11. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy az amino-aril-halogenid egy amino-fenil-halogenid, a neki megfelelő N-(aril-metilidén)-amino-aril-halogenid egy N-benzilidén-amino-fenil-halogenid, az (amino-aril)-acetilén-származék egy (amino-fenil)-acetilén-származék, és a neki megfelelő [N-

(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származék egy (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származék.

16. A 15. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy az elegyben az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származékot (amino-fenil)-acetilén-származékká hidrolizáljuk.

17. A 15. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy a terminális acetilén egy alfa-hidroxi terminális acetilén, és az (amino-fenil)-acetilén-származék egy (amino-fenil)-acetilén-karbinol.

18. A 17. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy az alfa-hidroxi terminális acetilén az acetilén-dimetil-karbinol, és az (amino-fenil)-acetilén-karbinol az (amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol.

19. A 18. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy az amino-fenil-halogenid egy 3-amino-fenil-halogenid, és az (amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol a (3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol.

20. A 15. igénypont szerint eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázis egy trialkil-amin; a palládium-katalizátor palládium(0)-vegyületeket, palládium(II)-vegyületeket vagy palládium(II)-sókat tartalmazó katalizátor lehet és tartalmaz valamilyen ligandumot, ahol a palládiumhoz koordinálódott atomok nitrogén- vagy foszforatomok lehetnek; és a réz-só egy réz-halogenid.

21. (Amino-fenil)-acetilén-származék előállítására szolgáló eljárás, azzal jellemezve, hogy egy amino-fenil-halogenidet egy benzaldehid-származékkal reagáltatunk, hogy egy N-benzilidén-amino-fenil-halogenidet kapjunk, majd egy bázis jelenlétében az N-benzilidén-amino-fenil-halogenidet egy terminális acetilénnel reagáltatjuk, egy palládium-katalizátorból és egy réz-sóból álló katalizátor-rendszert használva, hogy így egy (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származéket kapjunk, és végül az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származék hidrolízisével egy (amino-fenil)-acetilén-származéket kapunk.

22. (Amino-fenil)-acetilén-származék előállítására szolgáló eljárás, azzal jellemezve, hogy egy amino-fenil-halogenidet egy benzaldehid-származék szubsztöchiometrikus mennyiségével reagáltatunk, hogy az amino-fenil-halogenid megfelelő mennyiségét a neki megfelelő N-benzilidén-amino-fenil-halogeniddé alakítsuk, majd egy bázis jelenlétében az N-benzilidén-amino-fenil-halogenid és a maradék amino-fenil-halogenid keverékét egy terminális acetilénnel reagáltatjuk, egy palládium-katalizátorból és egy réz-sóból álló katalizátor-rendszert használva, hogy így egy (amino-fenil)-acetilén-származékból és a neki megfelelő (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származékból álló keverékhez jussunk, és végül ebben a reakcióelegyben az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származéket (amino-fenil)-acetilén-származékká hidrolizáljuk.

23. [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származék, mely a szén-nitrogén kettős kötés körüli izomerek közül a cisz-izomer, a transz-izomer, vagy a két izomer keveréke lehet.

24. A 23. igénypont szerinti vegyület, ahol az [N-(aril-metilidén)-amino-aril]-acetilén-származék egy (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származék.

25. A 24. igénypont szerinti (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-származék, ahol a transz-izomer az alábbi általános képlettel írható le, ahol

az Y és a Z szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül: fluor- vagy klóratom, alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, acil-oxi-, aril-, aril-oxi-, heteroaril-, OH-, NO₂-, CN-, COOH-, SO₂R-, SOR-, NH₂-, NH-alkil-, N-dialkil-, metil-trihalogenid-, NHCO-alkil-, CONH-alkil-, CON-dialkil-, COO-alkil-, CONH₂-, CO-alkil-, NHCOH-, NHCOO-alkil-, CO-aril-, COO-aril-, CHCHCO₂-alkil-, CHCHCO₂H-, PO-diaril- vagy PO-dialkil-csoport;

az n jelentése egy 0 és 4 közötti egész szám, ha az n értéke nagyobb, mint 1, akkor az Y-szubsztituensek ugyanolyanok vagy különbözőek lehetnek, és egymástól függetlenül választjuk meg őket;

az m jelentése egy 0 és 5 közötti egész szám, ha az m értéke nagyobb, mint 1, akkor a Z-szubsztituensek ugyanolyanok vagy különbözőek lehetnek, és egymástól függetlenül választjuk meg őket; és

az R jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, acil-oxi-, aril-, aril-oxi-, heteroaril-, NH-alkil-, N-dialkil-, metil-trihalogenid-, NHCO-alkil-, CONH-alkil-, CON-dialkil-, COO-alkil-, CONH₂-, CO-alkil-, NHCOH-, NHCOO-alkil-, CO-aril-, COO-aril-, CHCHCO₂-alkil- vagy hidroxil-alkil-csoport.

26. A 25. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy az egy (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-karbinol, ahol, az R jelentése egy $-C(OH)R'R''$ képlettel leírható alfa-hidroxi-alkil-csoport, ahol

az R' és az R'' jelentése vagy egymástól függetlenül: hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport (1-4 szénatomos), fenil- illetve szubsztituált fenilcsoport; vagy az R' és az R'' a hidroxi-csoportot tartalmazó szénatommal együtt egy ciklohexil- vagy egy ciklopentil-csoportot alkot.

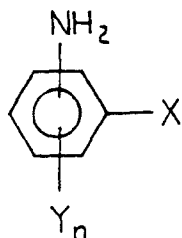
27. A 26. igénypont szerinti vegyület, ahol az (N-benzilidén-amino-fenil)-acetilén-karbinol az (N-benzilidén-3-amino-fenil)-acetilén-dimetil-karbinol.

+ 1 old. végén = 37 old.

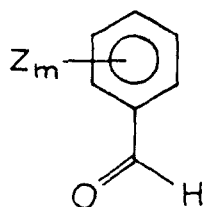
dr. Székely Éva

A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám
szabványügyi ügyvéd
H.B. és K. Nemzetközi
Szabványügyiroda tagja
H. 113. sz. József Attila utca 113.
Telefon: 34-24-950; Fax: 34-24-323



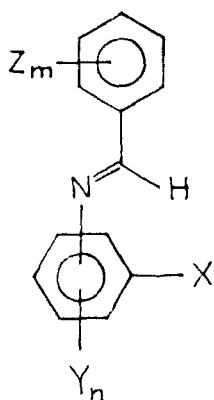
(I)



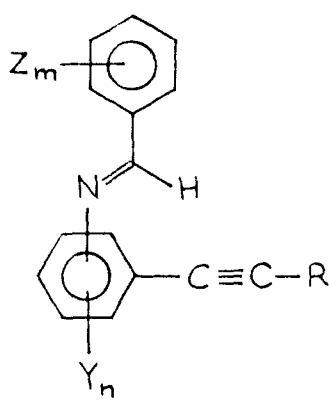
(II)



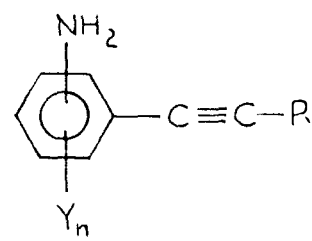
(III)



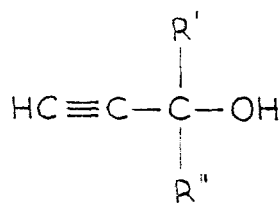
(IV)



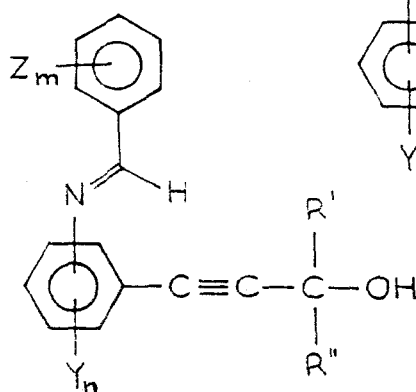
(V)



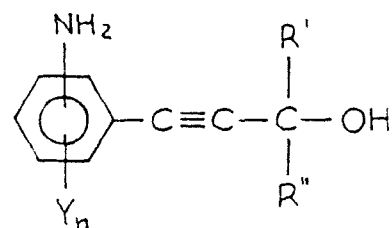
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)