

2793/95

KÖZZÉTETEL
PÉLDÁNY

13088
74087

**ANALGETIKUS HATÁSÚ 4-ARIL(OKTAHIDRO- VAGY HEXA-
HIDRO)-1H-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓ-
GYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK**

Ortho Pharmaceutical Corporation, Raritan, NJ, US

Az OTH-hoz való benyújtás napja: 1995. 09. 25.

Elsőbbsége: 1993. 03. 26. (08/038 571) US

1993. 07. 29. (08/099 965) US

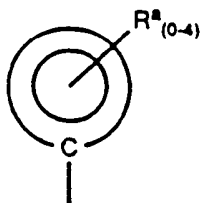
1993. 12. 23. (08/173 586) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/03329

A nemzetközi közrebocsátás száma: WO 94/22823

KIVONAT

A találmány tárgyát az (I) általános képletű analgetikus hatású vegyületek, valamint ezek tiszta sztereoizomerjei és gyógyászatilag megfelelői sói képezik, ahol a képletben



jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, ahol

R^{a1} jelentése hidroxilcsoport, halogénatom, alkil-, szubsztituált alkilcsoport, ahol szubsztituensként alkoxi-, vagy hidroxicssoport vagy perhalogén szerepel; alkoxi-, szubsztituált alkoxicssoport, ahol szubsztituensként perfluoratomok szerepelnek, alkil-tio-, ciano-, nitro-, amino-, alkil-amino-, di-(alkil)-amino-, alkil-szulfonil-,

alkil-szulfonil-, fenil-, fenil-tio-, acil-amino-, karboxi-,
acil- vagy benzoilcsoport;

R^{a2} jelentése halogénatom vagy alkilcsoport;

R^b jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, ahol az R^b
szubsztituens az 5-, 6- vagy 7-es helyzetben van, és

R^c jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, szubsztituált alkil-
csoport, ahol szubsztituensként 1 vagy 2 fenilcsoport
vagy di-(alkil)-aminocsoport van jelen, alkenil-, benzil-,
(cikloalkil)-metil- vagy cikloalkilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy az izoindolgyűrűben 0 vagy 1 telí-
tetlen kötés jelen, továbbá azzal a feltétellel,

hogy

a) $3a\beta$, 4β , $7a\alpha$ diasztereomer esetében a kettőskötés az 5
és 6-os szénatomot vagy a 6 és 7-es szénatomot köti
össze;

b) a $3a\beta$, 4α , $7a\alpha$ vagy $3a\beta$, 4α , $7a\beta$ diasztereomerek ese-
tében a kettőskötés az 5 és 6- helyzetű szénatomok
között van, és

c) a $3a\alpha$, 4β , $7a\beta$ diasztereomer esetében a kettős kötés a
6 és 7 helyzetű szénatomokat köti össze.

A találmány tárgyához tartoznak az (I) általános képle-
tű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények is.

2793/95

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

13088

A

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

**ANALGETIKUS HATÁSÚ 4-ARIL(OKTAHIDRO- VAGY HEXA-
HIDRO)-1H-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓ-
GYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK**

Ortho Pharmaceutical Corporation, Raritan, NJ, US

Feltalálók:

CARMOSIN Richard J., Quakertown, PA, US

CARSON John R., Norristown, PA, US

LIOTTA Dennis, McDonough, GA, US

PITIS Philip, North Wales, PA, US

RAFFA Robert B., Norristown, PA, US

Az OTH-hoz való benyújtás napja: 1995. 09. 25.

Elsőbbsége: 1993. 03. 26. (08/038 571) US

1993. 07. 29. (08/099 965) US

1993. 12. 23. (08/173 586) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/03329

A nemzetközi közrebocsátás száma: WO 94/22823

82523-3839A FE/té

A találmány tárgyát az (I) általános képletű új 4-aril- (oktahidro- vagy hexahidro)-1H-izoindol származékok, valamint ezek tiszta sztereoizomerjei és gyógyászatilag megfelelő sói képezik.

E vegyületek analgetikus hatással rendelkeznek. A találmány tárgyához tartoznak az (I) általános képletű vegyületeket vagy ezek sóit tartalmazó gyógyászati készítmények is.

A klinikai gyakorlatban alkalmazott analgetikumok hibáihoz tartozik az a körülmény, hogy a vegyületek hatásossága mérsékelt, és/vagy a vegyületek nem kívánatos mellékhatást mutatnak. A nem szteroid jellegű gyulladásgátlószerek, mint például az aszpirin és az ibuprofén nem alkalmazhatók eredményesen nagyobb fájdalmak esetében, ezen kívül a gasztrointesztinális traktusban nem kívánatos mellékhatásokat idéznek elő. Az ópium típusú vegyületek, így a morfin, kodein vagy meperidin ugyan alkalmasak arra, hogy segítségükkel nagy fájdalmakat is kezeljünk, azonban adagolásuk gyógyszerfüggőséghez vezethet, ezenkívül székrekedést és légzőszervi depressziót idézhetnek elő.

A 8 915 407 számú francia szabadalmi leírásban (Rorer-Rhone Polenc) az (α) képletű vegyületet ismertetik, nem említik azonban, hogy e vegyület gyógyászati hatással rendelkezne.

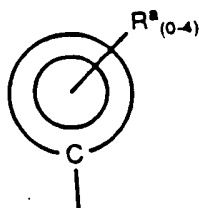
A 430 771 számú európai szabadalmi bejelentés (Rhone Polenc) a (β) képletű vegyületet írja le; e vegyületet mint a P anyag antagonistáját mutatják be.

A Ciba-Giegy egyik közleményében egy (γ) képletű vegyületet ismertetnek, nem számolnak azonban be arról, hogy e

vegyületnek biológiai hatása volna, e vegyületről azt sem ismert, hogy analgetikus hatással rendelkezne.

Az 5 216 018 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (Ciganek) (δ) általános képletű vegyületeket ismertetnek, ahol R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül számos szubsztituens között fenilcsoport is lehet. E vegyületekről leírják, hogy eredményesen alkalmazhatók fiziológiás eredetű vagy gyógyszerek által előidézett pszichózisok kezelésére, továbbá alkalmazhatók antidyskinetikus szerként is.

A találmány tárgyát olyan új (I) általános képletű oktahydro- vagy hexahydro-1H-izoindol-származékok és ezek tiszta sztereoizomerjei és gyógyászatilag megfelelő sói képezik, amelyek analgetikus hatással rendelkeznek, a képletben



csoport jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, ahol

R^{a1} jelentése hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol szubsztituensként 1-4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxicsoport vagy perhalogén szerepel; 1-4 szénatomos alkoxi-, szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxicssoport, ahol szubsztituensként perfluoratomok szerepelnek; 1-4 szénatomos alkil-tio-, ciano-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-

-szulfinil-, fenil-, fenil-tio-, 1-4 szénatomos acil-amino-, karboxi-, 1-4 szénatomos acil- vagy benzoilcsoport;

R^{a2} jelentése halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^b jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol az R^b szubsztituens az 5-, 6- vagy 7-es helyzetben van, és

R^c jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol szubsztituensként 1 vagy 2 fenilcsoport vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-aminocsoport van jelen, 1-4 szénatomos alkenil-, benzil-, (1-6 szénatomos cikloalkil)-metil- vagy 1-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy az izoindolgyűrűben 0 vagy 1 telítetlen kötés jelen, továbbá azzal a feltétellel,

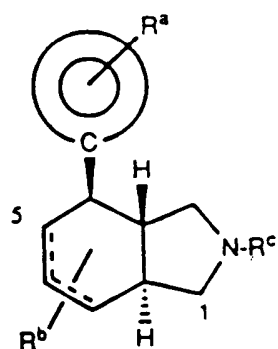
hogy

a) $3a\beta$, 4β , $7a\alpha$ diasztereomer esetében a kettőskötés az 5 és 6-os szénatomot vagy a 6 és 7-es szénatomot köti össze;

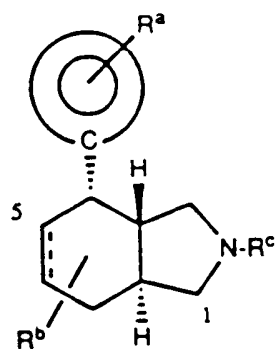
b) a $3a\beta$, 4α , $7a\alpha$ vagy $3a\beta$, 4α , $7a\beta$ diasztereomerek esetében a kettőskötés az 5 és 6- helyzetű szénatomok között van, és

c) a $3a\alpha$, 4β , $7a\beta$ diasztereomer esetében a kettős kötés a 6 és 7 helyzetű szénatomokat köti össze.

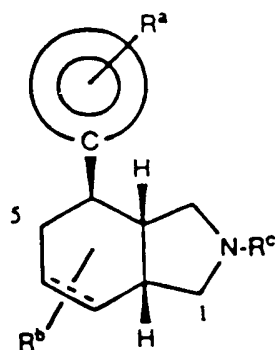
Az (I) általános képletű vegyületek hat diasztereomert képezhetnek



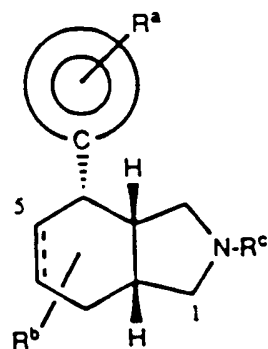
1 3a β , 4 β , 7a α *es*
3a α , 4 α , 7a β



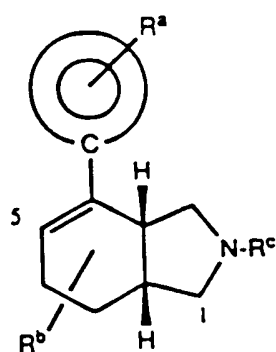
2 3a β , 4 α , 7a α *es*
3a α , 4 β , 7a β



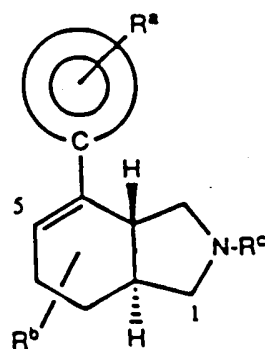
3 3a β , 4 β , 7a β *es*
3a α , 4 α , 7a α



4 3a β , 4 α , 7a β *es*
3a α , 4 β , 7a α



5 3a β , 7a β *es*
3a α , 7a α



6 3a β , 7a α *es*
3a α , 7a β

ahol a képletekben R^a , R^b és R^c jelentése a fentiekben megadottal azonos. A leírásban, hacsak másképpen nincs feltüntetve a sztereoizomerek racém elegyként fordulnak elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket két lépéses szintézissel állíthatjuk elő, ezt követően egy végső lépésben a vegyületen lévő védőcsoportokat eltávolítjuk. A szintézis első lépésének célja, hogy a 4-aril-(oktahidro vagy hexahidro)-1H-izoindol vázat állítsuk elő a kívánt sztereoizomer alakban. A szintézis második lépésének feladata, hogy a 4-aril-(oktahidro vagy hexahidro)-1H-izoindol vázra a megfelelő R^a , R^b és R^c szubsztituenseket felvigyük (ahol R^a jelentése magában foglalja R^{a1} -t és R^{a2} -t egyaránt). A szakember számára világos, hogy a két célkitűzés nem minden esetben különíthető el egymástól. Az egyik lehetséges megoldás szerint a második szintézislépés feladatát az előállítást megelőzően végezzük el, úgy hogy a kívánt R^a , R^b és R^c szubsztituenseket a 4-aril-(oktahidro vagy hexahidro)-1H-izoindol váz előállításához alkalmazott kiindulási vegyületekre visszük fel és e szubsztituenseket a szintézis folyamata alatt változatlanul megtartjuk. Egy második lehetséges megoldás szerint az első módszer szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a szubsztituensekre védőcsoportokat viszünk fel, majd a szintézis befejezte után ezeket eltávolítjuk. Egy harmadik lehetséges megoldás szerint a 4-fenil-(oktahidro vagy hexahidro)-1H-izoindol váz kialakításához használt kiindulási vegyületekre vagy közbenső termékekre prekursor-szubsztituenseket viszünk fel, majd ezeket az izoindol váz kialakítása után a kívánt R^a , R^b vagy R^c szubsztituenssé alakítjuk át. Egy negyedik lehetséges megoldás szerint az izoindol váz kialakítá-

sa után a 4-aril-(oktahidro vagy hexahidro)-1H-izoidol vázon lévő R^a , R^b és R^c szubsztituenseket magukat alakítjuk át egyéb szubsztituenssé. Így a fentiekben említett két szintetikus lépést végezhetjük egymást követően vagy egyidejűleg azzal a két egymástól elhatárolható célkitűzéssel, hogy 4-aril-(oktahidro vagy hexahidro)-1H-izoidol vázat állítunk elő és erre megfelelő szubsztituenseket kapcsolunk.

Az AA-AE reakcióvázlat a 4-aril-(oktahidro- vagy hexahidro)-1H-izoidol váz előállítására szolgáló első szintetikus lépést szemlélteti. Mindenegybes reakcióvázlaton aril helyében fenilcsoport áll. Az (I) általános képletű vegyület vázában három sztereocentrum van, ennek következtében a vegyületben 2^3 , azaz nyolc sztereoizomer fordulhat elő, amely 4 diasztereomert foglal magában. A találmány szerinti vegyületek esetében mind a 4 diasztereomer biológiai hatással rendelkezik. Az AA-AE reakcióvázlatok olyan folyamatokat mutatnak be, amelyek segítségével mind a 4 diasztereomer előállítható. Az előállítási eljárásokat az alábbiakban részletezzük.

Az AA reakcióvázlaton bemutatott szintézissel az (1) és (3) diasztereomerek előállítása

Az AA reakcióvázlat szerinti 1 és 3 diasztereomereket kereskedelembe beszerezhető kiindulási anyagokból, így piridinből vagy szubsztituált piridin-származékokból és transz-fahéjsav-kloridból vagy szubsztituált transz-fahéjsav-kloridból állíthatjuk elő. Abban az esetben, ha az AA reakcióvázlaton szereplő savkloridban vagy szubsztituált savkloridban a fenilcsoport helyett piridin- vagy tioféncsoport áll az AA3 kiindulási vegyületben, akkor olyan oktahidro- vagy hexahidro-1H-izo-in-

dol-származékot kapunk a reakció eredményeként, amelynek 4 helyzetében ezen fenilcsoporttól eltérő arilcsoportok állnak. A reakcióvázlatban szereplő fenilcsoportot hordozó transz-fahéjsav bemutatása csak példaként szolgál. A reakció első lépésében piridint N-szubsztituált piridiniumsóvá alakítunk (AA1 képletű vegyület) a művelethez valamely R^1 általános képletű vegyületet, így például benzil-jodidot, metil-jodidot, etil-jodidot, vagy hasonlókat használunk a jódsó képzéséhez. Ezt követően az AA1 általános képletű piridiniumsót visszafolyató hűtő alkalmazásával nátrium-alumínium-hidrid vagy lítium-alumínium-hidrid és egy megfelelő oldószer, így például tetrahidrofurán jelenlétében szuszpenziós közegben forralunk, így a gyűrű felszakadásával egyidejűleg AA2 általános képletű cisz-dienil-amin-származék képződik. Az így kapott AA2 általános képletű cisz-dienil-amin-származékot bármely 1-5 helyzetű szénatomon szubsztituenssel láthatjuk el, attól függően, hogy a piridin kiindulási vegyületen az R^a csoport melyik helyzetben van. Azokat az AA2 általános képletű vegyületeket, amelyeknek 1 vagy 2 helyzetében R^a szubsztituens áll, a szintézis ezen pontján szokásos technológiával elkülöníthetjük, minthogy ezen vegyületekből nem alakítható ki (I) általános képletű vegyület. Ezt követően az AA2 általános képletű cisz-amin-származékokat transz-fahéjsav-kloriddal vagy szubsztituált transz-fahéjsav-kloriddal (AA3 általános képletű vegyület) acilezzük, így AA4 általános képletű dién/dienofil származékhoz jutunk. Az acilezést végezhetjük valamely megfelelő oldószerben, így tetrahidrofuránban valamely bázissal, így például NaOH-val, adott esetben hőkezelést alkalmazva. Az AA4 általános képletű

dién/dienofil vegyületet gyűrűzárásnak vethetjük alá, e műveletet a Diels-Alder-féle intramolekuláris reakcióval végezzük, így az AA5 és AA6 általános képletű biciklusos vegyületek elegyét kapjuk. Az AA reakcióvázlat szerint eljárva az AA6 általános képletű izomerek képződnek nagyobb arányban. Az intramolekuláris Diels-Alder reakciót előnyösen úgy végezzük, hogy az AA4 általános képletű dién/dienofil vegyületeket egyszerűen magas forráspontú szerves oldószerben hőkezeljük. A magas forráspontú szerves oldószerek közül azokat választhatjuk, amelyek forráspontja 80 és 250 °C között van, ezen oldószerek közül említjük meg példaként a toluolt, xilolt vagy diklór-benzolt. A reakciót végezhetjük alacsonyabb forráspontú oldószerral is, amennyiben a műveletet nyomás alatt végezzük. Előnyösen a reakciót 100 és 180 °C közötti hőmérsékleten végezzük normál nyomáson. Az AA5 és AA6 általános képletű biciklusos származékokat ezt követően hidrogénezzük, majd hidrid redukciónak vetjük alá, így (1) és (3) általános képletű 4-fenil-(oktahidro- vagy hexahidro)-1H-izoindol származékokat kapunk. A hidrogénezést végezhetjük Raney-nikkel vagy valamely nemes fém, így például palládium, platina, ródiom vagy nikkel jelenlétében, hőkezeléssel vagy anélkül, atmoszféranyomás és 6.9×10^6 Pa (1000 psi) közötti nyomáson. Abban az esetben, ha R^a jelentése nitrocsoport, a hidrogénezést előnyösen ruténium fölött végezzük. A hidridredukciót valamely redukálószerrel, megfelelő szerves oldószerben, így például tetrahidrofuránban hagyjuk végbemenni. A megfelelő redukálószernek közül említjük meg a lítium-alumínium-hidridet, nátrium-dietil-alumínium-hidridet, borán-metil-szulfidot és borán-tetrahidrofuránt. Az AA5 és AA6

általános képletű biciklusos vegyületeket hidrid redukciónak vetjük alá, így (1) és (3) általános képletű delta-6,7-izoin-dol-származékokat kapunk. Ezen hidrid redukcióban megfelelő oldószerként használhatunk lítium-alumínium-hidridet vagy nátrium-dietil-alumínium-hidridet.

AB: (1)-(3) diasztereomerek szintézise

Az AB reakcióvázlatban szereplő 1 és 3 általános képletű diasztereomereket kereskedelembe beszerezhető kiindulási anyagokból állíthatjuk elő, ezek közül említjük meg az R^c-amino-etanolt, a transz-cinnamoil-kloridot (fahéjsav-kloridot) vagy a szubsztituált transz-cinnamoil-kloridot (fahéjsav-kloridot), továbbá az allilidén-trifenil-foszforánt. Az AB reakcióvázlatban kiindulási anyagként szereplő AB₂ vegyület helyett olyan megfelelő savkloridot vagy szubsztituált savkloridot alkalmazva, amelynek képletében fenil helyett piridin vagy tiofén csoport áll, olyan oktahidro- vagy hexahidro-1H-izoin-dol-származékhoz jutunk, amelyben az arilcsoport a 4 helyzetben piridin vagy tiofén. A leírásban csak példaként említjük meg a fenilcsoportot hordozó transz-fahéjsav alkalmazását. A szintézis első lépésben egy AB₁ általános képletű amino-alkoholt transz-fahéjsav-kloriddal vagy AB₂ általános képletű szubsztituált transz-fahéjsav-kloriddal reagáltatunk, így AB₃ általános képletű hidroxiamidhoz jutunk. Az acilezést megfelelő oldószerben, így például tetrahidrofuránban végezhetjük valamely bázissal, így például NaOH-val, adott esetben hőkezelést alkalmazva. Az AB₃ általános képletű hidroxiamid-származékot Swern-féle oxidáció segítségével a megfelelő AB₄ általános képletű aldehid származékká alakítjuk. Az oxidációt metilén-kloridban -70 °C és szoba-

hőmérséklet közötti hőmérsékleten végezzük, a művelethez oxalil-klorid-dimetil-szulfoxid--dietil-amint használunk. AB reakcióvázlat következő lépésében az AB₄ általános képletű aldehideket AB₅ képletű allilidén-trifenil-foszfóránnal reagáltatva AB₆ általános képletű diénszármazékhoz jutunk. Az allilidén-trifenil-foszfóránt oly módon állítjuk elő, hogy allil-trifenil-foszfónium-halogenidet valamely bázissal kezelünk. Magát a halogénsót, az allil-trifenil-foszfónium-bromidot trifenil-foszfín és allil-bromid elegyéből állítjuk elő, e két komponenst néhány napig állni hagyva. Alkalmazható kloridsó is, a klorid és bromidsók a kereskedelmben egyaránt beszerezhetők. A Wittig reakciót végezhethetjük megfelelő szerves oldószerben, így például éteres közegben, a sóat valamely erős bázis hozzáadásával dehidrohalogénezzük, így reakcióképes, AB₅ általános képletű allilidén-trifenil-foszfóránt kapunk. A megfelelő bázisok közül említjük meg a fenil-lítiumot vagy $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ -t. Az előállítani kívánt AB₆ általános képletű dién/dienofil vegyületet, ahol mindkettő cisz- és transz-helyzetű a diéncsoport vonatkozásában, oly módon állítjuk elő, hogy az elegyet szobahőmérsékleten trifenil-foszfín-oxiddal állni hagyjuk, az állási idő néhány perctől 12 óráig terjedhet, majd a terméket elkülönítjük. A kapott AB₆ általános képletű dién/dienofil vegyületet gyűrűzárásnak vethetjük alá, ez történhet a Diels-Alder féle intramolekuláris reakció segítségével, így AB₇ és AB₈ általános képletű biciklusos vegyületek elegyét kapjuk. Az intramolekuláris Diels-Alder reakciót előnyösen úgy végezzük, hogy az AB₆ általános képletű dién/dienofil származékokat magas forráspontú szerves oldószerben egyszerűen hőkezeljük. A megfelelő magas forráspontú szerves oldó-

reknél a forráspont tartomány 80 és 250 °C között van, ezek közül említjük meg például a toluolt, xilolt és diklór-benzolt. A műveletet végezhetjük valamely alacsonyabb forráspontú oldószerrel is, amennyiben a reakciót nyomásálló edényben hagyjuk végbemenni. A műveletet előnyösen 100 és 180 °C között, normál nyomáson végezzük. Az AB7 és AB8 általános képletű biciklusos vegyületeket ezt követően hidrogénezzük, hidridredukciónak vetjük alá, így (3) és (1) általános képletű 4-fenil-1H-izoidol származékokat kapunk. Az hidrogénezést végezhetjük Raney-nikkel vagy egy nemes fém, mint például palládium, platina, ródium vagy nikkel jelenlétében hőkezeléssel vagy anélkül, atmoszféranyomás és $6,9 \times 10^6$ Pa (1000 psi) közötti nyomáson. Abban az esetben, ha R^a jelentése nitrocsoport, előnyös, ha a hidrogénezést ruténium felett végezzük. A hidridredukciót valamely redukálószerrel, megfelelő szerves oldószerben, így tetrahidrofuránban végezzük. A megfelelő redukálószernek közül említjük meg a lítium-alumínium-hidridet, nátrium-dietil-alumínium-hidridet, borán-metil-szulfidot és borán-tetrahidrofuránt. Az AB7 és AB8 általános képletű biciklusos vegyületeket hidriddel végzett redukciónak alávetve, (3) és (1) általános képletű delta-6,7-izoidol-származékokat kapunk. Ezen hidridredukció során megfelelő redukálószerként szerepelhet lítium-alumínium-hidrid vagy nátrium-dietil-alumínium-hidrid.

AC: az (1) és (3) diasztereomerek szintézise

Az AC reakcióvázlat szerint az (1) és (3) diasztereomerek előállítása a kereskedelembe beszerezhető anyagokból, mint transz-fahéjsav-kloridból vagy szubsztituált transz-fahéjsav-kloridból és transz-2,4-pentadiénsav vagy szubsztituált

transz-2,4-pentadiénsavból történik. Abban az esetben, ha az AC reakcióvázlatban szereplő AC5 általános képletű kiindulási vegyület helyett olyan származékot alkalmazunk, amelynek képletében a fenilcsoport helyett piridin vagy tiofén csoport áll, úgy az ekvivalens savkloridokból vagy szubsztituált savkloridokból kiindulva olyan oktahidro- vagy hexahidro-1H-izoidol származékokhoz jutunk, amelyekben a 4-helyzetben arilcsoportként piridin- vagy tioféncsoport áll. A leírásban említett, fenilcsoportot hordozó transz-fahéjsav alkalmazása csak a szemléltetést szolgálja. A szintézis első lépésében az AC1 általános képletű transz-diénsavat a megfelelő AC2 általános képletű alkohollá redukáljuk, a műveletet oldószerben hidrid redukálószerrel végezzük. Az AC1 általános képletű kiindulási vegyület a kereskedelemben beszerezhető vagy a szakember számára ismert módon állítható elő. A megfelelő vegyületek előállítására olyan AC1 általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben az R^b szubsztituens a 3,4 vagy 5-helyzetben van. A megfelelő redukálószer közül említjük meg a lítium-alumínium-hidridet (LAH) valamint a nátrium-dietil-alumínium-hidridet. A fent említett redukálószer alkalmazásánál előnyös oldószerként éter típusú vegyületeket használunk. A kapott AC2 általános képletű transz-dienil-karbinolt ezt követően oxidáljuk vagy halogénezük, így olyan AC3 általános képletű transz-dién-vegyülethez jutunk, amelynek képletében Z^a jelentése formil- vagy halogénmetil-csoport, így például klór-metil-, bróm-metil- vagy jód-metilcsoport. Valamely alkoholnak aldehid származékká történő oxidációja jól ismert. Jelen esetben olyan oxidációs műveletet kell választani, hogy az oxidáció elég intenzív legyen ahhoz,

hogy az alkoholt aldehiddé oxidálja, de ne legyen olyan erélyesen oxidáló, hogy a diéncsoport is oxidálódjon. Az oxidációhoz kétféle módszert alkalmazhatunk. Az egyik megoldás szerint AC2 általános képletű transz-dienil-karbinolt halogén-szénhidrogén oldószerben krómium-trioxidból és piridinből képzett komplex-szel reagáltatunk, ily módon olyan vegyületet kapunk, amelynek képletben Z^a jelentése formilcsoport; a művelet kedvező hozammal megy végbe. A komplex reagenst főlegben alkalmazva az oxidáció szobahőmérsékleten néhány perc vagy óra alatt teljes mértékben végbemegy. Megfelelő reagensként alkalmazhatunk piridínium-kromátot vagy piridínium-klór-kromátot. Egy másik megoldás szerint mangán-dioxid segítségével egy allil-hidroxilt, mint például transz-dienil-karbinolt (AC2 általános képletű vegyület) aldehid származékká oxidálhatunk. Ezen művelet szobahőmérsékleten közömbös szerves oldószerben, így például toluolban jó hozammal megy végbe. Az a típusú halogénezési művelet, mint az AC2 általános képletű transz-dienil-karbinolnak AC3 általános képletű transz-dienné való átalakítása, ahol Z^a jelentése halogén-metilcsoport, szintén jól ismert. Ismeretes, hogy a hidroxil-alkánszármazékok vagy -hidroxil-alkénszármazékok foszfortartalmú halogénezőszerekkel reagálva a megfelelő alkil- vagy alkenil-halogenidet eredményezik. A művelet jó hozammal megy végbe, amennyiben a reakciót szobahőmérsékleten közömbös oldószerben, így például halogén-szénhidrogénben végezzük; foszfortartalmú halogénezőszerként szerepelhet PCl_3 , PBr_3 vagy metil-trifenoxi-foszfónium-jodid. Az AC3 általános képletű transz-dién vegyületek, amelyek képletében Z^a jelentése formil- vagy halogén-

metilcsoport, könnyen aminezhethők AC4 általános képletű amin/transz-dién származék képződése közben. Abban az esetben, ha Z^a jelentése formilcsoport, az AC3 általános képletű transz-dién-származékot R^cNH_2 általános képletű vegyülettel reagáltatjuk nátrium-ciano-bórhidrid és valamely oldószer, mint például metanol vagy acetonitril jelenlétében, ily módon AC4 általános képletű transz-dienil-amin származékhoz jutunk. Abban az esetben, ha Z^a jelentése halogén-metilcsoport, az AC3 általános képletű transz-dién vegyületeket felesleges mennyiségű R^cNH_2 vegyülettel kezeljük szobahőmérsékleten közömbös oldószerben, ily módon AC4 általános képletű amin/transz-dién származékot kapunk. Az AC4 általános képletű amin/transz-dién származékot ezt követően transz-fahéjsav-kloriddal vagy AC5 általános képletű szubsztituált transz-fahéjsav-kloriddal acilezzük, ily módon AC6 általános képletű dién-dienofil vegyületet kapunk. Az acilezést előnyösen valamely oldószer, ily például tetrahidrofuran jelenlétében végezzük, a művelethez valamely bázist, így például NaOH-t alkalmazunk, előnyösen hőkezelés közben. A kapott AC6 általános képletű dién/dienofil-származékokat gyűrűzárásnak vethetjük alá az intramolekuláris Diels-Alder reakció körülményei között, ily módon AC7 és AC8 általános képletű biciklusos származékok elegyét kapjuk. Az intramolekuláris Diels-Alder átalakítást előnyösen magas forráspontú szerves oldószerben végezzük, az AC6 általános képletű dién/dienofil származékot egyszerűen hőkezelve. Magas forráspontú szerves oldószerként jöhetnek számításba azok, amelyeknek forráspontja és 80 és 250 °C között van, mint például toluol, xilol vagy diklór-benzol. A reakciót végezhetjük ala-

csenyebb forráspontú oldószerek jelenlétében is nyomásálló edényben. A műveletet előnyösen 100 és 180 °C között végezzük normál nyomáson. Az AC7 és AC8 általános képletű biciklusos származékokat ezt követően hidrogénezzük, majd hidrid redukciónak vetjük alá, ily módon (1) és (3) általános képletű 4-fenil-(oktahidro vagy hexahidro)-1H-izoidol-származékokat kapunk. A hidrogénezést végezhetjük Raney-nikkel vagy nemes fém, így például palládium, platina, ródium vagy nikkel fellelt, hő alkalmazásával vagy anélkül, atmoszféra és 6.9×10^6 Pa (1000 psi) közötti nyomás között. Abban az esetben, ha R jelentése nitrocsopott, a hidrogénezést célszerű ruténium fölött végezni. A hidrid-redukciót célszerűen valamely redukálószerrel, alkalmas szerves oldószerben, mint például tetrahidrofuránban végezzük. Alkalmas redukálószerként számításba jöhet lítium-alumínium-hidrid, nátrium-dietil-alumínium-hidrid, bor-metil-szulfid vagy bor-tetrahidrofurán. Az AC7 és AC8 általános képletű biciklusos vegyületeket hidridredukciónak alávetve (3) és (1) általános képletű delta-6,7-izoidol-származékokat kapunk. Ezen hidridredukcióhoz redukálószerként előnyösen lítium-alumínium-hidridet vagy nátrium-dietil-alumínium-hidridet használunk.

AD: (1) és (2) általános képletű diasztereomerek szintézise

Az AD reakcióvázlat szerint az (1) és (2) általános képletű diasztereomereket kereskedelembe beszerezhető kiindulási anyagokból állíthatjuk elő, ezek közül említjük meg a transz-1-fenil-1,3-butadién-származékokat, amelyek 2, 3 vagy 4 R^b szubsztituenst hordoznak, a fumársav-észtereket és primer

aminokat. Abban az esetben, ha olyan ekvivalens transz-buta-1,3-diéneket alkalmazunk, amelyek 1-piridin- vagy 1-tiofén-csoportot hordoznak 1-fenil helyett, mint amilyenek az AD reakcióvázlaton AD1 jelzésű kiindulási vegyületként szerepelnek, olyan oktahidro- vagy hexahidro-1H-izoidol-származékokat kapunk, amelyekben a 4-helyzetben piridin- vagy tioféncsoport áll. A fenilcsoportot hordozó transz-buta-1,3-dién-származék a reakcióvázlaton csak példaként szerepel. Az AD reakcióvázlat első reakciólépésében AD1 általános képletű transz-1-fenil-1,3-buta-diént és AD2 általános képletű fumársav-észtert, ami egy dienofil vegyületet reagáltatunk, az intramolekuláris Diels-Alder átrendeződés eredményeként AD3 és AD4 általános képletű diasztereomer diésztereket kapunk. A Diels-Alder reakciót oly módon végezzük, hogy az AD1 általános képletű diént és az AD2 általános képletű dienofil vegyületet szerves oldószerhez adjuk, majd adott esetben az elegyet hőkezelve vagy Lewis-sav katalizátort hozzáadva vagy a reakcióelegyet nyomás alá helyezve hajtjuk végre a műveletet. A megfelelő oldószerek közül említjük meg a toluolt, xilolt, diklór-benzolt, étert, klór-metánt, diklór-metánt, tetraklór-metán, n-hexánt, benzolt, etilén-glikolt és vizet. Abban az esetben, ha hőkezelést alkalmazunk, célszerű magas forráspontú oldószert használni. A magas forráspontú szerves oldószerek forráspontja 80 és 250 °C között lehet. A művelethez használhatunk azonban alacsonyabb forráspontú oldószert is, ez esetben a műveletet nyomás alatt végezzük nyomásálló edényben. A megfelelő Lewis-sav katalizátorok közül említjük meg az alumínium-kloridot, az ón-kloridot vagy bór-trifluoridot. A reakciót általában szobahőmérséklet és 180 °C

közötti hőmérsékleten végezzük normál nyomáson. Ezt követően az AD3 és AD4 általános képletű diészter-származékokat hidrogénezzük, és hidrid redukciónak vetjük alá, a művelet eredményeként AD5 és AD6 általános képletű diasztereomér-diolo khoz jutunk. A hidrogénezést végezhetjük Raney-nikkel jelenlétében vagy nemes fém, így például palládium, platina, ródium vagy nikkel alkalmazásával, hőkezeléssel vagy anélkül, atmoszféra és 6.9×10^6 Pa (1000 psi) közötti nyomás alkalmazásával. Abban az esetben, ha R^a jelentése nitrocsop ort, előnyös, ha a hidrogénezést ruténium jelenlétében végezzük. A hidrid redukciót célszerűen megfelelő oldószerben valamely redukálószer segítségével végezzük. Megfelelő redukálószerként szerepelhet lítium-alumínium-hidrid (LAH) vagy nátrium-dietil-alumínium-hidrid. Oldószerként célszerűen használhatunk a fent említett redukálószer ek esetében éter típusú oldószereket. A kapott AD5 és AD6 általános képletű diol-származékokat ezt követően aktíváljuk, így a hidroxilcsop ortot egy Z^b leszakadó csoporttal helyettesítjük, leszakadó csoportként szerepelhet jodid, mezilát (metán-szulfonát), tozilát (p-toluol-szulfonát), vagy trifluor-metán-szulfonát, ily módon AD7 és AD8 általános képletű aktívált diolszármazékokat kapunk. Az aktíválás első műveleténél a hidroxilcsop ortot metán-szulfonát-csoporttá alakíthatjuk, metán-szulfonil-kloridos kezeléssel trietil-amin jelenlétében. A műveletet valamely megfelelő oldószer, így például diklór-metán jelenlétében, alacsony hőmérsékleten végezzük. Abban az esetben, ha leszakadó csoportként jodid szerepel, a jodid származékot két módszerrel állíthatjuk elő, illetőleg egy második és egy harmadik aktíválási eljárással. A második eljá-

rásnál kiindulási anyagként a fentiek szerint előállított metán-szulfonil-csoportot hordozó vegyületet használjuk, ezt valamely aktivált vegyülettel, így nátrium-jodiddal reagáltatjuk megfelelő oldószerben, a műveletet alacsony vagy szobahőmérsékleten végezzük. A harmadik módszer szerint a jodid származékokat közvetlenül az AD5 és AD6 általános képletű diolszármazékokból állíthatjuk elő a szakember számára jól ismert módon. Így például a hidroxilcsoportot hordozó vegyületet metil-trifenoxi-foszfónium-jodiddal reagáltatjuk megfelelő oldószerben; oldószerként használhatunk dimetil-formamidot; a műveletet alacsony hőmérsékleten vagy szobahőmérsékleten végezzük; így közvetlenül a keresett jodid-származékokhoz jutunk. Egy negyedik aktiválási művelet szerint a hidroxilcsoportot a reakcióképes trifluor-metán-szulfonát-csoporttá (triflát) alakíthatjuk. E műveletnél a hidroxilcsoportot hordozó vegyületet trifluor-metán-szulfonsav-anhidriddel (triflinsav-anhidrid) reagáltatjuk valamely mérsékelten aktív, nem nukleofil bázis, így például 2,6-lutidin, 2,4,6-kollidin vagy 2,6-di-terc-butil-4-metil-piridin jelenlétében megfelelő oldószerben, így például diklór-metánban alacsony hőmérsékleten; a művelet eredményeként triflát csoportot hordozó vegyületet kapunk.

Az AD reakcióvázlat utolsó reakciólépésében az AD7 és AD8 általános képletű reakcióképes diol-származékokat (1) és (2) általános képletű diasztereomerekké alakíthatjuk, amennyiben e vegyületeket AD9 általános képletű primer aminnal reagáltatjuk. Általában a műveletet egyszerűen úgy végezzük, hogy az AD9 általános képletű primer amin az AD7 vagy AD8 általános képletű aktivált diolszármazékhoz adjuk

megfelelő oldószeres közegben, alacsony hőmérsékleten vagy szobahőmérsékleten. A megfelelő oldószerek közül számításba jöhetnek az acetonitril, alkoholok, dimetil-formamid vagy diklór-metán.

Az (1) és (2) általános képletű delta-5,6-izoindol-származékok előállítására az AD3 és AD4 általános képletű diészte-reket hidrid redukciónak vetjük alá, ily módon AD5 és AD6 általános képletű telítetlen diolszármazékokhoz jutunk. Az AD5 és AD6 általános képletű vegyületeket az AD7 és AD8 telítetlen közbenső termékeken keresztül (1) és (2) általános képletű delta-5,6-izoindol-származékokká alakítjuk. Ezen hidrid redukcióhoz megfelelő redukálószerként használhatunk lítium-alumínium-hidridet vagy nátrium-dietyl-alumínium-hidridet. Az AD5, AD6, AD7 és AD8 általános képletű telítetlen közbenső termékeknek (1) és (2) végtermékké való átalakításánál ugyanolyan módszert alkalmazunk, mint a telített vegyületek előállításánál. Az (1) és (2) általános képletű delta-4,5-izoindol-származékokat oly módon kapjuk, hogy az (1) és (2) általános képletű delta-5,6-izoindol vegyületeket valamely erősen bázikus reagenssel, mint például kálium-terc-butoxiddal izomerizáljuk.

AE: (4) általános képletű diasztereomerek szintézise

Az AE reakcióvázlatban szereplő (4) általános képletű diasztereomert a kereskedelembe beszerezhető kiindulási vegyületekből állíthatjuk elő, kiindulási vegyületként használhatunk olyan transz-1-fenil-1,3-butadién-származékokat, amelyek 2,3 vagy 4 helyzetben R^b szubsztituenset hordoznak, e vegyületet maleimiddel ^{nsavij} reagáltatjuk. Abban az esetben, ha olyan ekvivalens transz-buta-1,3-dién-származékokat alkalmazunk, ame-

lyekben 1-piridin- vagy 1-tiofén-csoport szerepel az AE reakcióvázlatban szereplő 1-fenilcsoport helyett (AE1 általános képletű kiindulási vegyület), olyan oktahidro- vagy hexahidro-1H-izoindol-származékokat kapunk, amelyekben a fenilcsoport helyében a 4-helyzetben piridin vagy tiofén-csoport áll. A reakcióvázlaton szereplő fenilcsoportot hordozó transz-buta-1,3-diénszármazék csak egy megoldást szemléltet. Az AE reakcióvázlaton első lépésként transz-1-fenil-1,3-butadiént (AE1 általános képletű vegyület) AE2 általános képletű maleinsavimiddel mint dienofil vegyülettel reagáltatunk a Diels-Alder intramolekuláris átrendeződés körülményei között, így AE3 általános képletű imidszármazékhoz jutunk. A Diels-Alder reakciót oly módon végezzük, hogy az AE1 általános képletű diént egy AE2 általános képletű dienofilt szerves oldószerhez adunk, majd adott esetben hőkezelést végzünk, vagy Lewis-sav-katalizátort használunk vagy a reakcióelegyet nyomás alá helyezzük. Megfelelő oldószerként általában toluolt, xilolt, diklór-benzolt, étert, klór-metánt, diklór-metánt, tetraklór-metánt, n-hexánt vagy benzolt használunk. Az esetben, ha a műveletet hőkezeléssel végezzük, célszerű magas forráspontú oldószert használni. A magas forráspontú szerves oldószerek forráspontja 80 és 250 °C között van. A reakciót végezhetjük alacsonyabb forráspontú oldószer jelenlétében is, ez esetben nyomás alatt álló edényt használunk. Lewis-sav-katalizátorként alkalmazhatunk alumínium-kloridot, ón-kloridot vagy bór-fluoridot. A műveletet célszerűen szobahőmérséklet és 180 °C közötti hőmérsékleten végezzük normál nyomáson. Ezt követően a kapott AE3 általános képletű imidszármazékot hidrogénezzük és hidrid redukciót végzünk, ily

módon (4) általános képletű diasztereomer terméket kapunk. A hidrogénezéshez használhatunk Raney-nikkelt vagy valamely nemes fémet, így például palládiumot, platinát, ródiutot vagy nikkelt, a műveletet végezhetjük hőkezeléssel vagy anélkül, atmoszféra és 6.9×10^6 Pa (1000 psi) közötti nyomáson. Abban az esetben, ha R^{α} jelentése nitrocsoport, célszerű a hidrogénezést ruténium jelenlétében végezni. A hidridredukciót végezhetjük megfelelő oldószerben, így például tetrahidrofuránban, valamely redukálószer jelenlétében. Megfelelő redukálószerként szerepelhet lítium-alumínium-hidrid, nátrium-dietil-alumínium-hidrid, bór-metil-szulfid vagy bór-THF. Az AE3 általános képletű biciklusos vegyületeket hidrid-redukciónak vetjük alá, amikor is (4) általános képletű delta-5,6-izoindol-származékokat vagy a delta-5,6-izoindol- és delta-4,5-izoindol-származékok elegyét kapjuk. A hidridredukcióhoz megfelelő redukálószerként figyelembe jöhet lítium-alumínium-hidrid vagy nátrium-dietil-alumínium-hidrid. A delta-5,6-izoindol-származékokat valamely erősen bázikus oldószerrel, mint például kálium-terc-butoxiddal izomerizálva delta-4,5-izoindolhoz jutunk.

Amint fentiekből kitűnik, az AA-AD reakcióvázlat szerint diasztereomer elegyeket állítunk elő. A szakember számára világos, hogy ezen elegyekből a diasztereomerek kromatográfiás módszerrel, sőt kristályosítási technológiával vagy egyéb módszerekkel egymástól elválaszthatók. Az is világos, hogy az elkülönítést végezhetjük a reakció folyamatának bármely más pontján is, a diasztereomer elegyek képződését követően. Így például az AD reakcióvázlat szerint keletkező AD3 és AD4 általa-

nos képletű közbenső termékeket a további lépéseket megelőzően diasztereomerekre választhatjuk szét.

Mindegyik 1-4 diasztereomer két-két enantiomerrel rendelkezik és a fentiekben bemutatott szintetikus úton ezen enantiomerek racém elegyét kapjuk. Az egyes enantiomereket optikailag aktív segédanyagok alkalmazásával nitrogéngáz bevezetése közben különíthetjük el. Ezen műveletet szemlélteti az AF reakcióvázlat. Az AD reakcióvázlaton feltüntetett AD7 általános képletű közbenső terméket egy AF1 általános képletű optikailag aktív vegyülettel reagáltatunk, az alkilezéshez (+)- vagy (-)- α -metil-fenetil-amint, (+)- vagy (-)-metil-p-klór-fenetil-amint vagy (+)- vagy (-)- α -metil-naftil-amint használunk. Az alkilezést megfelelő oldószerben magasabb hőmérsékleten vagy szobahőmérsékleten végezzük megfelelő bázis, így például kálium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát vagy diizopropil-etil-amin jelenlétében. Megfelelő oldószerként számításba jöhet acetonitril, alkoholok, dimetil-formamid vagy diklór-metán. Az alkilezés eredményeként AF2 és AF3 diasztereomereket kapunk. E két vegyületet kromatográfiás úton egymástól elkülöníthetjük. A nitrogénatomra kapcsolódó, optikailag aktív segédanyagot, az α -fenetilt, katalitikus debenzilezés segítségével távolíthatjuk el, e művelethez palládium-katalizátort használunk, amikor is AF4 és AF5 általános képletű NH származékokat kapunk. Másik megoldásként az optikailag aktív segédanyagot oly módon távolítjuk el, hogy az AF2 és AF3 általános képletű vegyületeket klór-hangyasav-észterrel, így például ACE-kloriddal vagy VOC-val reagáltatjuk. Az R^c csoportot ezt követően alkilezéssel vagy redukzív alkilezéssel kapcsoljuk a nitrogénatomhoz. Abban az

esetben, ha alkilezést végzünk, olyan $R^{\circ}Z$ általános képletű reagenst alkalmazunk, ahol Z jelentése egy leszakadó csoport, a leszakadó csoport jelentését az AD reakcióvázlatnál részleteztük. Az alkilezést megfelelő oldószerben magasabb hőmérsékleten vagy pedig szobahőmérsékleten egy alkalmas bázis, mint például kálium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát vagy diizopropil-etil-amin jelenlétében végezzük. Megfelelő oldószerként számításba jöhet acetonitril, alkoholok, dimetil-formamid vagy diklór-metán. Abban az esetben, ha redukív alkilezést végzünk, az AF4 és AF5 általános képletű vegyületet valamely karbonilvegyülettel és egy hidrogén forrásként szolgáló vegyülettel reagáltatjuk. Hidrogénforrásként szerepelhet maga a hidrogén, palládium vagy platina katalizátor jelenlétében vagy $NaBH_3CN$ vagy hangyasav magasabb hőmérsékleten. Abban az esetben, ha karbonilszármazékként formaldehidet használunk, R° jelentése metilcsoport; acetaldehid használata esetében az R° szubsztituens jelentése etilcsoport; benzaldehid használatakor R° jelentése benzilcsoport; aceton esetében R° jelentése izopropilcsoport.

Az AA-AE reakcióvázlatokon feltüntetett műveleteknél az R° szubsztituens bevitelénél egy optikailag aktív segédanyagot alkalmazunk a fentiekben ismertetettek szerint, a művelet eredményeként diasztereomereket kapunk, amelyeket kívánt esetben enantiomerekké választhatunk szét. Másik megoldásként az (1)-(4) általános képletű diasztereomerek rezolválásánál optikailag aktív savat használunk; királis savként figyelembe jöhet (+)- vagy (-)-ditoluoil-borkősav, (+)- vagy (-)-kámfor-szulfonsav, (+)- vagy (-)-ditolil-borkősav. Az így kapott dia-

sztereomer elegyet elkülönítjük, majd bázissá alakítjuk, így a kívánt enantiomerekhez jutunk.

A kiindulási vegyületek előállítása jól ismert módon történik; az AA3, AB2 és AC5 általános képletű transz-fahéjsav-klorid kiindulási vegyületeket, továbbá a megfelelő tienil- és piridil-ekvivalenseket két ismert kondenzációs reakció valamelyikével állíthatjuk elő. A Knoevenagel kondenzációs reakciónál egy adott esetben szubsztituált aril-aldehidet $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ képletű malonsavval reagáltatunk piridin jelenlétében, így transz- β -aril-akrilsavat kapunk. A Perkin kondenzációs reakció révén egy adott esetben szubsztituált aril-aldehidet CH_3COOH acetáttal reagáltatunk ecetsavanhidrid jelenlétében, így transz- β -aril-akrilsavat kapunk. A transz-fahéjsav-kloridot transz-fahéjsavból kiindulva állíthatjuk elő e vegyületet halogénezőszerszel, így például tionil-kloriddal, oxalil-kloriddal vagy foszforil-kloriddal reagáltatva. Az AD1 és AE1 általános képletű 1-aril-transz-buta-1,3-dién-kiindulási vegyületeket, amelyek 2,3- vagy 4-helyzetben R^b szubsztituenst és adott esetben egy R^a szubsztituenst hordoznak, Wittig-reakció segítségével állíthatjuk elő. A Wittig-reakció során az adott esetben szubsztituált allil-trifenil-foszfónium-halogenideket adott esetben szubsztituált aril-aldehiddel reagáltatunk valamely bázis és megfelelő oldószer jelenlétében $-50\text{ }^\circ\text{C}$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten. Bázisként eredményesen alkalmazhatunk kálium-terc-butoxidot, n-butil-lítiumot és nátrium-hexametil-diszilazidot; oldószerként szerepelhet valamely közömbös oldószer, mint például tetrahidrofurán. Az AE2 általános képletű kiindulási vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy $\text{R}^\circ\text{NH}_2$ álta-

lános képletű primer amint maleinsavanhidridhez adunk szobahőmérséklet és magasabb hőmérséklet közötti hőmérsékleten, majd a kapott terméket in situ kondenzáljuk; a kondenzálást végezhetjük egyszerű hőkezeléssel, mintegy 150 °C hőmérsékleten vagy valamely kondenzálószer, mint például ecetsavanhidrid vagy tionil-klorid alkalmazásával.

Mint fentiekben említettük, a második szintetikus lépés feladata, hogy a 4-fenil-(oktahidro- vagy hexahidro)-1H-izoindol vázra a megfelelő R^a , R^b vagy R^c szubsztituenst vigyük fel. Abban az esetben, ha R^c szubsztituenst kívánunk a vegyületbe bevinni, a szubsztituens célszerűen a kiindulási vegyületen rajta van. Az AA reakcióvázlaton a kiindulási vegyületként szereplő AA1 általános képletű vegyületen a keresett R^c szubsztituens már rajta van. Hasonlóképpen az AB, AC, AD és AE reakcióvázlaton a kiindulási vegyületként szereplő AB1, AC4, AD9 és AE2 általános képletű vegyületek már megfelelő szubsztituenst hordoznak. Másik megoldásként az R^c szubsztituenst egy benzil prekuzorról vehetjük át. A nitrogénatomon szereplő benzilcsoportot katalitikus debenzilezéssel távolítjuk el palládium katalizátor jelenlétében, így a megfelelő, NH csoportot tartalmazó vegyülethez jutunk. Másik megoldásként a benzilcsoportot klór-hangyasav-észter reagenssel, így például ACE-kloriddal vagy VOC-vel reagálatatva távolíthatjuk el a prekuzorról. Ezt követően az R^c csoportot alkilezéssel vagy redukzív alkilezéssel a nitrogénatomra kapcsolhatjuk. Amennyiben alkilezést végzünk, olyan R^cZ reagenst használunk, ahol Z jelentése leszakadó csoport, a leszakadó csoport jelentését az AD reakcióvázlatnál részleteztük. Az alkilezést megfelelő oldószerben maga-

sabb hőmérsékleten vagy szobahőmérsékleten végezzük megfelelő bázis, mint például kálium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát vagy diizopropil-etil-amin jelenlétében. Megfelelő oldószerként szerepelhet acetonitril, alkoholok, dimetil-formamid vagy diklór-metán. Abban az esetben, ha redukív alkilezést végzünk, az NH tartalmú vegyületet valamely karbonil származékkal és egy hidrogén forrással reagáltatjuk. Hidrogénforrásként szerepelhet hidrogén, palládium vagy platina katalizátor jelenlétében vagy NaBH_3CN vagy hangyasav magasabb hőmérsékleten. Abban az esetben, ha karbonilcsoportként formaldehid szerepel R^c jelentése metilcsoport; acetaldehidet használva R^c jelentése etilcsoport; benzaldehid esetében R^c jelentése benzilcsoport; aceton alkalmazásakor R^c jelentése izopropilcsoport.

R^b szubsztituens esetében megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületet használunk. Az AA reakcióvázlaton a kiindulási vegyületként szereplő AA1 általános képletű vegyület már hordozza a keresett R^b szubsztituenst. Az AB, AC, AD és AE reakcióvázlaton a kiindulási vegyületként szereplő AD5, AC1, AD1 és AE1 általános képletű vegyületek szintén megfelelően vannak szubsztituálva. Magától értetődik, hogy R^c és R^b szubsztituensek esetében a kívánt szubsztituensek bevitelére jól ismert módszereket és megfelelő reagenseket használhatunk.

Az R^a szubsztituens esetében maga a szubsztituens és a vegyület, amelyhez ez kapcsolódik, széles tartományban változhat, ezért ez részletes ismertetést igényel. Az AA3, AB2 és AC5 képletű transz-fahéjsav-klorid piridil és tiofén ekvivalensei vagy az AD1 vagy AE1 képletű vegyületek 1-piridil-transz-buta-

-1,3-dién vagy 1-tienil-transz-buta-1,3-dién ekvivalensei olyan R^{a2} szubsztituenst hordoznak, ahol R^{a2} jelentése halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport. Az R^{a2} szubsztituenst a tienil vagy piridil kiindulási vegyületre visszük fel és az AA, AB, AC, AD és AE reakcióvázlatokon keresztül a szintézis folyamán megtartjuk. Ezen kiindulási vegyület előállítására R^{a2} csoporttal szubsztituált piridilt vagy tienil-aldehidet állítunk elő, a műveletet Knoevenagel kondenzáció vagy Perkin kondenzáció vagy Wittig-reakció segítségével végezzük. Az AA3, AB2 és AC5 általános képletű transz-fahéjsav-klorid vegyületek vagy az AD1 és AE1 képletű transz-1-fenil-1,3-butadién-származékok R^{a1} szubsztituenst hordoznak, ahol R^{a1} jelentése hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, (ahol szubsztituensként 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxil vagy perhalogén szerepel) 1-4 szénatomos alkoxi-, szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxics csoport (ahol szubsztituensként perfluoratom szerepel), 1-4 szénatomos alkiltio-, ciano-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, fenil-, fenil-tio-, 1-4 szénatomos acil-amino-, karboxi-, 1-4 szénatomos acil- vagy benzoilcsoport.

Az R^{a1} szubsztituensek nagyrészt a transz-fahéjsav-kloridra vagy a transz-1-fenil-1,3-butadiénre visszük fel és ezeket az AA, AB, AC, AD vagy AE reakcióvázlaton feltüntetett szintézisen visszük keresztül. Mint a fentiekben említettük, ezen kiindulási anyagok előállításánál mindössze az R^{a1} szubsztituenst hordozó benzaldehidet kell előállítani, majd ezen aldehidet a Knoevenagel kondenzációban, Perkin kondenzációban

vagy Wittig-reakcióban használjuk fel. Ezen esetekben az R^{a1} szubsztituens jelentése lehet halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport (amely szubsztituensként 1-4 szénatomos alkoxicsoportot vagy perhalogént hordozhat), 1-4 szénatomos alkoxi-, szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxicsoport (ahol szubsztituensként perfluoratom szerepelhet), 1-4 szénatomos alkil-tio-, nitro-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-, fenil-, fenil-tio-, 1-4 szénatomos acil- vagy benzilcsoport. Ebben az esetben a hidroxilcsoportot vagy a hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportot az R^{a1} szubsztituens helyén oly módon tarthatjuk meg, hogy a hidroxilcsoportot metil- vagy benzilcsoporttal védjük az oktahidro- vagy hexahidro-1H-izoidolin vázon, majd a védőcsoportokat a szintézis végén BBr_3 -mal halogén-szénhidrogén oldószer jelenlétében csökkentett nyomáson leszakítjuk, vagy a leszakítást hidrogén-bromiddal vagy hidrogén-jodiddal végezzük vizes közegben magasabb hőmérsékleten. Az R^{a1} helyén cianocsoportot tartalmazó vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy az oktahidro- vagy hexahidro-1H-izoidol vázra prekursor szubsztituensként brómot viszünk fel, majd a bróm prekursor-szubsztituenst közömbös oldószerben magasabb hőmérsékleten nátrium-cianiddal vagy réz-cianiddal regáltatjuk $Pd(0)$ katalizátor jelenlétében; ily módon a brómatomot cianocsoportra cseréljük le. Abban az esetben, ha a végtermékre 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoportot kívánunk felvinni, oly módon járunk el, hogy az oktahidro- vagy hexahidro-1H-izoidol vázon lévő 1-4 szénatomos alkil-tio prekursor-szubsztituenst ecetsavas közegben hidrogén-peroxiddal, vagy vizes közegben kálium-permanganát-

tal, vagy salétromsavval, nátrium-perboráttal vagy meta-klór-perbenzoesavval halogén-szénhidrogénes közegben reagáltatjuk. Az 1-4 szénatomos alkil-szulfonilcsoportot hordozó végtermékhez oly módon juthatunk, hogy az oktahidro- vagy hexahidro-1H-izoindol vázon lévő 1-4 szénatomos alkil-tiocsoportot oxidáljuk, az oxidálást végezhetjük vizes közegben nátrium-perjodáttal vagy egy halogén-szénhidrogén oldószer jelenlétében meta-klór-perbenzoesavval. A végterméken lévő aminocsoporthoz úgy jutunk, hogy az NO₂ csoportot katalitikus redukciónak vetjük alá, az alkil-aminocsoportot pedig az aminocsoport ezt követő acilezésével, majd hidrid jelenlétében végzett redukciójával állíthatjuk elő. Az 1-4 szénatomos acil-aminocsoportot hordozó végtermékhez úgy jutunk, hogy az oktahidro- vagy hexahidro-1H-izoindol vázon lévő amino-prekursor szubsztituenst 1-4 szénatomos karbonsavval vagy ennek anhidridjével reagáltatjuk. A végterméken lévő karboxilcsoportot úgy kapjuk, hogy az oktahidro- vagy hexahidro-1H-izoindol vázon lévő ciano-prekursor szubsztituenst magasabb hőmérsékleten polifoszforsavval hidrolizáljuk, vagy nátrium-hidroxiddal parciális elszappanosítást végzünk, amikor is karboxamidocsoporthoz jutunk, majd ezt nátrium-hidroxiddal tovább hidrolizáljuk. R^{a1} helyében előnyösen valamely alábbi csoport állhat: hidroxil-, brómatom, klóratom, fluoratom, metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, terc-butil-, metoxi-metil-, etoxi-etil-, hidroxil-metil-, hidroxil-etil-, hidroxil-propil-, trifluor-metil-, triklór-metil-, metoxi-, etoxi-, terc-butoxi-, trifluor-metoxi-, metil-tio-, etil-tio-, n-propil-tio-, ciano-, nitro-, amino-, metil-amino-, etil-amino-, n-propil-amino-, dimetil-amino-, dietil-amino-, metil-etil-amino-, metil-szulfonil-,

etil-szulfonil-, n-propil-szulfonil-, metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, n-propil-szulfonil-, fenil-, fenil-tio-, formil-amido-, acetamido-, propionil-amido-, karboxi-, formil-, acetyl-, propionil- vagy benzilcsoport;

Az R^{a2} helyében álló csoportok közül előnyös csoportként említjük meg a brómatomot, klóratomot, fluoratomot, metil-, etil-, n-propil-, izo-propil-, terc-butylcsoportot.

R^b helyében előnyösen hidrogénatom, metil-, etil-, n-propil-, izo-propil- vagy terc-butylcsoport áll.

Az R^c helyében álló előnyös csoportok közül említjük meg a hidrogénatomot, metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, terc-butyl-, benzil-, difenil-metil-, dimetil-amino-metil-, dimetil-amino-etil-, dimetil-amino-propil-, dietil-amino-metil-, dietil-amino-etil-, allil-, benzil-, ciklopropil-metil-, ciklopropil vagy ciklohexilcsoportot.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek R^a , R^b és R^c helyén egyidejűleg az alábbi csoportokat hordozzák:

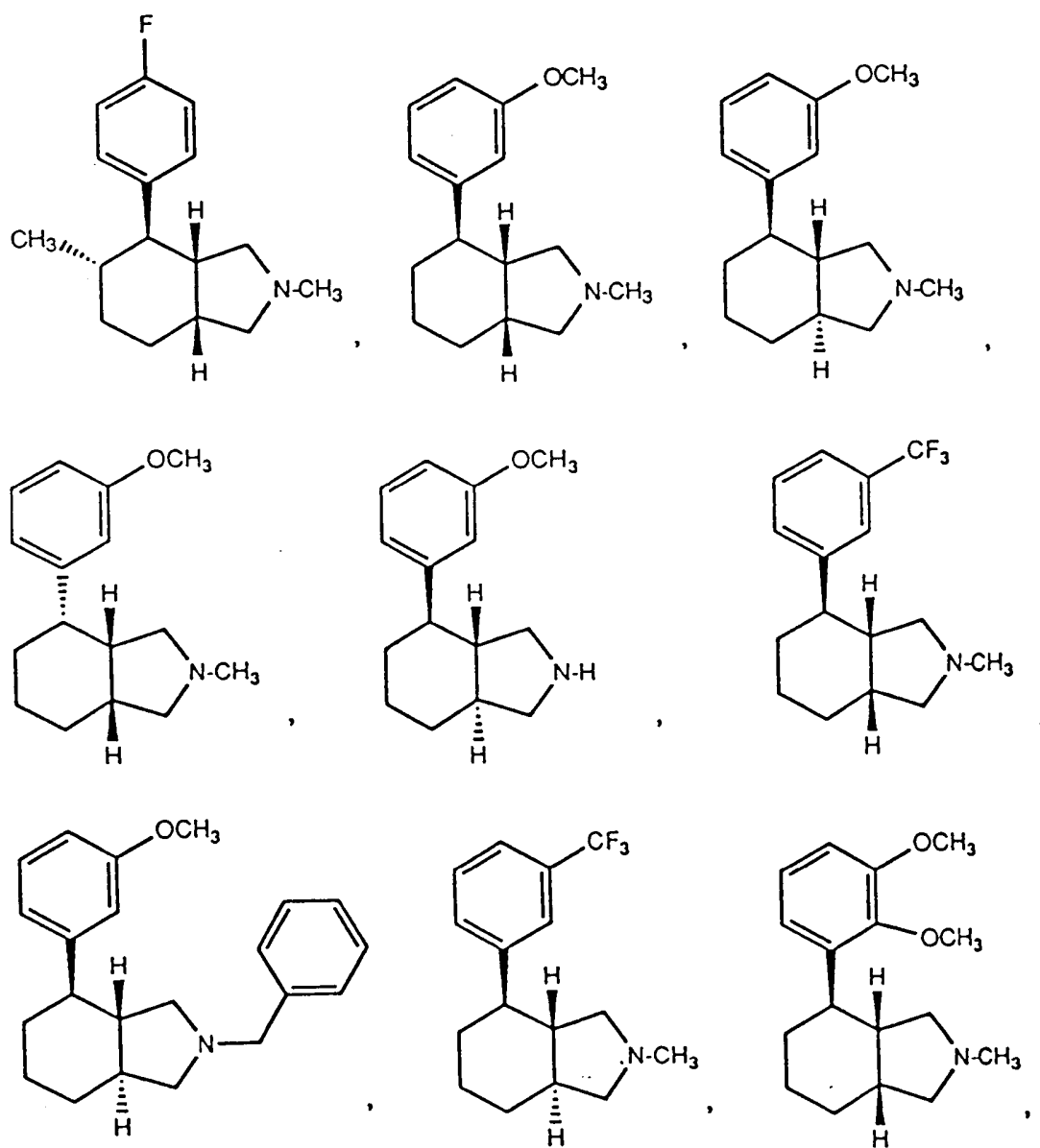
R^a	R^b	R^c
4'-F	5-Me	Me
3'-metoxi	H	Me
3'-metoxi	H	H
3'-CF ₃	H	Me
3'-metoxi	H	benzil
2',3'-dimetoxi	H	Me
3',4'-diklór	H	Me
3'-OH	H	Me
.	H	Me

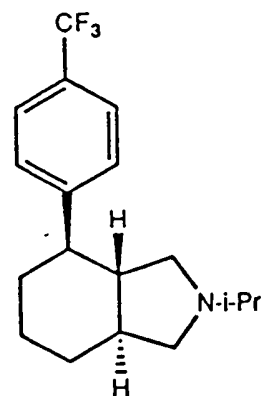
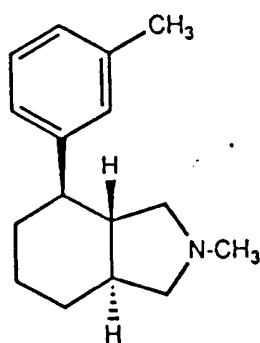
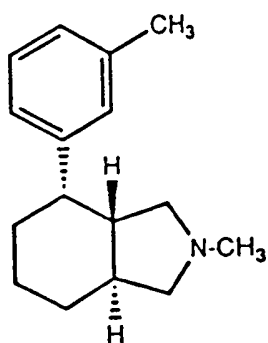
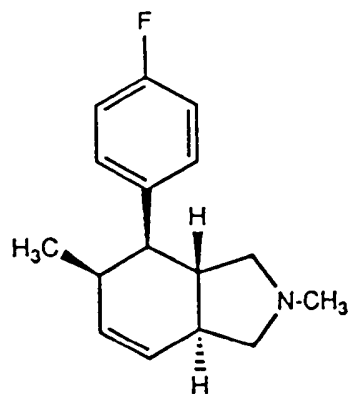
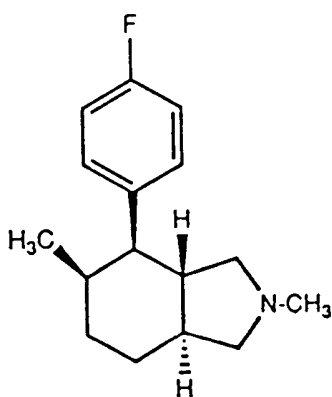
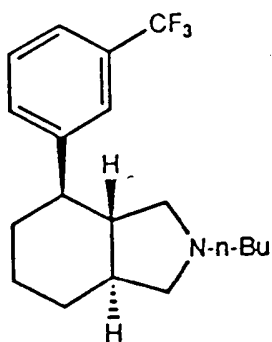
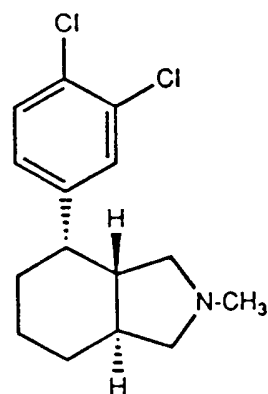
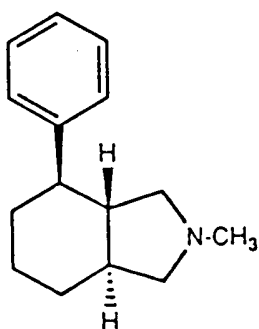
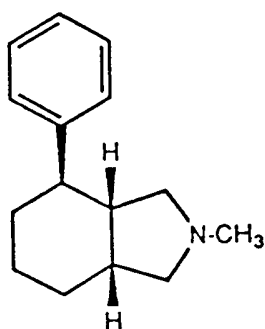
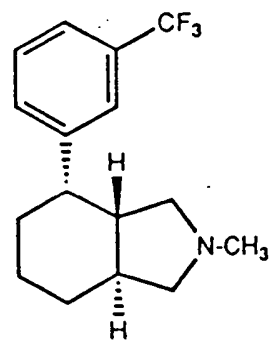
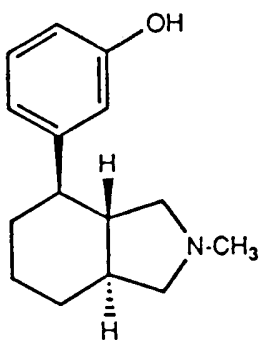
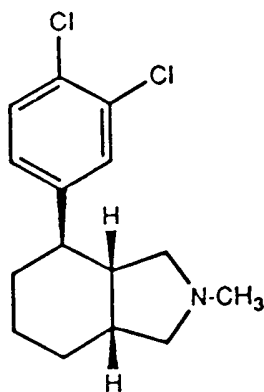
4'-CF ₃	H	Me
3'-CF ₃	H	n-butil
4'-NO ₂	H	Me
4'-NH ₂	H	Me
4'-NHCOCH ₃	H	Me
4'-Cl	H	Me
2'-Cl	H	Me
2',5'-diklór	H	Me
4'-F	H	Me
4'-metoxi	H	Me
3',4'-dimetoxi	H	Me
4'-izopropil	H	Me
4'-CN	H	Me
4'-Br	H	Me
4'-SMe	H	Me
4'-SO ₂ Me	H	Me, és
3'-metoxi	H	benzil

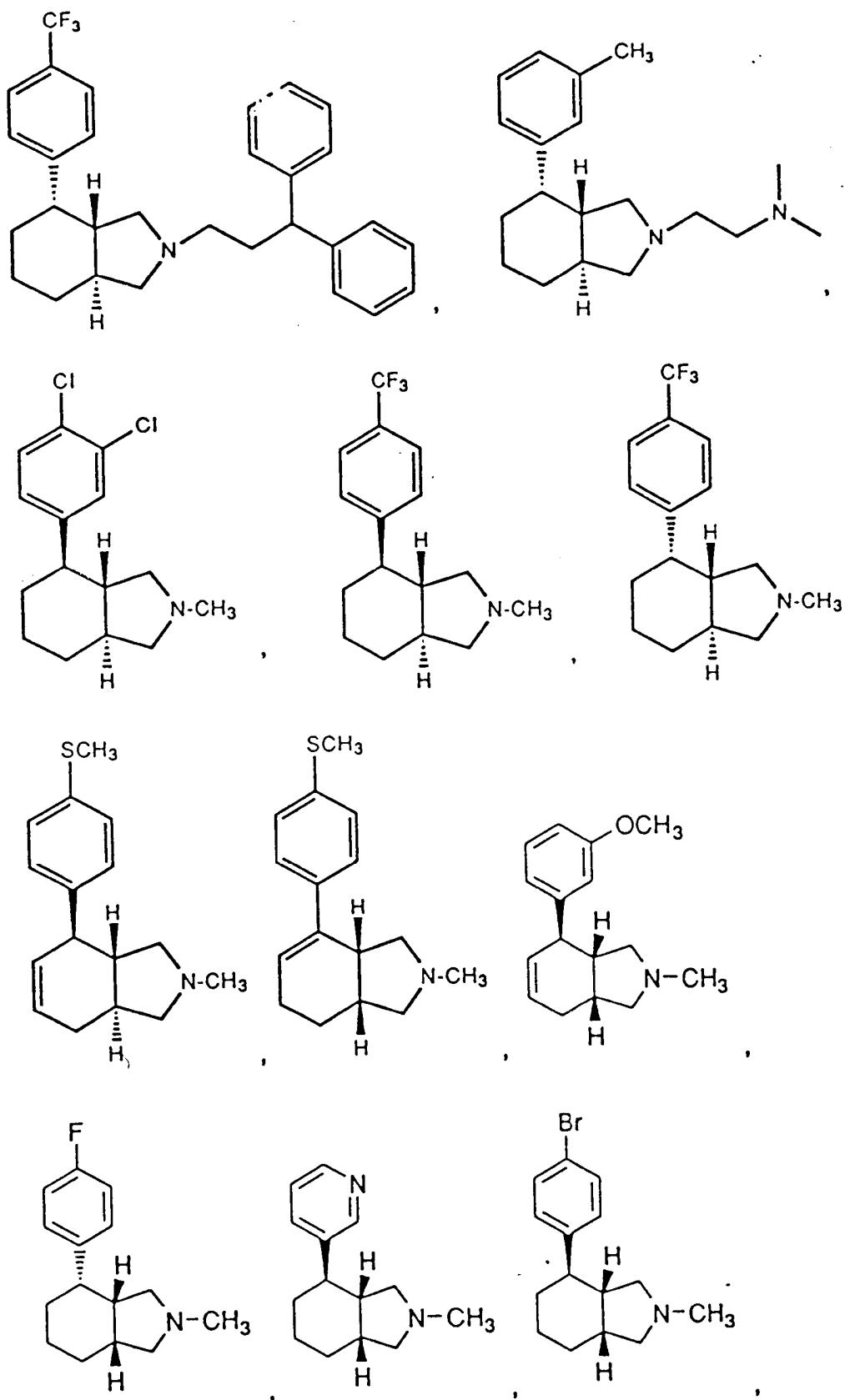
Az előnyös vegyületekhez tartoznak ezek sztereoizomerjei is.

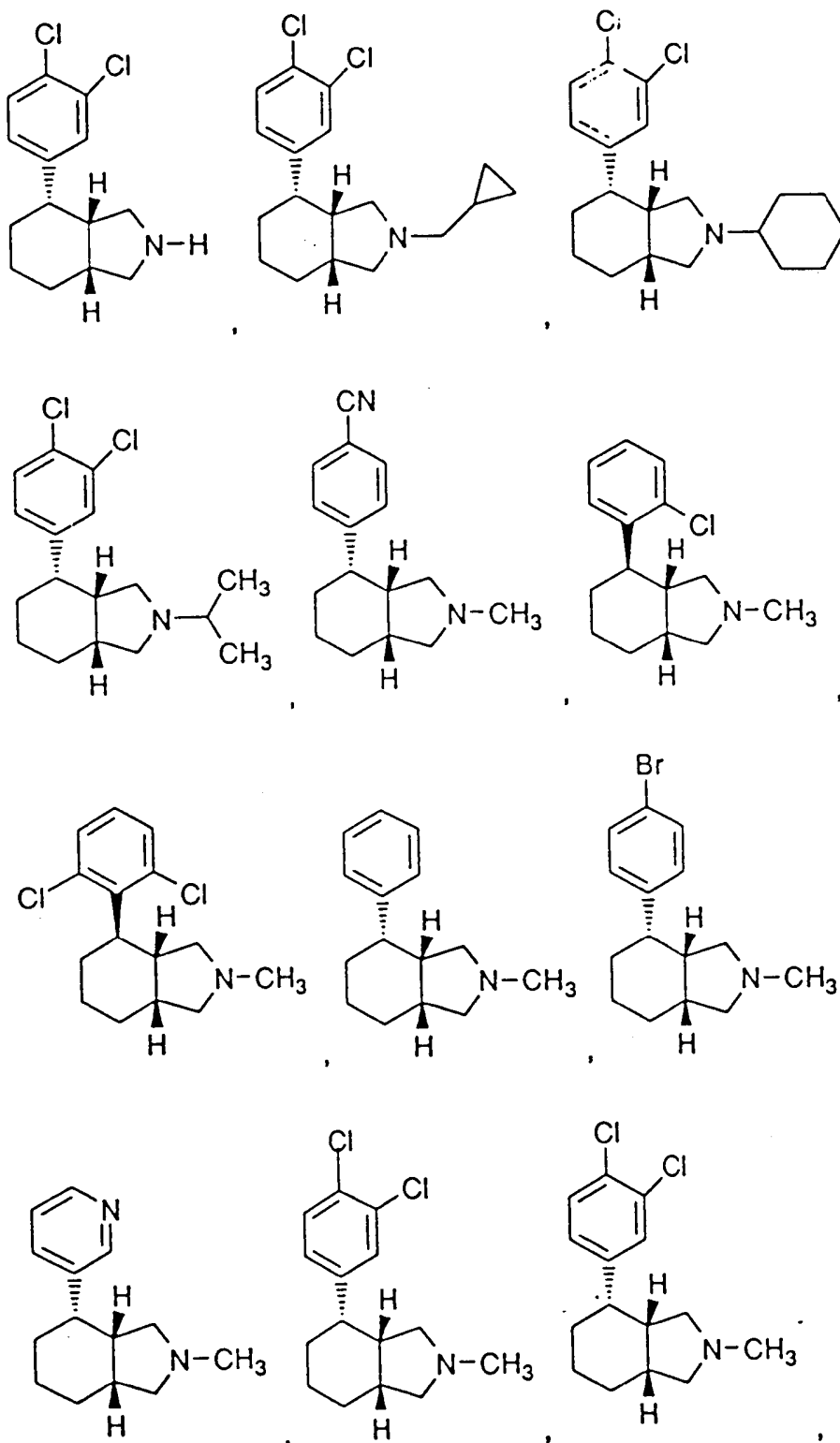
Legelőnyösebbek az alábbi (I) általános képletű vegyületek:

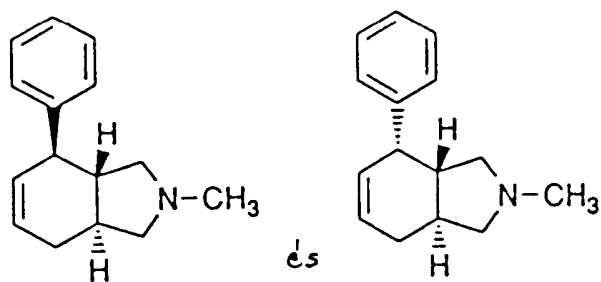
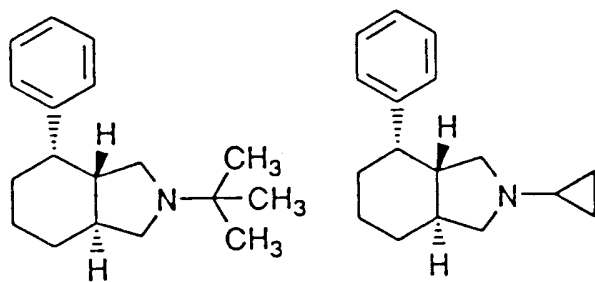
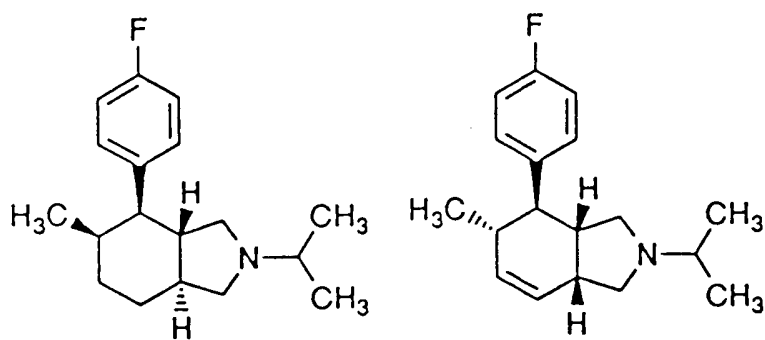
- 33 -











A találmány szerinti vegyületek analgetikus hatását az alábbi vizsgálat segítségével ellenőrizzük, a vizsgálatokhoz egereket használunk, az állatoknál acetil-kolin-bromid segítségével összehúzódot idézünk elő.

Acetil-kolin-bromiddal előidézett alhasi összehúzódot vizsgálata egereken

A vizsgálat során ellenőriztük egereken az acetyl-kolinnal előidézett alhasi összehúzódot mértékét; a vizsgálatot Collier és munkatársai által ismertetett módszer szerint végeztük [Brit. J. Pharmacol. Chem. Ther. 32, 295-310 oldal, (1968)], a vizsgálati módszert csekély mértékű változtatással alkalmaztuk az (I) általános képletű vegyületek analgetikus hatásának értékelésére. A vizsgálati vegyületeket vagy a megfelelő hordozóanyagot orálisan (p.o.) adjuk az állatoknak, majd 30 perc eltelte után intraperitoneálisan (i.p.) 5,5 mg/kg dózisú acetyl-kolin-bromidot (Matheson, Coleman and Bell, East Rutherford, NJ) adunk injekció formájában az állatoknak. Az egereket ezután hármas csoportokban átlátszó üvegedényekbe helyezzük, majd az állatokat 10 percig ellenőrizzük, figyelemmel az esetleg fellépő alhasi görcsökre (az állatoknál az alhasfalán görcssorozatot észlelhetünk, ezután a törzs elfordulása és a hátsó végtagok kinyújtása lép fel). Az analgetikus hatást %-ban fejezzük ki; a fájdalmat előidéző stimulusok inhibícióját alapul véve az eredményeket a következőképpen számítjuk ki:

a válasz inhibíciójának %-a (azaz analgetikus hatás %-a) = a kontroll állatok által adott válasz számának és a gyógyszerrel kezelt állatok által adott válasz számának diffe-

renciáját osztva a kontroll állatok által adott válasz számával, majd a hányadost 100-zal szorozva.

Kontroll állatként legalább 15 egeret alkalmazunk, hasonlóképpen 15 állatot kezelünk a vizsgálati vegyülettel. Minden egyes dózis/válasz-görbe és ED₅₀ érték meghatározáshoz legalább 3 dózist használunk (ED₅₀ jelöli azt a dózisértéket, amely 50 %-os analgetikus hatást biztosít). Az ED₅₀ értékeket is ezek 95 %-os megbízhatósági határait komputer segítségével határozzuk meg.

1. táblázat

Acetil-kolin-bromiddal előidézett alhasi összehúzódás vizsgálata egereken

vizsgált vegyület száma	inhibitalás %-ban	ED ₅₀
Cp-1	30-40 % @30 mpk/po	
Cp-2		47,6 mpk/po
Cp-3		22,1 mpk/po
Cp-4	60 % @30 mpk/po	
Cp-5		5,5 mpk/po
Cp-6	13,3 % @30 mpk/po	
Cp-7		7,46 mpk/po
Cp-8	78,8 % @30 mpk/po	
Cp-9		3,8 mpk/po
Cp-10		30 mpk/sc
Cp-11		3 mpk/po
Cp-12		6,26 mpk/po

Cp-13		8,35 mpk/po
Cp-14		2,8 mpk/po
Cp-15		7,0 mpk/po
Cp-16		4,6 mpk/po
Cp-17	33 % @30 mpk/po	
Cp-18	66,7 % @30 mpk/po	
Cp-19		5,3 mpk/po
Cp-20		5,4 mpk/po
Cp-21	100 % @30 mpk/po	
Cp-22	13,3 % @30 mpk/po	
Cp-24		23,6 mpk/po
Cp-24 ⁺		21,6 mpk/po
Cp-24 ⁻		24,9 mpk/po
Cp-25	67 % @30 mpk/po	
Cp-28	0 % @30 mpk/po	
Cp-31	20 % @30 mpk/po	
Cp-32		1,36 mpk/po
Cp-33		10,5 mpk/po
Cp-34	100 % @30 mpk/po	
Cp-35		9,63 mpk/po
Cp-37		2,0 mpk/po
Cp-38		9,88 mpk/po
Cp-39		1,79 mpk/po
Cp-40	100 % @30 mpk/po	
Cp-41		2,5 mpk/po
Cp-42	100 % @30 mpk/po	
Cp-43		4,9 mpk/po
Cp-44		9,15 mpk/po

Cp-45	33 % @30 mpk/po	
Cp-46	100 % @30 mpk/po	
Cp-47		4,0 mpk/po
Cp-48		3,8 mpk/po
Cp-49		4,3 mpk/po
Cp-50		4,07 mpk/po
Cp-51		15,6 mpk/po
Cp-52		12,1 mpk/po
Cp-53		10,1 mpk/po

A fenti eredmények alapján megállapítható, hogy az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók enyhe - közepesen súlyos fájdalom enyhítésére melegvérű állatoknál, ideértve a humán betegeket is - a meperidin-hidrokloridéhoz hasonló alkalmazási területen, a kezelt állatoknak és humán betegeknek analgetikus hatású dózist beadva. A találmány szerinti vegyületekből mintegy 10-3000 mg-ot előnyösen 25-1000 mg-ot, vagy mintegy 100-500 mg-ot adunk naponta 1-4 alkalommal egy átlagos (70 kg) humán beteg esetében, noha a dózis függ a választott vegyület hatásától, valamint a kezelendő fájdalom mértékétől. A találmány szerinti gyógyászati készítmények hatóanyagként valamely (I) általános képletű találmány szerinti vegyületet tartalmaznak, előnyösen valamely gyógyászatilag megfelelő segéd- és vivőanyag jelenlétében.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállításánál egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy ennek sóját, mint hatóanyagot, gyógyászatilag megfelelő segéd-

anyaggal vagy vivőanyaggal alaposan elkeverünk, a műveletet a szokásos gyógyszerészeti technológia szerint végezzük; az alkalmazott segéd- és vivőanyagot attól függően választjuk meg, hogy milyen típusú készítményt kívánunk előállítani, így például orális vagy parenterális, vagy például intramuszkuláris készítményt kívánunk előállítani. Abban az esetben, ha a találmány szerinti készítményeket orálisan beadható formában állítjuk elő, bármely szokásos gyógyászati készítmény formát választhatjuk. Így folyékony halmazállapotú orális készítmények esetében készíthetünk például szuszpenziót, elixírt vagy oldatot; segéd- és vivőanyagként alkalmazhatunk vizet, glikolokat, olajokat, alkoholokat, ízanyagokat, konzerválószerkeket, színezékeket, stb; a szilárd halmazállapotú orális készítmények esetében előállíthatunk porokat, kapszulákat és tablettákat, megfelelő segéd- és vivőanyagként számításba jöhetnek a keményítőféleségek, cukrok, hígítószerkeket, granulálószerkeket, lubrikánsok, megkötőszerkeket, szétesést elősegítő szerkeket és így tovább. A beadás egyszerűsége következtében a legelőnyösebb orális gyógyszerformát képezik a tabletták és kapszulák, amely esetekben nyilvánvalóan szilárd segéd- és vivőanyagokat alkalmazunk. Kívánt esetben a tablettákat cukorbevonattal vagy bélben oldódó bevonattal láthatjuk el szokásos technológiai körülmények között. A parenterális készítményekhez vivőanyagként általában steril vizet használunk, azonban egyéb komponensek is számításba jöhetnek mint például az oldékonyságot javító anyagok vagy konzerváló szerkeket. Ezen túlmenően készíthetünk injekció útján beadható szuszpenziókat, amely készítmények előállításához folyékony vivőanyagot, szuszpendálószerkeket és hasonlókat hasz-

nálunk. Az előállított gyógyászati készítmények dózisegységeként, így például egy tabletta, kapszula, por, injekció, teás kánnálnyi egységben hatásos mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak.

A gyógyászatilag megfelelő sók közül megemlítjük azokat, amelyeknél a vegyületben lévő nitrogénatomhoz vagy egy szubsztituensben lévő nitrogénatomhoz szervesetlen vagy szerves sav kapcsolódik. A megfelelő szerves és szervesetlen savak közül említjük meg a sósavat, hidrogén-bromidot, hidrogén-jodidot, perklór-savat, kénsavat, salétromsavat, foszforsavat, ecetsavat, propionsavat, glikolsavat, tejsavat, borostyánkőssavat, almasavat, maleinsavat, fumársavat, borkőssavat, citromsavat, benzoésavat, mandulasavat, metán-szulfonsavat, hidroxietán-szulfonsavat, benzol-szulfonsavat, oxálsavat, pamoasavat, 2-naftalin-szulfonsavat, p-toluolszulfonsavat, ciklohexán-szulfaminsavat, szalicilsavat továbbá szacharinsavat.

A találmány szerinti megoldást az alábbi példák szemléltetik.

A eljárás

A képletű vegyület

22 g (0,1 mol) piridinium-metil-jodidot adunk 5,6 g (0,15 mol) lítium-alumínium-hidridnek 400 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához. Ezt az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 óra hosszat forraljuk, majd ezután szobahőmérsékletre lehűtjük. A lehűtött elegyhez egymáshoz követően 5,6 ml vizet, 16,8 ml 3 n NaOH-t és 5,6 ml vizet adunk. A keletkező csapadékot szűréssel elkülönítjük, a szilárd anyagot tetrahidrofuránnal mossuk. Az A vegyületet tartalmazó szűrletet

1 liter tetrahidrofuránban feloldjuk, majd az oldatot minden további tisztítás nélkül használjuk fel. [Fereles M. és munkatársai: Coll. Czech Chem. Comm. 38, 615-619 (1973)]

B képletű vegyület

16,4 g (69 mmol) m-trifluor-metil-fahéjsav-kloridot adunk 50 ml (150 mmol) 3 n nátrium-hidroxid, 10 ml jeges víz és mintegy 50 ml N-metil-N-(2,4-pentadién-1-il)-amin/THF oldathoz keverés közben, majd az elegyet 15 percig tovább keverjük. A kapott elegyhez étert adunk, ezután a vizes fázist eltávolítjuk. A szerves fázist egymást követően vizes dimetil-amino-propil-amin oldattal, híg sósavoldattal és konyhasóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, a művelethez szilikagél és eluálószerként aceton/hexán 15:85 arányú elegyét alkalmazzuk, így a B képletű vegyületet kapjuk olajos termék formájában, az olajos termék állás közben kikristályosodik.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,9-7,4 (m, 4H), 6,9-6,7 (m, 2H), 6,3 (t, 1 H), 5,5-5,2 (m, 3H), 4,4-4,3 (dublett dd, 2H), 3,2-3,1 (dublett s, 3H),

C és D képletű vegyületek

4,6 g (15,57 mmol) B képletű amid-származékot toluolban feloldunk, az oldatot visszafolyatós hűtő alkalmazásával 16 óra hosszat forraljuk, majd vákuumban betöményítjük. Az így kapott elegyet oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk (Waters-féle Prep 500: aceton/hexán, 20:80 arányú elegye

szolgál eluálószerként) az elkülönített komponenseket hexánból átkristályosítva a C és D diasztereomereket kapjuk.

C vegyület

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,5-7,4 (m, 4H), 5,9 (d, 1H), 5,65 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,8 (s, 3H), 2,9-2,75 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,2 (m, 1H),

Elemanalízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$ összegképletre számítva:

számított: C%=65,07; H%=5,46; N%=4,74

talált: C%=65,23; H%=5,32; N%=4,67.

D vegyület

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,55 (s, 1H), 7,5-7,3 (m, 3H), 6,0 (m, 1H), 5,65 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,2 (m, 1H),

Elemanalízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$ összegképletre számítva:

számított: C%=65,07; H%=5,46; N%=4,74

talált: C%=65,05; H%=5,31; N%=4,65.

E képletű vegyület

45 mg 10 %-os aktív szenes palládiumot adunk 0,45 g (1,5 mmol) C vegyületnek 20 ml etanollal készült oldatához, majd az így kapott elegyet hidrogénnyomás alatt 2.4×10^5 Pa (35 psi) 16 óra hosszat hidrogénezzük. A reakcióelegyet ezután leszűrjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük, így E vegyületet kapunk olajos termék formájában, amit további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,5-7,4 (m, 4H), 6,0 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,1 (t, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 4H), 1,5-1,3 (m, 4H),

Elemanalízis $C_{16}H_{18}F_3NO$ összegképletre számítva:

számított: C%=64,63; H%=6,10; N%=4,71

talált: C%=64,26; H%=6,02; N%=4,67

1. példa

Cp-7 képletű vegyület

3 α ,4 α ,7 β -Oktahidro-3-metil-4-(3-trifluor-metil-fenil)-1H-izoindol-monofumarát

0,4 g (1,3 mmol) E vegyületnek 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 4 ml (4 mmol) 1 molos borán/THF komplexet adunk. A reakcióelegyet ezután visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 óra hosszat forraljuk argongáz bevezetése közben, majd az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük. A szerves oldószerhez 25 ml vizet adunk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékhoz 3 ml propionsavat adunk, majd a kapott elegyet gőzfürdőn 4 óra hosszat hőkezeljük, ezután vizes NaOH oldathoz öntjük, majd metilén-kloriddal extrahálunk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes K_2CO_3 -mal szárítjuk, vákuumban betöményítjük, majd 0,15 g fumársavat adunk hozzá. A kapott elegyet forró izopropanolban feloldjuk, majd egy adag étert adunk hozzá. A keletkezett csapadékot az oldatból elkülönítjük, így a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag formájában; olvadáspont 152-154 °C.

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 7,6 (m, 4H), 6,47 (s, 2H), 3,34 (m, 1H), 2,9-2,65 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,2 (m, 1H)

Elemanalízis $C_{16}H_{20}F_3N \cdot C_4H_4O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=60,14; H%=6,06; N%=3,51

talált: C%=60,09; H%=6,04; N%=3,43.

B eljárás**F képletű vegyület**

2,40 g (8,07 mmol) D vegyületnek 50 ml etanollal készült oldatához 0,24 g 10 %-os aktív szenet adunk, majd a kapott elegyet $3,45 \times 10^5$ Pa (50 psi) nyomáson 1 óra hosszat hidrogénezzük. Az elegyet leszűrjük, vákuumban betöményítjük, így F képletű vegyületet kapunk olajos termék formájában, az olajos anyag állás közben kikristályosodik.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,5 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,3 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,9 (bs, 3H), 1,9-1,63 (m, 3H), 1,4 (m, 3H),

Elemanalízis $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$ összegképletre számítva:

számított: C%=64,63; H%=6,10; N%=4,71

talált: C%=64,91; H%=6,02; N%=4,66.

2. példa**Cp-5 képletű vegyület**

3 α ,4 α ,7 α -Oktahidro-2-metil-4-(3-trifluor-metil-fenil)-1H-izoindol-monofumarát

2,1 g (7,1 mmol) F képletű vegyületnek 20 ml tetrahidrofuranal készült oldatához 21 ml (21 mmol) 1 mól-os borán/THF komplexet adunk, majd a kapott elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 óra hosszat forraljuk argongáz bevezetése közben, ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük. Az elegyhez 1,4 ml vizet adunk, majd a szerves oldószert vákuumban elűzzük. A maradékhoz 5,6 ml propionsavat adunk, ezt követően a reakcióelegyet 3 óra hosszat gőzfürdőre helyezzük, híg vizes nátrium-hidroxid-oldathoz öntjük, ezután éterrel extrahálunk. A szerves fázist híg sósavoldattal mossuk, az így kapott

vizes fázist nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, majd metilén-kloriddal extrahálunk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes K_2CO_3 -mal szárítjuk, vákuumban betöményítjük, majd a maradékhoz 0,51 g fumársavat adunk. Az így kapott elegyet izopropanolban feloldjuk, majd a keletkező csapadékot az oldatból elkülönítjük, a cím szerinti vegyületet szilárd termék formájában kapjuk; olvadáspont 152-154 °C.

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 7,65-7,5 (m, 4H), 6,5 (s, 2H), 3,37 (t, 1H), 3,05 (t, 1H), 2,9-2,7 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,4 (m, 4H), 1,5 (m, 1H), 1,72-1,43 (m, 6H),

Elemanalízis $C_{16}H_{20}F_3N \cdot C_4H_4O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=60,14; H%=6,06; N%=3,51

talált: C%=60,25; H%=5,98; N%=3,42

C eljárás

Az alábbi eljárást alkalmazva állíthatjuk elő az 1. táblázatban felsorolt vegyületeket.

10,0 mmol megfelelően szubsztituált fahéjsav-klorid-származékot adunk 3 n NaOH (21,74 mmol), 1,4 ml jeges víz és N-metil-N-(2,4-pentadién-1-il)-amin/THF (mintegy 7,25 mmol) oldatához keverés közben, majd az elegyet 15-30 percig tovább keverjük. A kapott elegyhez megfelelő szerves oldószert, így például étert adunk, ezután a vizes fázist eltávolítjuk. A szerves fázist N,N-dialkil-amino-alkil-amin-oldattal, mint például dimetil-amino-propil-amin-oldattal valamely savas oldattal, mint például sósav- vagy konyhasóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot szokásos módszerrel tisztítjuk, így oszlopkromatográfiát végzünk, vagy a kapott anyagot átkristályosít-

juk, így AA4 jelzésű kapcsolt amidszármazékhoz jutunk. 10,0 mmol AA4 amidszármazéknak valamely szerves oldószerrel, így például toluollal készült oldatát 16-36 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd vákuumban betöményítjük. Az így kapott maradékot szokásos módszerrel, mint például oszlopkromatográfiával vagy átkristályosítással tisztítjuk, így AA5 és AA6 jelzésű ciklizált származékhoz jutunk.

Megfelelően szubsztituált AA6 jelzésű származéknak (10,0 mmol) megfelelő oldószerrel, mint például etanollal (132 ml) készült oldatához katalitikus mennyiségű 10 %-os aktív szenes palládiumot adunk, majd a kapott elegyet 16 óra hosszat, mintegy $2,4 \times 10^5$ Pa (35 psi) nyomáson hidrogénezzük. Az elegyet leszűrjük, vákuumban betöményítjük, így telített származékhoz jutunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

A fentiek szerint kapott telített származéknak (10,0 mmol) 28 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 1 molos borán/THF komplexet (29,0 mmol) adunk. Az elegyet argongáz bevezetése közben visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 óra hosszat forraljuk, majd lehűtjük. Az elegyhez 1,97 ml vizet adunk, majd a szerves oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékhoz 7,88 ml propionsavat adunk, majd az elegyet 3 óra hosszat gőzfürdőn tartjuk, eztán vizes NaOH oldathoz öntjük, és megfelelő szerves oldószerrel, mint éterrel extrahálunk. A szerves fázist vizes sósavoldattal mossuk, a kapott vizes fázist NaOH-val meglúgosítjuk, majd megfelelő oldószerrel extrahálunk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot megfelelő oldószerben feloldjuk,

megfelelő szerves vagy szervetlen savval kezeljük, majd az elegyből átkristályosítjuk, így (3) származékhoz jutunk.

1. táblázat
(III) általános képletű vegyületek

Cp-n	(R ^a) _n	R ^c	olvadáspont °C	C	H	N	empirikus képlet	MS (MH ⁺)
Cp-1	3-OMe	Me	111-3	66,30	7,43	3,81	C ₁₆ H ₂₃ NO· C ₄ H ₄ O ₄	246
Cp-8	2,3-di-OMe	Me	154-6	62,24	7,55	3,78	C ₁₇ H ₂₅ NO ₂ · C ₂ H ₂ O ₄	276
Cp-9	3,4-di-Cl	Me	176-8	57,46	5,95	3,45	C ₁₆ H ₂₃ NO· C ₄ H ₄ O ₄ · 1/8 C ₂ H ₈ O	285

D. eljárás

G képletű vegyület

300 g (0,78 mol) allil-trifenil-foszfónium-bromidot adunk argongáz bevezetése közben részletekben nátrium-bisz-(trimetil-szilil)-amid (1,0 mol/THF:776 ml, 0,78 mol) és 1 liter THF oldatához. Az így kapott elegyet további 30 percig keverjük, majd mintegy 1,5 óra alatt 97 g (0,71 mol) 3-metoxi-benzaldehidnek THF-fel készült oldatához adjuk hozzá. A reakcióelegyet 2 óra hosszat keverjük, majd jeges vízhez öntjük. A szerves fázist eltávolítjuk, az így kapott vizes fázist éter adagokkal mossuk. Az egyesített fázisokat konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot terc-butil-metil-éterrel feloldjuk, a keletkezett csapadékot (trifenil-foszfín-oxid) szűréssel elkülönítjük. A szűrletet fentiek szerint néhányszor kezeljük, mindaddig amíg az összes trifenil-foszfín-oxidot elkülönítjük. Az így kapott maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez

szilikagélt és hexán/aceton 10:1 arányú elegyét alkalmazzuk eluálószerként, így a G-dién származékhoz jutunk olajos termék formájában.

H képletű vegyület

50 g (0,31 mol) G-diént 35 g (0,31 mol) N-metil-maleimid és 500 ml víz elegyében szuszpendálunk, majd a szuszpenziót 16 óra hosszat argongáz bevezetése közben Morton lombikban keverjük, ezután metilén-kloriddal extrahálunk. Az egyesített szerves extraktumokat konyhasóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, a művelethez eluálószerként hexán/aceton 5:1 arányú elegyét alkalmazzuk, így a H képletű terméket kapjuk olajos termék formájában. MS: 271.

I képletű vegyület

17,0 g (62,7 mmol) H képletű vegyületet, 1,7 g 10 %-os aktív szenes palládiumot és 200 ml etil-acetátot tartalmazó szuszpenziót Parr-féle lombikba viszünk, majd 3 óra hosszat nyomás alatt hidrogénezzük. A katalizátort szűréssel elkülönítjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük, az I képletű telített terméket olajos anyag formájában kapjuk.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,5 (t, 1H), 6,9-6,8 (m, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 4H),

3. példa

Cp-3 képletű vegyület

3 α ,4 β ,7 α -Oktahidro-1-metil-4-(3-metoxi-fenil)-1H-izoidol-monooxalát 0,2 hidrát

8 g (29 mmol) I képletű telített vegyületnek 85 ml THF-fel készült oldatához 180 ml (0,18 mol) 1 mólosz borán/THF oldatát csepegtetjük, majd a reakcióelegyet 16 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyhez 561 ml (7,52 mol) propionsavat adunk, majd a kapott elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 óra hosszat forraljuk. A kapott elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, NaOH-val meglúgosítjuk, majd éterrel több ízben extrahálunk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel, majd konyhasóoldattal mossuk, vízmentes K_2CO_3 -mal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot 300 ml (4 mol) propionsavval kezeljük, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával 8 óra hosszat forraljuk, ezután a reakcióelegyet szokásos módon feldolgozzuk. A kapott maradékot szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként metilénklorid/metanol/ammónium-hidroxid 90:10:1 arányú elegyét alkalmazzuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk szabad bázis formájában olajos anyagként. A bázist oxálsavval kezeljük, majd a kapott sötét izopropanolból átkristályosítjuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd termék formájában; olvadáspont: 121-124 °C.

Elemanalízis $C_{16}H_{23}NO \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,2 H_2O$ összegképletre számítva:

számított: C%=63,77; H%=7,55; N%=4,31

talált: C%=63,84; H%=7,57; N%=4,12

4. példa

Cp-10 képletű vegyület

3 α ,4 α ,7 β -Oktahidro-2-metil-4-(3-hidroxi-fenil)-1H- -izoindol-hemifumarát

2,0 g (8,1 mmol) 3 α ,4 α ,7 β -oktahidro-2-metil-4-(3--metoxi-fenil)-1H-izoindolt és 48 %-os hidrogén-bromidot (40 ml) elegyítünk, az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 4 óra hosszát forraljuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot éterrel mossuk, izopropanolban feloldjuk, az oldathoz annyi étert adunk, hogy a tiszta oldat megzavarosodjon, majd az elegyet 16 óra hosszát hűtőszekrénybe helyezzük. A kapott szuszpenziót vákuumban betöményítjük, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és metilén-klorid elegyével kirázzuk. A szerves fázist vákuumban betöményítjük, a maradékot fumársavval, izopropanollal és éterrel kezeljük. A cím szerinti vegyületet barnás színű szilárd termék formájában különítjük el, olvadáspont: 224 °C, bomlás, moltömeg: számított: 231,16231, talált: 231,1664.

E eljárás

J és K képletű vegyületek

17,4 g (0,11 mol) cisz-dién G-t, 8,3 g (0,11 mol) fumaronitrilt, 0,1 g hidrokinont és toluolt elegyítünk, majd az elegyet zárt rendszerben 16 óra hosszát 125 °C-on melegítjük, ezután vákuumban betöményítjük. A maradékot hexán/etil-acetát elegyből átkristályosítjuk, a keletkező kristályokat ugyanezen oldószerkelegetből átkristályosítva, K képletű vegyületet kapunk szilárd termék formájában. Olvadáspont: 133-135 °C. Az első anyalúgot vákuumban betöményítjük, majd desztilláció-

val tisztítjuk (100 °C hőmérsékleten 0,13 Pa /0,001 higanymm/), ismételt átkristályosítást végzünk, ehhez etil-acetát/hexán elegyét használjuk, így J képletű vegyület kapunk szilárd termék formájában. Olvadáspont: 96,99 °C.

J képletű vegyület:

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,37-7,27 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 3H) 6,0 (m, 1H), 6,1 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,4 (t, 1H), 3,3 (q, 1H), 2,9-2,8 (m, 1H), 2,65 (m, 1 H),

K képletű vegyület:

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,3 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 5,9 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,9 (t, 1H), 2,7-2,65 (t, 1H), 2,65 (m, 1H),

L képletű vegyület

20,0 g (0,08 mol) K képletű vegyületet, 2,0 g 10 %-os aktív szenes palládiumot és 200 ml etil-acetátot elegyítünk, majd az elegyet Parr-féle edénybe visszük és 4 óra hosszat nyomás alatt hidrogénezzük. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk, az anyalúgot vákuumban betöményítjük. A maradékot a szokásos tisztítási eljárások kombinációjával tisztítjuk, így metil-ciklohexán/etil-acetát-ból átkristályosítást végzünk és szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, e művelethez eluálószerként hexán/acetón 5:1 arányú elegyét alkalmazunk; így L képletű telített vegyületet kapunk szilárd anyag formájában; olvadáspont: 80--82 °C.

Elemanalízis C₁₅H₁₆N₂O összegképletre számítva:

számított: C%=74,97; H%=6,71; N%=11,66

talált: C%=75,16; H%=6,60; N%=11,42

M képletű vegyület

5,0 g (20,8 mmol) L képletű telített vegyületet, 20 ml vizet, 85 %-os foszforsavat és 5 ml glimet elegyítünk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 50 óra hosszat szobahőmérsékleten kezeljük. Ezt követően a reakcióelegyet jeges vízhez öntjük és éter/THF eleggyel extrahálunk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel, konyhasóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, ezután vákuumban betöményítjük. A maradékot metil-ciklohexán/etil-acetát 96:2 arányú eleggyel átkristályosítjuk, így az M képletű telített disav-származékot kapjuk szilárd termék formájában; olvadáspont: 194-196 °C.

Elemanalízis $C_{15}H_{18}O_5$ összegképletre számítva:

számított: C%=64,74; H%=6,52;

talált: C%=64,61; H%=6,58.

N képletű vegyület

231 ml (0,231 mol) 1,0 mólos borán/THF-t csepegtetünk 12,4 g (44,6 mmol) M képletű dikarbonsavnak 80 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához, majd a kapott reakcióelegyet 16 óra hosszat argongáz bevezetése közben szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyhez ezután 170 ml vizet adunk, majd az elegyet éterrel többször mossuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel, majd konyhasóoldattal mossuk, ezután vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot 120 ml tetrahidrofuránban feloldjuk, az oldathoz újabb adag (115 ml, 0,115 mol) 1,0 mólos tetrahidrofuránnal készült borán-oldatot adunk, majd a reakcióelegyet 16 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Az így kapott

elegyet a fentiekben leírtak szerint dolgozzuk fel, metil-ciklohexán/etil-acetátból átkristályosítást végzünk, így N képletű, diol közbenső terméket kapunk szilárd termék formájában; olvadáspont: 97-98 °C.

Elemanalízis $C_{16}H_{23}NO, C_2H_2O_4, 0,2 H_2O$ összegképletre számítva:

számított: C%=71,97; H%=8,86

talált: C%=71,94; H%=8,89

5. példa

Cp-2 képletű vegyület

3 α ,4 α ,7 $\alpha\beta$ -Oktahidro-2-metil-4-(3-metoxi-fenil)-1H-izoidol-monofumarát 0,1 hidrát

6,1 ml (0,08 mol) metánszulfonil-kloridnak 6 ml metilén-kloriddal készült oldatát 5 g (0,02 mol) N képletű diolt és 13 ml (0,1 mol) trietil-aminnak metilén-kloriddal készült oldatához csepegtetjük 0 °C hőmérsékleten, majd az elegyet 2,5 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonátoldatba öntjük, majd a szerves fázist konyhasóoldattal extraháljuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A kapott maradékot és 7,3 g (0,44 mol) K1 képletű vegyületet 60 ml dimetil-formamidban feloldunk, majd az oldatot 60 °C hőmérsékleten 2 óra hosszat hőkezeljük, ezután szobahőmérsékletre lehűtjük és nyomásálló edénybe visszük. A reakcióelegyen mono-metil-amint áramoltatunk át mintegy 5 percig, majd ezután az elegyet 16 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten tartjuk. Az elegyet ezután vízhez öntjük, majd etil-acetáttal extrahálunk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel, majd konyhasóoldattal mossuk, ezután vízmentes kálium-

-karbonáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot éter/izopropanol elegyben feloldjuk, a csapadékot szűréssel elkülönítjük. A szűrletet vákuumban betöményítjük, majd kromatográfiás úton tisztítjuk (Waters-félePrep 500/szilikagél, metilén-klorid/metanol 90:10 arányú elegye - metilén-klorid/metanol/ammónium-hidroxid 90:90,5:0,5 arányú elegye) a kapott anyagot fumársav és izopropanol/etanol elegyből átkristályosítva a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 182-189 °C.

Elemanalízis $C_{16}H_{23}NO, C_2H_2O_4, 0,1 H_2O$ összegképletre számítva:

számított: C%=66,13; H%=7,55; N%=3,86

talált: C%=65,98; M, 7,66; N%=3,81

F eljárás

O képletű vegyület

10 g (0,05 mol) 1-(3-trifluor-metil-fenil)-1,3-butadiént, 7,2 g (0,05 mol) dimetil-fumarátot és etilén-glikolt elegyítünk, majd az elegyet 16 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten hőkezeljük. A reakcióelegyet vízhez öntjük, majd éterrel extrahálunk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel, majd konyhasóoldattal mossuk, ezután vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot metil-ciklohexán/etil-acetátból átkristályosítjuk (ennek során az el nem reagált dimetil-fumarátot eltávolítjuk), az anyalúgot desztillálva (150-160 °C hőmérsékleten, 0,13 Pa /0,001 higanymm-en/), majd a maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálva, a művelethez eluálószerként hexánt alkalmazunk; az O képletű diészter diasztereomert kapjuk olajos termék formájában.

P képletű vegyület

41,05 g (0,12 mol) O képletű diasztereomert diészttert, 400 ml etil-acetátot és 4,2 g 10 %-os aktív szenes palládiumot elegyítünk, majd az elegyet Parr-féle rázóedénybe visszük és 2 óra hosszat nyomás alatt hidrogénezzük. A katalizátort ezután szűrőssel eltávolítjuk, majd a szűrletet vákuumban betöményítjük. Így P képletű telített diészter diasztereomert kapunk olajos termék formájában.

Elemanalízis $C_{17}H_{19}F_3O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=59,30; H%=5,56

talált: C%=50,06; H%=5,60

Q és P képletű vegyületek

40,1 g (0,116 mol) diasztereomer diészter származékának 300 ml éterrel készült oldatát LAH (22,15 g, 0,58 ml) és 300 ml éter lehűtött szuszpenziójához csepegtetjük argongáz bevezetése közben. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, majd 12 ml vizet, ezután 66 ml 3n NaOH oldatot, majd ismét 22 ml vizet csepegtetünk a reakcióelegyhez, amit ezután 20 percig keverünk. A keletkező szilárd csapadékot szűrőssel elkülönítjük, a szűrletet éterrel, majd metilén-kloriddal mossuk. Az egyesített szerves extraktumokat vákuumban betöményítjük, metilén-kloridban feloldjuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot metil-ciklohexán/etil-acetátból átkristályosítva R képletű vegyületet kapunk szilárd termék formájában. Az anyalúgot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk (Waters-féle Prep 500: metilén-klorid/MeOH 20:1 arányú elegye); így elkülönítve a Q és R diasztereomereket kapjuk olajos termék formájában.

Q képletű vegyület:

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,5-7,3 (m, 4H), 3,8-3,45 (m, 4H), 3,4-3,0 (m, 2H), 2,6-2,45 (m, 1H), 1,95-1,7 (m, 3H), 1,65-1,35 (m, 2H), 1,3-1,15 (m, 1H),

Elemanalízis $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_2$ összegképletre számítva:

számított: C%=62,49; H%=6,64

talált: C%=62,25; H%=6,70.

R képletű vegyület:

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,45-7,3 (m, 4H), 3,65 (d, 2H), 3,45 (t, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,95-1,7 (dd, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,85-1,65 (m, 3H), 1,62-1,4 (m, 3H),

6. példa

Cp-11 képletű vegyület

3 α ,4 β ,7 $\alpha\beta$ -Oktahidro-2-metil-4-(3-trifluor-metil-fenil)-1H-izoindol-monofumarát

3,24 ml (0,04 mol) metán-szulfonil-kloridot 10 ml metilén-kloridban feloldunk, majd az oldathoz 3 g (0,01 mol) R képletű diol-közbenső terméknek és 7,2 ml (0,05 mol) trietil-aminnak metilén-kloriddal készült oldatához csepegtetjük 0 °C hőmérsékleten, majd az elegyet 0 °C hőmérsékleten 1,5 óra hosszat keverjük. Az elegyet ezután vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz öntjük, majd a szerves fázist konyhasó-oldattal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékként kapott KI közbenső anyagot (3,84 g, 0,022 mol) 45 ml dimetil-formamidban feloldjuk, majd az oldatot 2 óra hosszat 55 °C hőmérsékleten tartjuk, ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, és nyomásálló edénybe visszük. Az elegyhez monometil-amint

adunk, majd az elegyet 16 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten hőkezeljük. Ezt követően az elegyet vízhez öntjük, majd éterrel extrahálunk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel, ezután konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes kálium-karbonáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot vákuumban betöményítjük, majd fumársavval kezeljük és izopropanolból átkristályosítjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd termék formájában. Olvadáspont: 178-180 °C.

Elemanalízis $C_{16}H_{20}NF_3, C_4H_4O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=60,14; H%=6,06; N%=3,51

talált: C%=60,35; H%=6,18; N%=3,41.

Az alább következő G eljárással állítjuk elő a 2. táblázatban felsorolt vegyületeket.

G eljárás

0,04 mol metán-szulfonil-kloridot 10 ml metilén-kloridban feloldunk, majd az oldatot a megfelelően szubsztituált AD5 vagy AD6 jelzésű diasztereomer diol (0,01 mol) és trietil-amin (0,05 mol) metilén-kloriddal készült elegyéhez csepegtetjük 20 °C hőmérsékleten, majd a reakcióelegyet ugyanezen hőmérsékleten 1-3 óra hosszat keverjük. Az elegyet ezután vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz öntjük, a kapott szerves fázist konyhasó-oldattal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfáttal vagy magnézium-szulfáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot és 0,022 mol KI-t 45-65 ml dimetil-formamidban feloldjuk, az elegyet 2 óra hosszat 55 °C hőmérsékleten hőkezeljük, majd szobahőmérsékletre lehűjtjük és nyomásálló edénybe visszük. Az elegyhez megfelelően szubsztituált primer amint (0,010-0,10 mol) adunk, majd a kapott elegyet 2-

16 óra hosszat 50-70 °C hőmérsékleten hőkezeljük. Az így kapott elegyet vízhez öntjük, majd megfelelő szerves oldószerrel, mint például éterrel extrahálunk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk, ezután vízméntes nátrium-szulfáttal vagy magnézium-szulfáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot vákuumban betöményítjük, a megfelelő szervesen vagy szerves savval kezeljük, alkalmas oldószerből átkristályosítjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

2. táblázat
(IIIa) általános képletű vegyületek

Cp-n	(R ^a) _n	R ^c	olvadáspont °C	C	H	N	empirikus képlet	MS (MH ⁺)
Cp-7	3-CF ₃	CH ₃	152-54	60,09	6,04	3,43	C ₁₆ H ₂₀ F ₃ N· C ₄ H ₄ O ₄	284
Cp-6	3-OMe	Bzl	180-81	70,96	7,17	3,19	C ₂₂ H ₂₇ NO· C ₄ H ₄ O ₄	321

A 3. táblázatban feltüntetett vegyületet a G eljárással állítjuk elő.

3. táblázat
(IIIb) általános képletű vegyület

Cp-n	(R ^a) _n	R ^c	olvadáspont °C	C	H	N	empirikus képlet	MS (MH ⁺)
Cp-29	3-OMe	Bzl	180 becsült	-	-	-	C ₂₂ H ₂₇ NO· C ₄ H ₄ O ₄	-

7. példa**Cp-4 képletű vegyület****3 α ,4 α ,7 α -Oktahidro-4-(3-metoxi-fenil)-1H-izoin-dol-monofumarát**

0,85 ml (0,018 mmol) ACE-Cl-t csepegtetünk 1,9 g (0,006 mol) 3 α ,4 α ,7 α -oktahidro-4-(3-metoxi-fenil)-2-fenil-metil-1H-izoin-dolnak 25 ml 1,2-diklór-etánnal készült oldatához hűtés közben. Az így kapott reakcióelegyet 2 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd 16 óra hosszat szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az elegyhez 0,8 ml ACE-Cl-t és 0,8 ml (0,006 mmol) trietil-amint adunk, majd az elegyet további 2 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, ezután vákuumban betöményítjük. A maradékot metanolban feloldjuk, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 óra hosszat forraljuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot oszlop-kromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagél és metilén-klorid/MeOH/NH₄OH 80:20:1 arányú elegyét alkalmazzuk. A kapott anyagot 2-PrOH-ban feloldjuk, majd éteres sósav-oldatot adunk hozzá. A keletkező szilárd anyagot (Et₃N-HCl) szűréssel elkülönítjük. A szűrletet betöményítjük, etil-éter és 3 n nátrium-hidroxid-oldat elegyével kirázzuk, így a szabad bázist kapjuk. A szabad bázist etanollal készült oxálsav-oldattal kezeljük. A kapott anyagot fenti elegyből átkristályosítva a cím szerinti vegyületet kapjuk csaknem fehér színű szilárd termék formájában. Olvadáspont: 143-145 °C.

Elemanalízis C₁₅H₂₁NO,C₂H₂O₄ összegképletre számítva:

számított: C%=63,54; H%=7,21; N%=4,36

talált: C%=63,21; H%=7,12; N%=4,30

H eljárás

S képletű vegyület

47 g (0,28 mol) fahéjsav-kloridot 100 ml metilén-kloridban feloldunk, az oldatot keverés közben gyorsan 24,7 ml (30 mol) metil-amino-etanol, 320 ml metilén-klorid, 180 ml (0,54 mol) 3 n nátrium-hidroxid és 70 ml jeges víz elegyéhez adjuk. A kapott elegyet 1 óra hosszat keverjük, majd a vizes fázist elkülönítjük. A szerves fázist egymást követően híg sósavoldattal, majd konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot terc-butil-metil-éterből átkristályosítva S képletű vegyületet kapunk szilárd termék formájában.

Elemanalízis $C_{12}H_{15}NO_2$ összegképletre számítva:

számított: C%=70,22; H%=7,37; N%=6,82

talált: C%=70,21; H%=7,42; N%=6,88

T képletű vegyület

18 ml (0,26 mol) DMSO-nak 80 ml metilén-kloriddal készült oldatát keverés közben argongáz bevezetése közben -50 és -60 °C közötti hőmérsékleten mintegy 5 perc alatt 12,6 ml (0,13 mol) oxalil-kloridnak 150 ml metilén-kloriddal készült oldatához adjuk. A reakcióhőmérsékletet -50 és -60 °C közötti hőmérsékleten tartjuk, miközben az oldathoz 27,02 g (0,13 mol) S képletű vegyületnek 150 ml metilén-kloriddal készült oldatát adjuk, ezután az elegyet 25 percig keverjük, végül az elegyhez 91 ml (0,66 mol) trietil-amint adunk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 150 ml vizet adunk hozzá. A szerves fázist elkülönítjük, egymást követően híg sósavoldattal, vizes $NaHCO_3$ oldattal, majd konyhasó-

oldattal mossuk; vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. Így T képletű vegyület kapunk olajos termék formájában.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,7 (s, 1H), 7,8-7,2 (d, 1H), 7,6-7,45 (m, 2H), 7,45-7,3 (m, 3H), 6,97-6,92 (d, 1H), 4,3 (s, 2H), 3,25 (s, 3H),

U képletű vegyület

Nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amidnak (1 mólós THF: 230 ml, 0,23 mol) és 290 ml tetrahidrofuránnal hűtött oldatához argongáz bevezetése közben mintegy 45 perc alatt 88,1 g (0,23 mol) allil-trifenil-foszfónium-bromidot adagolunk részletekben, majd az elegyet 30 percig keverjük, ezután 42,8 g (0,21 mol) T képletű vegyületnek 120 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük hozzá mintegy 1 óra időtartam alatt. Az így kapott elegyet jéghez öntjük, majd éterrel többször extrahálunk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk, ezután vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot terc-butil-metil-éterből átkristályosítjuk, majd szilikagéllel töltött oszlopon kromatográfiás tisztítást végzünk, e művelethez eluálószerként hexán és aceton 3:1 elegyét alkalmazzuk; így a U képletű vegyületet kapjuk.

V és W képletű vegyületek

6,85 g (30,12 mmol) U képletű amid-származéknak 250 ml toluollal készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 óra hosszat forraljuk, majd az oldatot vákuumban betöményítjük. A kapott elegyet oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk (Water Prep 500: aceton/hexán 1:3 arányú eluens)

majd az elkülönített vegyületet hexánból átkristályosítjuk; így V és W diasztereomereket kapunk.

V képletű vegyület:

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,3-7,2 (m, 5H), 7,45-7,3 (m, 3H), 5,9 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,9-2,7 (m, 1 H), 2,8 (s, 3H), 2,65-2,45 (m, 2H), 2,3-2,15 (m, 1H)

W képletű vegyület:

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,4-7,15 (m, 5H), 5,95 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,05 (d, 1H), 2,9 (s, 3H), 2,75 (bs, 1H), 2,5-2,4 (m, 1H), 2,3-2,15 (m, 2H),

X és Y képletű vegyületek

Az X és Y képletű vegyületeket a B módszer szerint állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az ott említett F képletű vegyület helyett kiindulási anyagként V vagy W képletű vegyületet használunk; ily módon a megfelelő telített terméket kapjuk.

X képletű vegyület:

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,35,7,25 (m, 3H), 7,22-7,1 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 1H), 3,10-3,0 (m, 1H), 2,9 (s, 3H) 2,7 (m, 2H), 1,85-1,6 (m, 3H), 1,45-1,3 (m, 3H),

Y képletű vegyület:

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,35,7,1 (m, 5H), 3,3-3,2 (m, 1H), 3,1-3,02 (t, 1H), 2,9-2,85 (d, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,7-2,55 (m, 1H), 2,05-1,9 (m, 3H), 1,5-1,1 (m, 4H),

8. példa

Cp-13 képletű vegyület

3 α ,4 α ,7 β -Oktahidro-2-metil-4-fenil-1H-izoindol- -monofumarát

A cím szerinti vegyületet lényegében az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az ott említett E képletű vegyület helyett kiindulási anyagként az X képletű vegyületet használjuk; olvadáspont 144-146 °C.

Elemanalízis $C_{15}H_{21}N \cdot C_4H_4O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=68,86; H%=7,60; N%=4,23

talált: C%=68,59; H%=7,56; N%=4,22

9. példa

Cp-12 képletű vegyület

3 α ,4 α ,7 α -Oktahidro-2-metil-4-fenil-1H-izoindol- -monofumarát

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az ott említett E képletű vegyület helyett kiindulási anyagként Y képletű vegyületet használunk. Olvadáspont 166-167 °C.

Elemanalízis $C_{15}H_{21}N \cdot C_4H_4O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=68,86; H%=7,60; N%=4,23

talált: C%=68,62; H%=7,59; N%=4,19.

I módszer

Z képletű vegyület

4,23 g (0,136 mol) metil-aminnak és 9,18 g (0,136 mol) metil-amin-hidrokloridnak 75 ml metanollal készült oldatához keverés közben 2,6 g (27 mmol) hexadienált adunk. A reakcióelegyet 15 percig keverjük, majd 2,06 g (32,6 mmol) nátrium-ci-

anobór-hidridet adunk, majd az elegyet további 1 óra hosszat keverjük. A reakcióelegy pH-ját ecetsav hozzáadásával 7 pH-értékre állítjuk, majd az elegyet további 4 óra hosszat keverjük. Az így kapott elegyet sósavval megsavanyítjuk, 30 percig keverjük, NaOH oldattal meglúgosítjuk, majd metilén-kloriddal extrahálunk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes K_2CO_3 -mal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Z képletű vegyületet kapunk olajos termék formájában.

ZZ képletű vegyület

1,7 g (15,0 mmol) Z képletű vegyületet, 50 ml metilén-kloridot és 20 ml 3n NaOH-oldatot elegyítünk, majd az oldathoz 3,7 g (15,0 mmol) 4-fluor-fahéjsav-kloridot adunk; a reakcióelegyet 1 óra hosszat keverjük. A szerves fázist elkülönítjük, sósavval mossuk, szűrjük, konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás úton tisztítjuk, e művelethez eluálószerként acetone és hexán 15:85 arányú elegyét használjuk. Így ZZ képletű vegyületet kapunk olajos termék formájában.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,7 (dd, 1H), 7,5 (dd, 2H), 7,05 (dd, 2H), 6,85-6,7 (dd, 2H), 6,1 (m, 2H), 5,7 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 4,1 (dd, 2H), 3,0 (dublett s, 3H), 1,73 (d, 3H)

YY és XX képletű vegyületek

Az YY és XX képletű vegyületeket lényegben a H módszerrel leírtak szerint állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az ott említett U képletű vegyület helyett kiindulási anyagként ZZ képletű vegyületet használunk.

XX képletű vegyület:

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,15 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 5,85 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,17 (t, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 0,61 (d, 3H,

VV és WW képletű vegyületek

A VV és WW képletű vegyületeket lényegében a H módszernél leírtak szerint állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az ott említett V vagy W képletű vegyület helyett XX vagy YY képletű vegyületet használunk.

VV képletű vegyület:

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,1 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 3,35 (t, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,1 (t, 1H), 1,8 (m, 3H), 1,6 (m, 3H), 0,61 (d, 3H)

WW képletű vegyület:

Elemanalízis C₁₆H₁₆NFO összegképletre számítva:

számított: C%=73,53; H%=7,71; N%=5,36

talált: C%=73,55; H%=7,66; N%=5,36.

10. példa

Cp-19 képletű vegyület

**2,5α-Dimetil-4α-(4-fluor-fenil)-3αα,7αβ-oktahidro-
-1H-izoidol-monofumarát**

A cím szerinti vegyületet a 2. példában leírtak szerint állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az ott említett F vegyület helyett kiindulási anyagként WW képletű vegyületet használunk; olvadáspont 193-195 °C.

Elemanalízis C₁₆H₂₂FN·C₄H₄O₄ összegképletre számítva:

számított: C%=66,10; H%=7,21; N%=3,85

talált: C%=65,75; H%=7,12; N%=3,95.

11. példa

Cp-21 képletű vegyület

2,5 β -Dimetil-4 α -(4-fluor-fenil)-3 α ,7 α -oktahidro- -1H-izoindol-monofumarát

0,34 g (9,0 mmol) LAH-nak 5 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához argongáz bevezetése közben 0,78 g (3,0 mmol) VV képletű vegyületnek 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 óra hosszat forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. Keverés közben a reakcióelegyhez 0,34 ml vizet, majd 1,0 ml 3 n NaOH-t, végül 0,34 ml vizet csepegtetünk. Az így keletkező szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük, az anyalúgot vákuumban betöményítjük. A maradékot fumársav izopropanolos oldatával kezeljük, így a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyag formájában; olvadáspont 199-203 °C.

Elemanalízis $C_{16}H_{22}FN \cdot C_4H_4O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=66,10; H%=7,2; N%=3,85

talált: C%=66,29; H%=7,19; N%=3,72.

12. példa

2,5 α -Dimetil-4 α -(4-fluor-fenil)-2,3,3 α -4,5,7 $\alpha\beta$ -hexa- hidro-1H-izoindol-monofumarát

Cp-20 képletű vegyület

1,23 g (32 mol) LAH-nak 25 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához argongáz bevezetése közben 2,8 g (10,8 mmol) XX képletű vegyületnek 25 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 óra hosszat forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. Keverés közben a reakcióelegyhez 1,23 ml vizet, majd

3,75 ml 3 n NaOH oldatot, végül 1,23 ml vizet csepegtetünk. A keletkező szilárd csapadékot szűrőssel elkülönítjük, az anyalúgot vákuumban betöményítjük. A maradékot fumársavnak izopropanolos oldatával kezeljük, így a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd termék formájában. Olvadáspont 187-188 °C.

Elemanalízis $C_{16}H_{20}FN \cdot C_4H_4O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=66,47; H%=6,69; N%=3,88

talált: C%=66,56; H%=6,71; N%=3,75.

J módszer

UU képletű vegyület

10,3 g (50,0 mmol) transz,transz-1,4-difenil-1,3-buta-diént, 6,6 g (60 mmol) N-metil-maleimidet és 150 ml xilolt elegyítünk. Az elegyet nitrogéngáz bevezetése közben 15 óra hosszat 130 °C hőmérsékleten forraljuk. Ezután az elegyet lehűtjük, a keletkező csapadékot további tisztítás nélkül elkülönítjük, így UU képletű vegyületet kapunk.

TT képletű vegyület

9,94 g (31,0 mmol) UU képletű vegyületnek 125 ml etil-acetáttal készült oldatához 1 g 10 %-os aktív szenes palládiumot adunk, majd az elegyet hidrogéngáz bevezetése közben (19,75 psi nyomáson) 40 percig hidrogénezzük. Az elegyet ezután 16 óra hosszat szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az elegyhez további adag 10 %-os aktív szenes palládiumot adunk (1 g), majd az elegyet 16 óra hosszat $4,1 \times 10^5$ Pa (60 psi) nyomás alatt hidrogénezzük. A katalizátort szűrőssel elkülönítjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük. Így TT képletű vegyületet kapunk szilárd termék formájában, amit további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

13. példa

4 β ,7 β -Difenil-2-metil-3 α ,7 α -oktahidro-1H-izoindol

0,8 fumarát

Cp-28 képletű vegyület

4,98 g (131 mmol) LAH-nak 80 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához 8 g (25 mmol) TT vegyületnek 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük. Az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával nitrogéngáz bevezetése közben 4 óra hosszat keverés közben forraljuk, ezután szobahőmérsékletre lehűtjük. Az elegyhez 5,0 ml vizet, majd 5,0 ml 3n NaOH oldatot, végül ismét 15 ml vizet csepegtetünk, majd az elegyet 1,5 óra hosszat keverjük. Az így kapott szilárd csapadékot szűréssel elkülönítjük, a szűrletet tetrahidrofuránnal többször mossuk, a szerves fázist vízmentes K₂CO₃-mal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagél és eluálószerként 5 % metanol tartalmú metilén-kloridot használunk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk szabad bázis formájában; a kapott szilárd terméket izopropanolban feloldjuk, fumársavval és metanollal kezeljük, így a cím szerinti vegyülethez jutunk, a szilárd termék olvadáspont 208-213 °C.

Elemanalízis C₂₁H₂₅N · 0,8 C₄H₄O₄ összegképletre számítva:

számított: C%=75,52; H%=7,76; N%=3,64

talált: C%=75,64; H%=7,40; N%=3,64

K módszer

RR képletű vegyület

Nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid-oldat (1,18 liter, 1,0 mólós THF, 1,18 mol) és 1,5 liter tetrahidrofurán elegyéhez

hűtés és argongáz bevezetése közben részletekben 452 g (1,3 mol) allil-trifenil-foszfónium-bromidot adunk. Az így kapott elegyet további 35 percig 0 °C hőmérsékleten keverjük, majd az elegyhez 129 g (1,75 mol) 3-metil-benzaldehidnek 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük 0 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet 2,5 óra hosszat 0 °C hőmérsékleten keverjük, majd jeges vízhez öntjük. A szerves fázist ezután eltávolítjuk, majd vízzel, ezután konyhasó-oldattal egymást követően mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot visszafolyató hűtő alkalmazásával terc-butil-metil-éterben feloldjuk, majd 0 °C hőmérsékletre lehűtjük. Az így kapott csapadékot (trifenil-foszfín-oxid) szűréssel elkülönítjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagél és eluálószerként hexán és acetón 10:1 arányú elegyét alkalmazzuk. RR képletű dién-származékot kapunk olajos termék formájában.

Elemanalízis $C_{11}H_{10}$ összegképletre számítva:

számított: C%=91,61; H%=8,39

talált: C%=91,46; H%=8,40

QQ képletű vegyület

137 g (0,96 mol) 1-(3-metil-fenil)-1,3-butadiént, 151,7 g (1,06 mol) dimetil-fumarátot és 685 ml etilén-glikolt elegyítünk, majd az elegyet 16 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet ezután vízhez öntjük, a szerves fázist vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot átkristályosítással tisztítjuk, ehhez metil-ciklo-

hexán/etil-acetát elegyet használunk (ily módon az el nem reagált dimetil-fumarátot eltávolítjuk); az anyalúgot ledesztilláljuk (0,001 higanymm és 90-140 °C hőmérséklet), majd oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez szilikagél és eluálószerként hexánt alkalmazunk; így a keresett QQ képletű diasztereomer diészter közbenső terméket kapjuk olajos termék formájában.

PP képletű vegyület

78,0 g (0,27 mol) QQ képletű diasztereomer diésztert, 600 ml etil-acetátot és 7,8 g 10 %-os aktív szenes palládiumot elegyítünk, az elegyet Parr-féle rázóedénybe visszük, majd 2 óra hosszat hidrogén bevezetése közben $4,1 \times 10^5$ Pa (60 psi) nyomáson hidrogénezzük. Ezután a katalizátort szűréssel eltávolítjuk, a szűrletet vákuumban betöményítjük, a maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, e művelethez szilikagél és eluálószerként hexán és aceton 1:1 arányú elegyét alkalmazzuk; így PP képletű telített diasztereomer diészter közbenső terméket kapunk olajos termék formájában.

Elemanalízis $C_{17}H_{22}O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=70,32; H%=7,64

talált: C%=70,55; H%=7,58

OO és NN képletű vegyület

45,2 g (1,19 mol) LAH-nak 600 ml éterrel készült szuszpenziójához argongáz bevezetése és hűtés közben mintegy 2,5 óra alatt 70,12 g (0,24 mol) PP diasztereomer diészter származéknak 600 ml éterrel készült oldatát csepegtetjük. A kapott elegyet 1 éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. 45 ml vizet, majd 135,0 ml 3 n NaOH-t, ezután ismét 45 ml vizet

csepegtetünk a reakcióelegyhez és 1 óra hosszat keverjük. Az így kapott szilárd csapadékot szűrőssel elkülönítjük, a szűrletet tetrahidrofuránnal többször átmossuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez Water-féle Prep 500 HPLC-t és $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ gradienst használunk, ezután metil-ciklohexán/etil-acetát elegyből átkristályosítást végzünk; így az OO és NN diasztereomereket kapjuk szilárd termék formájában.

OO képletű vegyület:

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,2-7,1 (m, 1H), 7,05-6,9 (m, 3H), 3,8-3,45 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,9-1,1 (m, 5H)

NN képletű vegyület:

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,3-6,95 (m, 4H), 3,8 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,85-1,35 (m, 3H)

Elemanalízis $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ összegképletre számítva:

számított: C%=76,88; H%=9,46;

talált: C%=77,21; H%=9,53.

14. példa

3 α ,7 β -Oktahidro-2-metil-4 α -(3-metil-fenil)-1H-izo-indol-monofumarát

Cp-24 képletű vegyület

2,5 ml (32,3 mmol) metán-szulfonil-kloridnak 7 ml metilén-kloriddal készült oldatát 0 °C hőmérsékleten argongáz bevezetése közben 3,45 g (14,7 mmol) OO képletű vegyületnek 4,5 ml (32,3 mmol) trietil-aminnak 40 ml metilén-kloriddal készült 0 °C hőmérsékletű oldatához adjuk. Az elegyet 0 °C hő-

mérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd NaHCO_3 és jég elegyéhez öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, egymást követően vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes Na_2SO_4 -gyel szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot 40 ml etanolban feloldjuk, Parr-féle edénybe visszük, gázalakú metilén-amint áramoltatunk át az oldatot mintegy 2 percig. Az elegyet ezután lezárjuk, $80\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékletre felmelegítjük, 16 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk, végül vákuumban betöményítjük. A keletkezett szilárd maradékot éter és 3 n NaOH oldat elegyével kirázzuk. A szerves fázist vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes K_2CO_3 -mal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot fumársavval kezeljük, majd izopropanol és éter elegyből átkristályosítva a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd termék formájában; olvadáspont $145\text{-}148\text{ }^\circ\text{C}$.

Elemanalízis $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}, \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=69,54; H%=7,88; N%=4,05;

talált: C%=69,84; H%=7,89; N%=4,03

15. példa

3 α ,7 α -Oktahidro-2-metil-4 β -(3-metil-fenil)-1H-izo-indol-monofumarát

Cp-23 képletű vegyület

2,9 ml (37,4 mmol) metán-szulfonil-kloridnak 8 ml metilén-kloriddal készült oldatát 4,0 g (17 mmol) NN képletű vegyület és 5,2 ml (37,4 mmol) trietilén-amin 40 ml metilén-kloriddal készült oldatához adagoljuk $0\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten argongáz bevezetése közben. Az elegyet ezután $0\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten 2,5 óra hosszat keverjük, majd NaHCO_3 és jég elegyére öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, egymást követően vízzel, majd sóoldat-

tal mossuk, vízmentes Na_2SO_4 -gyel szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot 40 ml etanolban feloldjuk, Parr-féle bombába visszük, majd az oldaton gázalakú metilén-amint áramoltatunk át. A reakcióedényt ezután lezárjuk, 16 óra hosszat $80\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten tartjuk, majd az elegyet vákuumban betöményítjük. A kapott maradékot éter és 3 n NaOH-oldat elegyével kirázzuk. A szerves fázist vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes K_2CO_3 -mal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot többféle módszer kombinációjával tisztítjuk, így oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, fumsavas kezelést, majd izopropanolos közegből átkristályosítást végzünk; így a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd termék formájában; olvadáspont $158\text{--}160\text{ }^\circ\text{C}$.

Elemanalízis $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}$, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=69,54; H%=7,88 N%=4,05

talált: C%=69,53; H%=7,89; N%=3,98.

L módszer

Az alábbiakban részletezett módszer szerint eljárva állíthatjuk elő a 4. és 5. táblázatban felsorolt vegyületeket.

Megfelelően szubsztituált AD1 jelzésű butadién-származékot (1,0 mol: kereskedelembe beszerezhető, az előállítása az irodalomban ismert módszer szerint, vagy pedig a K módszernél leírtak szerint történhet), dimetil-fumarátot (1,1 mol) és 720 ml etilén-glikolt elegyítünk, az elegyet 10-24 óra hosszat $60\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet ezután vízhez öntjük, a szerves extraktumot vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk, megfelelő szárítószerrel vízmentesítjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot többféle módszer kombináció-

jával tisztítjuk, így megfelelő oldószerből átkristályosítást végzünk, vákuum desztillációt és oszlopkromatográfiát végzünk, amikor is a keresett AD3 és AD4 jelzésű diasztereomer diészter közbenső termékeket kapjuk. Az AD3 és AD4 diasztereomer diészter-származékok elegyét (1,0 mol), 2,2 liter etil-acetátot és 28,86 g 10 %-os aktív szenes palládiumot Parr-féle rázóedénybe viszünk, majd $4,1 \times 10^5$ Pa (60 psi) nyomáson 2-24 óra hosszat az elegyet hidrogénezzük. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet vákuumban betöményítjük, a maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, így telített diasztereomer diészter közbenső termékekhez jutunk.

LAH-nak (4,8 mol) 2,4 liter éterrel készült hűtött szuszpenziójához argongáz bevezetése közben mintegy 2,5-4,5 óra alatt a telített diasztereomer diészter-származéknak valamely megfelelő oldószerrel, így például éterrel (2,4 liter) készült oldatát csepegtetjük hűtés közben. Az elegyet 1 éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyhez ezután 180 ml vizet, majd 540 ml 3 n NaOH-oldatot, majd ismét 180 ml vizet csepegtetünk, ezután a reakcióelegyet 1-3 óra hosszat keverjük. Az így kapott szilárd csapadékot szűrővel elkülönítjük, a szűrletet tetrahidrofuránnal több ízben mossuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, megfelelő szárítószerrel vízmentesítjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot több eljárás kombinálásával tisztítjuk, így oszlopkromatográfiát és átkristályosítást végzünk. Így az elkülönített AD5 és AD6 diasztereomereket kapjuk. Metán-szulfonil-kloridnak (22,0 mmol) 4,76 ml metilén-kloriddal készült oldatát adjuk 0 °C hőmérsékleten, argongáz bevezetése közben a megfelelően

szubsztituált elkülönített diasztereomer (10,0 mmol) és trietil-amin (22,0 mmol) metilén-kloriddal (27,2 ml) készült oldatához. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd NaHCO₃ és jég elegyéhez öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot 40 ml etanolban feloldjuk, az oldatot Parr-féle bombába visszük, az oldaton metil-amint áramoltatunk át 2 óra hosszat. Ezután a reakcióedényt lezárjuk, 16 óra hosszat az elegyet 80 °C hőmérsékleten tartjuk, majd vákuumban betöményítjük. A kapott maradékot megfelelő szerves oldószer és 3 n NaOH oldat segítségével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk, megfelelő szárítószerrel szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot fumársavval kezeljük, ezután megfelelő oldószerből átkristályosítjuk; a keresett 4-aril-izoidolt kapjuk.

4. táblázat
(IIIa) képletű vegyület

Cp-n	(R ^a) _n	R ^c	olvasás- pont °C	C	H	N	empirikus képlet	MS (MH ⁺)
Cp-16	4-CF ₃	CH ₃	150-52	57,95	5,83	3,69	C ₁₆ H ₂₀ F ₃ N C ₄ H ₄ O ₄	284
Cp-18	3-CF ₃	n-Bu	139-44	59,58	6,88	3,39	C ₁₉ H ₂₆ F ₃ N C ₄ H ₄ O ₄	326
Cp-15	3,4-di Cl	CH ₃	184-85	57,01	5,79	3,50	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ N C ₄ H ₄ O ₄	
Cp-25	3-CF ₃	izo- Bu	139-41	61,82	6,65	3,23	C ₁₈ H ₂₄ F ₃ N C ₄ H ₄ O ₄	312

5. táblázat
(IIIb) képletű vegyület

Cp-n	(R ^a) _n	R ^c	olva- dás- pont °C	C	H	N	empirikus képlet	MS (MH ⁺)
Cp-17	4-CF ₃	CH ₃	150-52	57,90	5,94	3,75	C ₁₆ H ₂₀ F ₃ N C ₄ H ₄ O ₄	284
Cp-14	3,4-di Cl	CH ₃	184-85	57,08	5,77	3,47	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ N C ₄ H ₄ O ₄	-
Cp-22	4-CF ₃	(CH ₂) ₂ CH(Ph) ₂	164-66	70,77	6,26	2,57	C ₃₀ H ₃₂ F ₃ N C ₄ H ₄ O ₄	284
Cp-30	3-CH ₃	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	253-55	63,89	9,50	9,50	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ 2HCl. 0,02 H ₂ O	301

M módszer

MM képletű vegyület

421,5 g (1,1 mol) allil-trifenil-foszfónium-bromidot 500 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk, majd az oldatot argongáz bevezetése közben részletekben 5-10 °C hőmérsékletre lehűtött, nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid oldat (1,0 mólos THF:1000 ml, 1,0 mol) és 1,2 liter tetrahidrofurán elegyéhez adunk. A kapott elegyet 10 °C hőmérsékleten további 1 óra hosszat keverjük, majd 152 g (1,0 mol) 4-metil-tio-benzaldehydnek 500 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adagoljuk hozzá mintegy 1,5 óra alatt. A reakcióelegyet 1,75 óra hosszat 10 °C hőmérsékleten keverjük, majd víz és éter elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, majd a kapott vizes fázist éterrel többször kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot állás közben hagyjuk kikristályosodni, majd a kristályos anyagot hexánnal többször átmossuk és leszűrjük. A szűrletet vákuumban betöményítjük, majd oszlop-

kromatográfia segítségével tisztítjuk, a művelethez szilikagélt és eluálószerként hexánt használunk, a kapott anyagot metanol/acetonitril elegyből átkristályosítjuk. Így MM képletű dién-szerkezetű vegyületet kapunk szilárd anyag formájában.

LL képletű vegyület

17,5 g MM képletű vegyületet (0,1 mol), 14,9 g (0,1 mol) dimetil-fumarátot és 150 ml etilén-glikolt elegyítünk, majd az elegyet 33 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet vízhez öntjük, majd éterrel extrahálunk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, e művelethez szilikagélt, továbbá eluálószerként hexán/etil-acetát elegyet használunk; így a keresett LL képletű diészter közbenső terméket kapjuk diasztereomer elegy formájában.

JJ és KK képletű vegyület

34,0 g (0,106 mol) LL képletű diasztereomer diészter származékot 340 ml éterben feloldunk, majd az oldatot argongáz bevezetése közben 21,2 g (0,56 mol) LAH-nak 210 ml éterrel készült szuszpenziójához csepegtetjük. Az elegyet 1 éjszakan át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyhez keverés közben 21 ml vizet, 21 ml 3n NaOH oldatot, majd ismét 63 ml vizet csepegtetünk. A keletkezett szilárd csapadékot szűrővel elkülönítjük, a szűrletet éterrel, majd metilén-kloriddal mossuk. Az egyesített szerves fázisokat vákuumban betöményítjük, metilén-kloridban feloldjuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk (Water-féle Prep

500: metilén-klorid/aceton 90:10) így JJ és KK diasztereomereket kapunk elkülönített formában olajos termékként.

16. példa

**3a α ,4 α ,7a β -Oktahidro-2-metil-4-(4-metil-tio-fenil)-
-1H-izoindol-monofumarát**

Cp-27 képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 14. példában leírtak szerint állítjuk elő, azonban az ott említett OO képletű vegyület helyett JJ képletű vegyületet használunk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd termék formájában. Olvadáspont 183-185 °C.

¹H NMR (DMSO_{d6}, 300 MHz) 7,25 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,45 (s, 2H), 5,85 (m, 1H), 5,55 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,85 (t, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,00 (m, 2H),

Elemanalízis C₁₆H₂₁NS·C₄H₄O₄ összegképletre számítva:

számított: C%=63,98; H%=6,71 N%=3,73

talált: C%=63,89; H%=6,80; N%=3,57.

N módszer

JJ képletű vegyület

A cím szerinti II képletű vegyületet lényegében a H módszernél leírtak szerint állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az ott említett allil-trifenil-foszfónium-bromid helyett cinamil-trifnèil-foszfónium-kloridot használunk, így az II képletű vegyületet kapjuk olajos termék formájában.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,8-7,1 (m, 12H), 6,95-6,3 (m, 4H), 4,4, 4,3, 4,2, 4,15, (dd of d, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,06 (s, 3H),

HH és GG képletű vegyületek

A HH és GG képletű vegyületeket lényegében a H módszernél leírtak szerint állítjuk elő, azonban az ott említett U vegyület helyett kiindulási anyagként II képletű vegyületet használunk.

GG képletű vegyület:

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,1 (m, 6H), 6,65 (m, 4H), 6,15 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,8 (s, 3H), 2,7 (t, 1H),

FF képletű vegyület

Az FF képletű vegyületet lényegében a B módszernél leírtak szerint állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az ott említett F képletű vegyület helyett GG képletű vegyületet használunk kiindulási anyagként.

FF képletű vegyület:

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,0 (m, 6H), 6,85 (m, 2H), 6,7 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,25 (m, 3H), 2,8 (s, 3H), 2,7 (t, 1H), 2,2 (m, 2H), 2,1 (m, 3H),

17. példa

4 α ,5 α -Difenil-2-metil-3 α ,7 α -oktahidro-1H-izoindol-monofumarát

Cp-26 képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet lényegében a 11. példában leírtak szerint állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az ott említett VV képletű vegyület helyett FF képletű vegyületet használunk kiindulási anyagként. Olvadáspont 78-79 °C.

Elemanalízis $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}$ összegképletre számítva:

számított: C%=86,55; H%=8,64; N%=4,81

talált: C%=86,57; H%=8,45; N%=4,73

O módszer

EE és DD képletű vegyület

14,1 ml (0,18 mol) metán-szulfonil-kloridnak 35 ml metilén-kloriddal készült oldatát nitrogéngáz bevezetése közben 19,46 g (0,083 mol) OO képletű vegyületnek és 24,2 ml (0,18 mol) trietil-aminnak 175 ml metilén-kloriddal készült 0 °C hőmérsékletű oldatához adjuk. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd NaHCO_3 /jég elegyhez öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, egymást követően vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot 190 ml etanolban feloldjuk, majd az oldathoz 74 ml (0,58 mol) R-(+)- α -metil-benzil-amint adunk. Az elegyet ezután argongáz bevezetése közben 16 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten tartjuk, majd az elegyet vákuumban betöményítjük. Az így kapott maradékot éter és 3 n NaOH oldat elegyével kirázzuk. A szerves fázist vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes K_2CO_3 -mal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot Water-féle Prep oszlopon átengedjük (ily módon az el nem reagált amint eltávolítjuk), majd éterben feloldjuk. Az így kapott éteres oldaton CO_2 -t áramoltatunk át, majd a szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük. A szűrletet vákuumban betöményítjük, majd oszlop-kromatográfia segítségével tisztítjuk, e művelethez Water-féle Prep 500-as oszlopot használunk, eluálószerként 10 % acetontartalmú hexán szolgál. A megfelelő EE és DD képletű vegyület két foltja volt észlelhető.

EE képletű vegyület:

Elemanalízis $C_{23}H_{29}N$ összegképletre számítva:

számított: C%=86,47; H%=9,15; N%=4,38

talált: C%=86,22; H%=9,22; N%=4,39.

CC képletű vegyület

8,29 g (0,026 mol) EE vagy DD képletű vegyületet és 11,4 g (0,182 mol) ammónium-formátot 8,3 g 10 %-os aktív szenes palládium és 250 ml metanol szuszpenziójához adunk argongáz bevezetése közben, majd a kapott elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 óra hosszat forraljuk. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot metilén-klorid és vizes NaOH oldat elegyével kirázzuk. A szerves fázist vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A kapott maradékot 50 ml metanolban feloldjuk, az oldathoz 0,3 g 10 %-os $Pd(OH)/C$ -t adunk, majd az elegyet Parr-féle rázóedénybe visszük, ezután 16 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten hidrogén bevezetése közben nyomás alatt hidrogénezést végzünk. A katalizátort ezután szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet vákuumban betöményítjük, így CC képletű vegyületet kapunk olajos termék formájában.

18. példa

**(-)-3 α ,7 α -Oktahidro-2-metil-4 α -(3-metil-fenil)-1H-
-izoindol-monofumarát**

Cp-24⁺ vagy Cp-24⁻ képletű vegyület

2,6 g 10 %-os Pd/C-t, 2,62 g (12,19 mmol) CC vagy BB képletű vegyületet 1,44 ml (36,57 mmol) 37 %-os vizes formaldehidet elegyítünk, majd a szuszpenziót Parr-féle rázóedénybe visszük és 1 óra hosszat rázatjuk. A katalizátort ezt követően eltávolítjuk, majd az elegyhez még egy adag 10 %-os Pd/C-t adunk (0,5 g). A Parr-féle edényt lezárjuk, 1,5 óra hosszat rázatjuk, majd a reakcióelegyet leszűrjük. A szűrletet vákuumban betöményítjük, a maradékot szilikagéllel töltött oszlopon áten-
gedjük, a művelethez metilén-klorid/MeOH/NaOH 80:20:1 ará-
nyú elegyét alkalmazzuk. A keresett frakciókat vákuumban be-
töményítjük, majd éter és 3 n NaOH oldattal kirázzuk. A szerves
fázist egymást követően vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk,
vízmentes K₂CO₃-mal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük.
A maradékot fumársavval kezeljük, ezután izopropanol/éter
elegyből átkristályosítást végzünk; így a cím szerinti vegyületet
kapjuk szilrád termék formájában. Olvadáspont: 143-145 °C
($\alpha^{25}_D = (-)54,3$).

Cp-24 képletű vegyület:

Elemanalízis C₁₆H₂₃N/C₄H₄O₄ összegképletre számítva:

számított: C%=69,54; H%=7,88; N%=5,05,

talált: C%=69,47; H%=8,01; N%=3,89

P módszer

BB képletű vegyület

7,15 g (0,022 mol) DD vagy EE képletű vegyületet, 9,9 g (0,154 mol) ammónium-formiátot 7,15 g 10 %-os aktív szenes palládiumnak 250 ml metanollal készült szuszpenziójához adunk argongáz bevezetése közben, majd a kapott elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 óra hosszat forraljuk. Ezután a katalizátort szűréssel eltávolítjuk, a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot metilén-klorid és vizes NaOH-oldat elegyével kirázzuk. A szerves fázist egymást követően vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes Na₂SO₄-gyel szárítjuk, végül vákuumban betöményítjük. A maradékot 60 ml metanolban feloldjuk, az oldathoz 0,3 g 10 %-os aktív szenes palládiumot adunk, majd az elegyet Parr-féle rázóedénybe visszük, $3,4 \times 10^5$ Pa (50 psi) hidrogénnyomás alatt az elegyet 16 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten hidrogénezzük. Ezután a katalizátort szűréssel eltávolítjuk, a szűrletet vákuumban betöményítjük, így BB képletű vegyületet kapunk zöld színű szilárd termék formájában; olvadáspont: 166-170 °C.

19. példa

(+)-3 α ,4 α ,7 α -Oktahidro-2-metil-4-(3-metil-fenil)-1H-izoindol-monofumarát

Cp-24⁺ vagy Cp-24⁻ képletű vegyület

A cím vegyületet lényegében a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az ott említett CC képletű vegyületet BB képletű vegyülettel helyettesítjük. A terméket szilárd anyag formájában különítjük el; olvadáspont: 144-146 °C ($\alpha^{25}_D = (+)54,05$).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 7,2 (t, 1H), 7,1-7,0 (m, 3H), 6,45 (s, 2H), 3,35 (dd, 1H), 2,9-2,7 (m, 3H), 2,65 (s 3H), 2,5-2,4 (m, 1 H), 2,3 (s, 3H), 2,1-1,95 (m, 1H), 1,9-1,75 (m, 4H), 1,45 (t, 2H), 1,2 (m, 1H),

Cp-24+ képletű vegyület:

Elemanalízis $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}/\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=69,54; H%=7,88; N%=5,05

talált: C%=69,69; H%=8,08; N%=3,99

20. példa

A műveletet a 20. reakcióvázlat szerint végezzük.

(1) 2-Metil-4 α -(4-metil-szulfonil-fenil)-3 α ,4,7,7 α -tetrahidroizoindol-1,3-dion

17,6 g (0,1 mol) cisz és transz 1-(4-metil-tio-fenil)-1,3-butadiént és 11,1 g (0,1 mol) N-metil-maleinsavimidet adunk 100 ml etilén-glikolhoz, majd az elegyet 42 óra hosszat 100 °C hőmérsékleten hőkezeljük. Az elegyet ezután CH_2Cl_2 és víz elegyével kirázzuk, a szerves fázist elkülönítjük, majd vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szerves fázist vákuumban betöményítjük, majd a diasztereomereket Waters-féle Prep 500 (SiO_2) segítségével elkülönítjük; eluálószerként 10 % acetone és 90 % CH_2Cl_2 tartalmú elegyet használunk; így 4 g sárga színű olajos terméket kapunk (28 %-os hozam).

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,5 (m, 5H); 3,0 (s, 3H); 3,1 (m, 1H); 3,25 (dd, 1H); 4,0 (m, 1H); 6,05 (m, 2H); 7,2 (m, 4H).

MS-EI, m 287.

(2) 2-Metil-4 α -(4-metil-szulfanil-fenil)-2,3-

3 α ,4,7,7 α -hexahidro-1H-izoindol és 2-metil-4-(4-metil-szulfanil-fenil)-2,3,3 α ,6,7,7 α -hexahidro-1H-izoindol

(88 % : 12 % elegy)

3,65 g (0,0127 mol) 2-metil-4 β -(4-metil-szulfanil-fenil)-3 α ,7 α -tetrahydroizoindol-1,3-diont 50 ml tetrahidrofuránban feloldunk, majd a kapott oldatot részletekben 2,53 g (0,0667 mol) lítium-alumínium-hidridnek 25 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához adjuk. Az elegyet 4,5 óra hosszat visszafolyató hűtőn forraljuk. Az elegyhez szobahőmérsékleten 2,53 ml vizet, 2,53 ml 3n NaOH oldatot, majd 7,5 ml vizet adunk. A szervesetlen szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük, a szűrőn fennmaradt anyagot CH₂Cl₂-vel mossuk. A szűrletet egyesítjük, vízmentes K₂CO₃-mal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük; így sárga színű olajos terméket kapunk. Flash kromatográfiát végzünk (SiO₂), eluálószerként NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂ 1:10:90 arányú elegyét alkamazzuk; így 1,56 g (48 %) olajos terméket kapunk. Az így kapott olajos anyagot metanolban feloldjuk, az oldathoz 0,699 g fumársavat adunk, majd a sót éter hozzáadásával lecsapjuk. A kapott anyagot metanolból átkristályosítva 0,79 g (24 %-os hozam) barnás színű szilárd terméket kapunk; olvadáspont: 120-124 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,92-2,02 (d, 1H); 2,2-2,3 (m, 1H); 2,3-2,42 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,5-2,58 (m, 1H); 2,68 (s, 3H); 2,9-3,08 (m, 3H); 3,12-3,28 (m, 2H); 5,61-5,68 (d, 1H); 5,82-5,68 (d, 1H); 5,82-5,9 (m, 1H); 6,5 (s, 2,5H); 7,14-7,18 (d, 2H); 7,22-7,26 (d, 2H),

Elemanalízis C₁₆H₂₁NS/1,2 C₄H₄O₄ összegképletre számítva:

számított: C%=63,03; H%=6,74; N%=3,55;

talált: C%=62,66; H%=6,52; N%=3,53.

(3) 2-Metil-4-(4-metil-szulfanil-fenil)-

2,3,3 α ,6,7,7 α -hexahidro-1H-izoidol

110 mg (0,00424 mol) 2-metil-4 α -(4-metil-szulfanil-fenil)-2,3-3 α ,4 α ,7,7 α -hexahidro-1H-izoidolt 0,425 ml (0,00425 mol) 1 mólos kálium-terc-butoxidnak tetrahidrofuránnal készült oldatához adunk, majd az elegyet a visszafolyató hűtő alkalmazásával 6 óra hosszat forraljuk, ezután az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át állni hagyjuk. Az így kapott oldatot víz és metilén-klorid elegyével kirázzuk, a metilén-kloridos fázist elkülönítjük, majd vízmentes K₂CO₃-mal szárítjuk. Nitrogéngáz bevezetése közben a CH₂Cl₂-t elpárologtatjuk, így 90 mg (82 %-os hozam) olajos terméket kapunk, amit 2-propanolban feloldunk, az oldathoz 40 mg fumársavat adunk. A kapott sót szárítjuk, majd szilárd termék formájában elkülönítjük; olvadáspont: 164-165 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ 1,4-1,6 (m, 1H); 1,62-1,72 (m, 1H); 2,1-2,2 (m, 2H); 2,4-2,6 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 2,52 (s, 3H); 2,8-2,9 (m, 1H); 3,15-3,25 (m, 2H); 3,4-3,5 (m, 1H); 6,2-6,25 (m, 1H); 6,55 (s, 2H); 7,15-7,22 (d, 2H); 7,3-7,35 (d, 2H),

Elemanalízis C₁₆H₂₁NS/C₄H₄O₄ összegképletre számítva:

számított: C%=63,98; H%=6,71; N%=3,73

talált: C%=63,82; H%=6,61; N%=3,67

Q módszer

ZZZ képletű vegyület

4 α -(3-Metoxi-fenil)-2-metil-3 $\alpha\alpha$,4,7,7 $\alpha\alpha$ -tetrahidro- -1H-izoindol-1,3(2H)-dion

10,0 g (0,06 mol) *cisz*-1-(3-metoxi-fenil)-1,3-butadiént, (G képletű dién a D módszer szerint előállítva) 60 ml etilén-glikollal és 7 g (0,06 mol) N-metil-maleimiddel elegyítünk, majd az elegyet 1 éjszakán át 100 °C hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, majd Et₂O és H₂O elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, majd vízzel, ezután konyhasó-oldattal mossuk, végül vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a kapott terméket flash kromatográfiával tisztítjuk, a művelethez szilikagéllal töltött oszlopot és eluálószerként hexán és aceton 8:1 arányú elegyét, majd hexán és aceton 1:1 arányú elegyét alkalmazzuk.

Tömegspektrum (CI-CH₄) m/z 272 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,25 (t, 1H); 6,9-6,7 (m, 3H); 6,05 (d, 2H); 4,0 (m, 1H); 3,8 (s, 3H); 3,3 (dd, 1H); 3,1 (td, 1H); 3,0 (s, 3H); 2,5 (m, 2H),

21. példa

4 α -(3-metoxi-fenil)-2-metil-3,3 $\alpha\alpha$,4,7,7 $\alpha\alpha$ -hexahidro- -1H-izoindol-fumarát

Cp-31 képletű vegyület

5 g (0,018 mol) 4 α -(3-metoxi-fenil)-2-metil-3 $\alpha\alpha$,4,7,7 $\alpha\alpha$ -tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-diont (ZZZ) 25 ml tetrahidrofuranban feloldunk, majd az oldatot 7,1 g (0,018 mol) LAH-nak 70 ml THF-fel készült szuszpenziójához adjuk. A re-

akcióelegyet argongáz bevezetése közben 1 éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet ezután 7,0 ml H₂O, 21 ml 3 n NaOH és 7 ml H₂O hozzáadásával meghígítjuk. Az elegyet ezután 45 percig keverjük, majd a keletkezett szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük; a szűrőn maradt anyagot tetrahidrofuránnal alaposan átmoszuk. A szűrletet ezután vízzel, konyhasó-oldattal moszuk, majd vízmentes K₂CO₃-mal szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot flash kromatográfiával tisztítjuk, a művelethez szilikagél és CH₂Cl₂/MeO/NH₄OH 90:10:1 arányú elegyét alkalmazzuk. A szabad bázist 2-PrOH/Et₂O elegyével fumarátsóvá alakítjuk; így 3,28 g cím szerinti vegyületet kapunk; olvadáspont: 91-93 °C.

Tömegspektrum (Cl-CH₄) m/z 244 (M + 1),

¹H NMR (Me₂SO d₆) δ 7,25 (t, 1H), 6,8 (m, 3H), 6,5 (s, 2H), 5,9 (m, 1H), 5,7 (bd, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,25-3,1 (m, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,4-2,2 (m, 2H), 2,0 (m, 1H).

Elemanalízis C₁₆H₂₁NO, C₄H₄O₄: összegképletre számítva:

számított: C%=66,84; H%=7,01; N%=3,90,

talált: C%=66,84; H%=6,93; N%=3,89.

R módszer

TTT képletű vegyület

2-(Fenil-metil)-3α,7α-oktahidro-1H-izoindol-4-on

90,06 g (0,32 mol) N-metoxi-butyl-N-(trimetil-szilil)-benzil-amint és 25 ml (0,25 mol) 2-ciklohexén-1-ont 320 ml CH₂Cl₂-ben feloldunk, az oldathoz 1 % TFA tartalmú CH₂Cl₂-t adunk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, mintegy 20 g K₂CO₃ hozzáadása után a reakcióelegyet 45 percig keverjük. A kelet-

kezett szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, az oldószert vákuumban betöményítjük. A maradékot $\text{Et}_2\text{O}/3n \text{ NaOH}$ elegyével kirázzuk, a szerves fázist elkülönítjük, majd vízzel, ezután konyhasó-oldattal mossuk, végül vízmentes K_2CO_3 -mal szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az olajos maradékot 2-PrOH-ban oldott oxálsavval kezeljük, etanollal kicsapást végzünk; a kapott szilárd anyagot elkülönítve 35,01 g szilárd anyagot kapunk; olvadáspont 129-130 °C.

Tömegspektrum (CI- CH_4) m/z 229 ($M + 1$).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,3 (m, 5H); 3,6 (s, 2H); 2,9-2,6 (m, 4H); 2,4 (t, 2H); 2,25 (m, 2 H); 1,9-1,8 (m, 3H); 1,4 (m, 1H).

Elemanalízis $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=63,94; H%=6,63; N%=4,39,

talált: C%=63,7; H%=6,62; N%=4,24.

YYY képletű vegyület

2-Metil-3 α ,7 α -oktahidro-1H-izoindol-4-on

2,5 g (0,011 mol) 2-benzil-3 α ,7 α -oktahidro-1H-izoindol-4-on-t és 2,1 g (0,011 mol) metil-tozilátot 30 ml EtOAc-vel elegyítünk, majd az elegyet 1 éjszakán át keverjük. További 1,2 g (0,0064 mol) metil-tozilátot adunk az elegyhez, majd a reakcióelegyet 72 óra hosszat keverjük. A szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, majd Et_2O -val mossuk. A szilárd anyagot ezután 30 ml abszolút etanollal felvesszük, majd 0,4 g 10 %-os aktív szenes palládiumot adunk hozzá. Az elegyet Parr-féle rázóedénybe visszük, $3,6 \times 10^5$ Pa (50 psi) hidrogénnyomás alatt 1,5 óra hosszat rázatjuk. A katalizátort ezután szűrőssel elkülönítjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot Et_2O és 3n NaOH elegyével kirázzuk, a szerves fázist elkülönít-

jük, vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk, végül K_2CO_3 -mal szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban betöményítjük. A maradékot ledesztilláljuk, így 1,31 g tiszta olajos terméket kapunk.

Tömegspektrum (CI- CH_4) m/z 154 ($M + 1$).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,9-2,7 (m, 5H); 2,5-2,4 (m, 3H); 2,3 (s, 3H); 2,3 (m, 1H); 2,0-1,8 (m, 2H); 1,5-1,4 (m, 1H),

XXX képletű vegyület

4α -(4-Fluor-fenil)- 4β -hidroxi-2-metil- $3\alpha,7\alpha$ -okta-hidro-1H-izoindol-fumarát

3,3 ml (0,029 mol) 4-bróm-fluor-benzolt 15 ml tetrahidrofuranban feloldunk, az így kapott oldatot $-78^\circ C$ hőmérsékleten 18,75 ml (0,029 mol) 1,6 molos n-butillítium oldatához csepegtetjük. Az elegyet 1 óra hosszat keverjük, majd az oldatot csövön keresztül $-78^\circ C$ hőmérsékleten 1,5 g (0,0095 mol) 2-metil- $3\alpha,7\alpha$ -oktahidro-1H-izoindol-4-onnak (YYY képletű vegyület) 30 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához csepegtetjük. Az elegyet 2 óra hosszat keverjük, majd vízhez öntjük, a szerves fázist elkülönítjük, vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk, végül vízmentes K_2CO_3 -mal szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban betöményítjük. A maradékot flash kromatográfiás úton tisztítjuk, ehhez szilikagél és $CH_2Cl_2/MeO/NH_4OH$ 80:20:2 arányú elegyét alkalmazzuk. A kapott terméket 2-PrOH-ban fumarátsóvá alakítjuk; olvadáspont $192-193^\circ C$.

Tömegspektrum (CI- CH_4) m/z 251 ($M + 1$).

^1H NMR (Me_2SO-d_6) δ 7,55 (m, 2H); 7,15 (m, 2H); 6,5 (s, 2H); 3,3 (t, 1H); 3,1-3,0 (m, 2H); 2,9 (d, 1H); 2,7 (s, 3H); 2,6 (m, 1H); 2,5 (m, 1H); 1,85-1,6 (m, 5H); 1,35 (m, 1H).

Elemanalízis $C_{15}H_{20}FNO, C_4H_4O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=62,45; H%=6,62; N%=3,83,

talált: C%=62,14; H%=6,61; N%=3,77.

22. példa

4 β -(4-Fluor-fenil)-2-metil-3 α ,7 α -oktahidro-1H-izo-indol-fumarát

Cp-32 képletű vegyület

0,74 g (0,0032 mol) 4 α -(4-fluor-fenil)-4 β -hidroxi-2-metil-3 α ,7 α -oktahidro-1H-izoindolt (XXX képletű vegyület) viszünk 0,37 g 10 %-os aktív szenes palládiumot, 50 ml HOAc-t és 7,5 ml perklórsavat tartalmazó Parr-féle rázóedénybe. Az elegyet 3.4×10^5 Pa (50 psi) hidrogénnyomás alatt 1 éjszakán át rázatjuk. Ezután a katalizátort szűréssel elkülönítjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot Et₂O és 3n NaOH elegyével kirázzuk, a szerves fázist vízzel, majd konyhasóoldattal mossuk, végül vízmentes K₂CO₃-mal szárítjuk. Az oldószert vákuumban betöményítjük. Ezután flash kromatográfiával tisztítást végzünk, e művelethez szilikagélt és eluálószerként CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:1 arányú elegyét alkalmazzuk; az így kapott terméket 2-PrOH oldatban fumarátsóvá alakítjuk. Így 430 mg fehér színű szilárd terméket kapunk. Olvadáspont 157-159 °C.

Tömegspektrum (CI-CH₄) m/z 235 (M + 1).

¹H NMR (Me₂SO d-6) δ 7,25 (m, 2H); 7,1 (m, 2H); 6,5 (s, 2H); 3,3-3,1 (m, 2H); 3,15 (m, 1H); 2,9 (bd, 1H); 2,65 (m, 1H); 2,6 (s, 3H); 2,3 (m, 2H); 1,8 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,3 (m, 2H).

S módszer

1-(Piridin-3il)-1,3-butadién

WWW képletű vegyület

860 ml 1 mólos, tetrahydrofuránnal készült nátrium-hexametil-diszilazid oldatához 700 ml vízmentes tetrahydrofuránt és 361 g (0,94 mol) allil-trifenil-foszfónium-bromidot adunk 0-5 °C hőmérsékleten argongáz bevezetése közben. Az elegyet 1 óra hosszat hidegen keverjük, majd ehhez 91,8 g (0,86 mol) 3-piridin-karboxaldehidnek 300 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatát adagoljuk részletekben, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 15 °C alatt tartjuk. Az elegyet 3 óra hosszat 10 °C hőmérsékleten tartjuk, majd 100 ml vizet és 1000 ml Et₂O-t adunk hozzá. A szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban elpárologtatjuk; olajos terméket kapunk, ezt flash kromatográfiával tisztítjuk (SiO₂), eluálószerként 20 % aceton és 80 % CH₂Cl₂ elegyét használjuk; így olajos terméket kapunk; golyós desztilláló berendezésben való desztilláció után olajos terméket kapunk; forráspont 55--79 °C (0,005 Torr).

Tömegspektrum (Cl-CH₄) m/z 132 (m + 1)

¹H NMR (CDCl₃) δ 5,12-5,28 (m, 1H); 5,29-5,42 (m, 1H); 6,22-6,51 (m, 2H) 6,64-6,8 (m, 1H); 7,11-7,22 (m, 1H); 7,51-7,68 (m, 2H); 8,31-8,42 (m, 1H); 8,48-8,58 (m, 1H),

VVV képletű vegyület

**2-Metil-4 α -(piridin-3-il)-3 α ,4,7,7 α -tetrahydro-1H-
-izoindol-1,3(2H)-dion**

31,6 g (0,24 mol) 1-(piridin-3-il)-1,3-butadiént (WWW képletű vegyület) és 27,3 g (0,24 mol) N-metil-maleinsavimidet

82 ml xilolban feloldunk, az oldatot lezárt reakciós edényben 125 °C hőmérsékletű olajfürdőn tartjuk 18 óra hosszat. Ezt követően a xilolt vákuumban ledesztilláljuk, így olajos maradékot kapunk. A keletkezett két diasztereomert flash kromatográfia segítségével elkülönítjük, a művelethez SiO₂-t és eluálószerként 20 % acetone és 80 % CH₂Cl₂ elegyét használjuk. Elsőként 2-metil-4 α -(piridin-3-il)-3 α ,4,7,7 α -tetrahidroizo-1H-izoindol-1,3(2H)-diont kapunk sárga színű olajos termék formájában.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,4-2,6 (m, 2H); 3 1 (s, 3H); 3,12-3,22 (m, 1H); 3,22-3,3 (dd, 1H); 3,02-3,15 (m, 1H); 6,05-6,1 (m, 1H); 6,1-6,15 (m, 1H); 7,28-7,31 (m, 1H); 7,6-7,65 (d, 1H); 8,5-8,65 (m, 2H).

Moltömeg MH⁺ számított értéke: 243,1134; talált érték: 243,1176.

2-Metil-4 α -(piridin-3-il)-3 α ,7 α -hexahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion

UUU képletű vegyület

4,04 g (0,0166 mol) 2-metil-4 α -(piridin-3-il)-3 α ,4,7,7 α -tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-diont (VVV képletű vegyület) 100 ml EtOAC-ben feloldunk, az oldatot 4 g 10 %-os aktív szenes palládiumhoz adjuk, majd az elegyet Parr-féle bombába visszük és 2 óra hosszat 4.1 x 10⁵ Pa (60 psi) nyomáson hidrogénezést végzünk. Ezután a katalizátort szűréssel elkülönítjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük, így szilárd anyagot kapunk; olvadáspont 110-112 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,35-1,90 (m, 5H); 2,2-2,3 (m, 1H); 2,65-2,72 (m, 1H); 3,0 (s, 3H); 3,02-3,15 (m, 2H); 7,25-7,3 (m, 1H); 7,5-7,53 (dd, 1H); 8,50-8,55 (m, 2H),

Elemanalízis $C_{14}H_{16}N_2O_2$ összegképletre számítva:

számított: C%=68,83; H%=6,60; N%=11,47

talált: C%=68,73; H%=6,64; N%=11,37.

23. példa

2-Metil-4 α -(piridin-3il)-3 α ,7 α -oktahidro-1H-izo-indol-fumarát

Cp-33 képletű vegyület

13 g (53 mmol) 2-metil-4 α -(piridin-3il)-3 α ,7 α -hexahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-diont (UUU képletű vegyület) 130 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk, az oldathoz 400 ml 1 mólos, tetrahidrofuránnal készült borán-oldatot adunk argongáz bevezetése közben, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 17 óra hosszat forraljuk. Ezt követően szobahőmérsékleten az elegyhez részletekben 28,8 ml H₂O-t adagolunk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a maradékhoz 300 ml propionsavat adunk. Visszafolyató hűtő alkalmazásával az elegyet 6 óra hosszat forraljuk, ezután a propionsavat vákuumban elpárologtatjuk, a maradékhoz 300 ml 3n NaOH-oldatot adunk. A reakcióelegyet gőzfürdőn 2 óra hosszat hőkezeljük, majd éterrel extrahálunk, az elkülönített éteres fázisokat egyesítjük, vízmentes K₂CO₃-mal szárítjuk. Ezután az étert vákuumban ledesztilláljuk, így olajos maradékot kapunk, ezt flash kromatográfiával tisztítjuk, a művelethez SiO₂-t és eluálószerként 80 rész CH₂Cl₂-t és 20 rész MeOH-t, valamint 2 rész ammóniumhidroxidot tartalmazó elegyet alkalmaz^{unk}~~unk~~; így 6,67 g barnás színű olajos terméket kapunk. Az így kapott olajat 3,6 g fumársavat tartalmazó MeOH-ban feloldjuk, a keletkező szilárd

anyagot 2-PrOH-ból átkristályosítjuk; a cím szerinti vegyületet szilárd termék formájában kapjuk; olvadáspont 138-140 °C.

Tömegspektrum (Cl-CH₄) m/z 217 (m + 1)

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,42-1,78 (m, 6H); 2,32-2,5 (m, 1H); 2,61-2,83 (m, 6H); 2,91-3,02 (m, 1H); 3,03-3,15 (t, 1H); 3,30-3,45 (t, 1H); 6,5 (s, 2H); 7,28-7,35 (m, 1H); 7,63-7,72 (m, 1H); 8,38-8,45 (m, 1H); 8,46-8,51 (d, 1H),

Elemanalízis C₁₄H₂₀N₂,C₄H₄O₄ összegképletre számítva:

számított: C%=65,04 H%=7,28; N%=8,43

talált: C%=65,01; H%=7,40; N%=8,52.

24. példa

Cp-34 képletű vegyület

Az előző példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 4-bróm-benzaldehidet alkalmazunk az ott említett piridin-karboxaldehid helyett; így 4α-(4-bróm-fenil)-2-metil-3α,7α-oktahidro-1H-izoidol-fumarátot kapunk; olvadáspont 222-224 °C.

Elemanalízis C₁₅H₂₀BrN,C₄H₄O₄ összegképletre számítva:

számított: C%=55,62; H%=5,90; N%=3,41

talált: C%=55,65; H%=5,92 N%=3,35.

25. példa

4β-(3,4-Diklór-fenil)-3α,7α-oktahidro-1H-izoidol

Cp-35 képletű vegyület

A 3. példában leírtak szerint járunk el kisebb változtatásokkal, eszerint a Diels-Alder lépésnél oldószerként forrásban lévő acetonitrilt használunk, az ott említett 3-metoxi-benzaldehidet 3,4-diklór-benzaldehiddel helyettesítjük, a Wittig lépésben, majd a Diels-Alder lépésben használt N-metil-maleinsav-

imidet maleinsav-imiddel helyettesítjük, így 4β-(3,4-diklór-fenil)-3α,7α-oktahidro-1H-izoindol-fumarátot kapunk; olvadáspont 166-169 °C.

Elemanalízis $C_{14}H_{17}Cl_2N$; $C_4H_4O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=55,97; H%=5,48; N%=3,63,

talált: C%=55,94; H%=5,48; N%=3,62.

T módszer

[4β-(3,4-Diklór-fenil)-3α,7α-oktahidro-1H-izoindol-2-il]-ciklopropil-metanon

SSS képletű vegyület

150 mg (0,5 mmol) 4β-(3,4-diklór-fenil)-3α,7α-oktahidro-1H-izoindol-hidrokloridot (Cp-35 képletű vegyület) 5 ml CH_2Cl_2 -hez adunk, az elegyhez 1,5 ml 1n NaOH-oldatot és 3,5 ml vizet adunk. Ezt követően a reakcióelegyhez 52 mg (0,5 mmol) ciklopropánkarbonil-kloridot adunk, majd az elegyet 30 percig keverjük. A CH_2Cl_2 fázist elkülönítjük, vízmentes Na_2SO_4 -tal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük; így 170 mg olajos terméket kapunk. Flash kromatográfiát végzünk (ehhez a művelethez SiO_2 -t) és eluálószerként 20 % aceton és 80 % hexán elegyét alkalmazzuk; fehér színű szilárd anyagot kapunk.

Tömegspektrum (Cl- CH_4) m/z 338 (M+1)

^1H NMR ($CDCl_3/D_2O$): δ 0,65-0,82 (m, 2H); 0,83-1,08 (m, 2H); 1,4-1,61 (m, 3H); 1,62-1,86 (m, 3H); 1,87-2,09 (m, 1H); 2,18-2,4 (m, 1 H); 2,5-2,8 (m, 1H); 2,92-3,18 (m, 2H); 3,19-3,32 (t, 1H); 3,33-3,52 (m, 2H); 3,65-3,80 (m, 1H); 7,0-7,1 (m, 1H); 7,2-7,4 (m, 2H),

26. példa

2-Ciklopropil-metil-4 β -(3,4-diklór-fenil)-3 $\alpha\alpha$,7 $\alpha\alpha$ -ok-tahidro-1H-izoindol-oxalát

Cp-37 képletű vegyület

890 mg (2,65 mmol) [4 β -(3,4-diklór-fenil)-3 $\alpha\alpha$,7 $\alpha\alpha$ -ok-tahidro-1H-izoindol-2-il]-ciklopropil-metanont (SSS képletű vegyület) 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldunk, majd az oldathoz 13,2 ml 1 molos, tetrahidrofuránnal készült boránoldatot adunk, ezt követően az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 17 óra hosszat forraljuk. Ezután a reakcióelegyhez szobahőmérsékleten 1 ml vizet adunk, majd az elegyet 10 percig keverjük. A tetrahidrofuránt vákuumban elpárologtatjuk, a maradékhoz 3,2 ml propionsavat adunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 6 óra hosszat forraljuk, majd 3n NaOH oldattal meglúgosítjuk és CH₂Cl₂-vel extrahálunk. A CH₂Cl₂ oldatot vízmentes K₂CO₃-mal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük; így sárga színű olajos terméket kapunk. Flash kromatográfiát végzünk (SiO₂) eluálószerként 10 % metanol és 90 % CH₂Cl₂ elegyét használjuk; olajos terméket kapunk, amit 3n NaOH oldat és éter elegyével kirázunk. Az éteres fázist elkülönítjük, vízmentes K₂CO₃-mal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Így olajos termékhez jutunk. Az olajat 130 mg oxálsav tartalmú metanolban feloldjuk, majd a keletkezett sót 2-PrOH-ból átkristályosítjuk; így fehér színű szilárd terméket kapunk; olvadáspont 159-163 °C.

Tömegspektrum (Cl-CH₄) m/z 324(m+1)

¹H NMR (Me₂SO-d₆): δ 0,2-0,35 (m, 2H); 0,4-0,6 (m, 2H); 0,88-1,02 (m, 1H); 1,18-1,45 (m, 2H); 1,5-1,68 (m, 2H); 1,69-1,88

(m, 2H); 2,2-2,4 (m, 1H); 2,58,2,78 (m, 2H); 2,8-3,05 (m, 2H); 3,06-3,2 (m, 2H); 3,25-3,5 (m, 2H); 7,22-7,3 (dd, 1H); 7,4-7,6 (m, 2H),

Elemanalízis $C_{18}H_{23}Cl_2N \cdot C_2H_2O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=57,98; H%=6,08; N%=3,38

talált: C%=58,01; H%=6,11; N%=3,38.

27. példa

**2-Ciklohexil-4 β -(3,4-diklór-fenil)-3 α ,7 α -oktahidro-
-1H-izoindol-fumarát**

Cp-38 képletű vegyület

780 mg (2,9 mmol) 4 β -(3,4-diklór-fenil)-3 α ,7 α -oktahidro-1H-izoindol (Cp-35 képletű vegyület) és 284 mg (2,89 mmol) ciklohexanonnak 10 ml vízmentes 1,2-diklór-etánnal készült oldatát 68 mg (2,9 mmol) nátrium-triacetoxi-bórhidridnek 0,16 ml jégecettel készült oldatához adagoljuk, majd az elegyet 1 éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 3n NaOH oldattal meglúgosítjuk, majd CH_2Cl_2 -vel extrahálunk. A CH_2Cl_2 oldatot konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes K_2CO_3 -mal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük; így olajos terméket kapunk. A kapott olajos anyagot 277 mg fumársavat tartalmazó 2-PrOH-ban feloldjuk, majd a keletkezett sót MeOH/acetonitril eleggyel átkristályosítjuk; a kapott szilárd anyag olvadáspontja: 221 °C.

Tömegspektrum (Cl- CH_4) m/z 352(m+1)

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,0-1,5 (m, 8H); 1,5-t,95 (m, 8H); 2,05-2,2 (m, 3H); 2,4-2,45 (d, 1H); 2,5-2,52 (m, 2H); 2,9-3,05 (m, 2H); 7,0-7,08 (dd, 1H); 7,25-7,35 (m, 2H),

Elemanalízis $C_{20}H_{27}Cl_2N \cdot C_4H_4O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=61,54; H%=6,67; N%=2,99

talált: C%=61,37; H%=6,64; N%=3,00.

28. példa

**4 β -(3,4-Diklór-fenil)-2-metil-etil-3 α ,7 α -oktahidro-
-1H-izoin-
dol**

Cp-39 képletű vegyület

Az előző példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként az ott említett ciklohexanon helyett acetont használunk; így 4 β -(3,4-diklór-fenil)-2-metil-etil-3 α ,7 α -oktahidro-1H-izoin-
dol-fumarátot kapunk; olvadáspont 207-210 °C.

Elemanalízis C₁₇H₂₃Cl₂N-C₄H₄O₄ összegképletre számítva:

számított: C%=58,88; H%=6,35; N%=3,27,

talált: C%=58,60; H%=6,61; N%=3,24.

29. példa

**4 β -Ciano-fenil-2-metil-3 α ,7 α -oktahidro-1H-izoin-
dol-fumarát hidrát (6:6:1)**

Cp-40 képletű vegyület

2,0 g (6,85 mmol) 4 β -bróm-fenil-2metil-3 α ,7 α -oktahidro-1H-izoin-
dol (Cp-44 képletű vegyület) 1,14 g (10,73 mmol) CuCN-t és 39 mg (0,034 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-
-palládium(O)-t 7,0 ml piridinben argongáz bevezetése közben feloldunk, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával a reakcióelegyet 3 napig forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, éter és ammónium-hidroxid-oldat elegyével kirázzuk. A szerves fázist vízmentes K₂CO₃-mal szárítjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot metil-terc-butyl-éter/metil-ciklohexán elegyből kétszer átkristályosítjuk. Fumarátsót állítunk elő, a kapott sót 2-PrOH-ból, majd ezután MeOH-ból átkristályosítjuk, így a cím

szerinti vegyületet kapjuk fehér színű szilárd termék formájában; olvadáspont 198-200 °C.

^1H NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 7,8 (dd, 2H), 7,45 (dd, 2H), 6,47 (s, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,95 (dd, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,3 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,36 (m, 2H),

Elemanalízis $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{-C}_4\text{H}_4\text{O}_4\text{-0,167 H}_2\text{O}$ összegképletre számítva:

számított: C%=66,83; H%=6,82, N%=7,79

talált: C%=66,68; H%=6,84; N%=7,69.

30. példa

Az 1. és 2. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az ott említett m-trifluor-metil-fahéjsav-kloridot 2'-klór-fahéjsav-kloriddal vagy 2',6'-diklór-fahéjsav-kloriddal helyettesítjük, így módon az alábbi vegyületeket kapjuk:

**4 α -(2-Klór-fenil)-2-metil-3 α ,7 α -oktahidro-1H-izoin-
dol-fumarát**

Cp-41 képletű vegyület

Olvadáspont: 168-170 °C.

Elemanalízis $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN-C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=62,19; H%=6,85; N%=3,77,

talált: C%=62,38; H%=6,61; N%=3,83.

**4 α -(2,6-Diklór-fenil)-2-metil-3 α ,7 α -oktahidro-1H-
-izoindol-di(ciklohexil-szulfamát)**

Cp-42 képletű vegyület

Olvadáspont: 128-129 °C.

Elemanalízis $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN-C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=50,45; H%=7,06; N%=6,54,

talált: C%=50,26; H%=7,05; N%=6,53.

31. példa

A 3. példában leírtak szerint járunk el, azzal a csekély eltéréssel, hogy a Diels-Alder lépésnél forrásban lévő acetonitrilt használunk (aril = p-bróm-fenil-, 3,4-diklór-fenil- vagy 3-piridil), és a megfelelő 1-aril-1,3-butadiént alkalmazzuk az ott említett 3-metoxi-fenil-1,3-butadién helyett; így az alábbi vegyületeket kapjuk:

2-Metil-4 β -(fenil)-3 α ,7 α -oktahidro-1H-izoindol-fumarát

(Cp-43) képletű vegyület

Olvadáspont : 152-153 °C.

Elemanalízis $C_{15}H_{21}N-C_4H_4O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=68,86; H%=7,60; N%=4,23,

talált: C%=68,87; H%=7,46; N%=4,14.

4 β -(4-Bróm-fenil)-2-metil-3 α ,7 α -oktahidro-1H-izoindol-fumarát

Cp-44 képletű vegyület

Olvadáspont : 193-194 °C.

Elemanalízis $C_{15}H_{20}BrN-C_4H_4O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=55,62; H%=5,90; N%=3,41,

talált: C%=55,67; H%=5,94; N%=3,40.

2-Metil-4 β -(piridin-3-il)-3 α ,7 α -oktahidro-1H-izoindol-fumarát

Cp-45 képletű vegyület

Olvadáspont : 152-153 °C.

Elemanalízis $C_{14}H_{20}N_2-C_4H_4O_4-0,6 H_2O$ összegképletre számítva:

számított: C%=62,99; H%=7,40; N%=8,16; H_2O , 3,14,

talált: C%=62,81; H%=7,04; N%=7,95; H₂O, 2,64.

**4 β -(3,4-Diklór-fenil)-2-metil-3 α ,7 α -oktahidro-1H-
-izoindol-fumarát**

Cp-46 képletű vegyület

Olvadáspont: 158-165 °C.

Elemanalízis C₁₅H₁₉Cl₂N-C₄H₄O₄ összegképletre számítva:

számított: C%=57,01; H%=5,79; N%=3,50,

talált: C%=56,82; H%=5,85; N%=3,49.

32. példa

A 10. példában leírtak szerint járunk el, izopropil-amint alkalmazva az ott említett metil-amin helyett, így az alábbi vegyületet kapjuk:

**4 α -(4-Fluor-fenil)-5 α -metil-2-metil-etil-3 α ,7 α -okta-
hidro-1H-izoindol-fumarát**

Cp-47 képletű vegyület

Olvadáspont: 215-216 °C.

Elemanalízis C₁₈H₂₆FN-C₄H₄O₄ összegképletre számítva:

számított: C%=67,49; H%=7,72; N%=3,57,

talált: C%=67,65; H%=8,02; N%=3,45.

33. példa

A 10. és 12. példában leírtak szerint járunk el, izopropilamint alkalmazva az ott említett metil-amin helyett; így a következő vegyületet kapjuk:

**4 α -(4-fluor-fenil)-5 α -metil-2-metil-etil-
-2,3,3 α ,4,5,7 α -hexahidro-1H-izoindol-fumarát**

Cp-48 képletű vegyület

Olvadáspont: 208-211 °C.

Elemanalízis C₁₈H₂₄FN-C₄H₄O₄ összegképletre számítva:

számított: C%=67,85; H%=7,24; N%=3,60,

talált: C%=67,58; H%=7,46; N%=3,50.

34. példa

A 10. példában leírtak szerint járunk el (I módszer), izopropil-amint alkalmazva az ott említett metil-amin helyett, majd a közbelső terméket az YY képletű vegyülethez hasonlóan kezelve, ahol is a nitrogénen lévő metilcsoportot izopropilcsoporttal helyettesítjük LAH alkalmazásával a 12. példában leírtak szerint; így az alábbi vegyületet kapjuk:

**4 α -(4-fluor-fenil)-5 β -metil-2-metil-etil-
-2,3,3 α ,4,5,7 α -hexahidro-1H-izoindol-fumarát**

Cp-49 képletű vegyület

Olvadáspont: 184-185 °C.

Elemanalízis C₁₈H₂₄FN-C₄H₄O₄ összegképletre számítva:

számított: C%=67,85; H%=7,24; N%=3,60,

talált: C%=67,72; H%=7,11; N%=3,53.

35. példa

A 14. és 15. példában leírtak szerint járunk el (L módszer) kiindulási anyagként 1-fenil-1,3-butadiént alkalmazva az ott említett 1-(3-metil-fenil)-1,3-butadién helyett, így a következő vegyületeket kapjuk:

**2-(1,1-dimetil-etil)-4 β -(fenil)-3 α ,7 α -oktahidro-1H-
-izoindol-fumarát**

Cp-50 képletű vegyület

Olvadáspont: 214-216 °C.

Elemanalízis C₁₈H₂₇N-C₄H₄O₄ összegképletre számítva:

számított: C%=70,75; H%=8,37; N%=3,75,

talált: C%=70,89; H%=8,41; N%=3,73.

2-Ciklopropil-4 β -(fenil)-3 α ,7 α β -oktahidro-1H-izo-indol-fumarát

Cp-51 képletű vegyület

Olvadáspont: 148-152 °C.

Elemanalízis $C_{17}H_{23}N-C_4H_4O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=70,56; H%=7,61; N%=3,91,

talált: C%=70,22; H%=7,75 N%=3,79.

36. példa

A 16. példában leírtak szerint járunk el (M módszer), kiindulási anyagként 1-fenil-1,3-butadiént alkalmazunk az ott említett 1-(4-metil-tio-fenil)-1,3-butadién helyett, így az alábbi vegyületeket kapjuk:

2-metil-4 α -fenil-2,3,3 α ,4,7,7 α β -hexahidro-1H-izoin-dol-fumarát

Cp-52 képletű vegyület

Olvadáspont: 123-127 °C.

Elemanalízis $C_{15}H_{19}N-C_4H_4O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=69,28; H%=7,04; N%=4,25,

talált: C%=68,99; H%=6,99; N%=4,28.

2-metil-4 β -fenil-2,3,3 α ,4,7,7 α β -hexahidro-1H-izo-indol-fumarát

Cp-53 képletű vegyület

Olvadáspont: 153-155 °C.

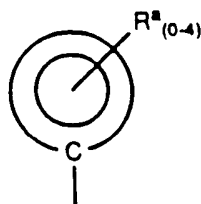
Elemanalízis $C_{15}H_{19}N-C_4H_4O_4$ összegképletre számítva:

számított: C%=69,28; H%=7,04; N%=4,25,

talált: C%=69,00; H%=7,22; N%=4,14.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű analgetikus hatású vegyületek, valamint e vegyületek tiszta sztereoizomerjei és gyógyászatiilag megfelelő sói, ahol a képletben



jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, ahol

R^{a1} jelentése hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol szubsztituensként 1-4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxicsoport vagy perhalogén szerepel; 1-4 szénatomos alkoxi-, szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxics csoport, ahol szubsztituensként perfluoratomok szerepelnek; 1-4 szénatomos alkil-tio-, ciano-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, fenil-, fenil-tio-, 1-4 szénatomos acil-amino-, karboxi-, 1-4 szénatomos acil- vagy benzoilcsoport;

R^{a2} jelentése halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^b jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol az R^b szubsztituens az 5-, 6- vagy 7-es helyzetben van, és

R^c jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol szubsztituensként

tituensként 1 vagy 2 fenilcsoport vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-aminocsoport van jelen; 1-4 szénatomos alkenil-, benzil-, (1-6 szénatomos cikloalkil)-metil- vagy 1-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy az izoindolgyűrűben 0 vagy 1 telítetlen kötés jelen, továbbá azzal a feltétellel,

hogy

- a) $3\alpha\beta$, 4β , 7α diasztereomer esetében a kettőskötés az 5 és 6-os szénatomot vagy a 6 és 7-es szénatomot köti össze;
- b) a $3\alpha\beta$, 4α , 7α vagy $3\alpha\beta$, 4α , $7\alpha\beta$ diasztereomerek esetében a kettőskötés az 5 és 6- helyzetű szénatomok között van, és
- c) a $3\alpha\alpha$, 4β , $7\alpha\beta$ diasztereomer esetében a kettős kötés a 6 és 7 helyzetű szénatomokat köti össze.

2. Az 1. igénypont alá tartozó (lc) általános képletű vegyület és ennek tiszta sztereoizomerjei.

3. Az 1. igénypont szerinti (ld) képletű vegyület és ennek tiszta sztereoizomerjei.

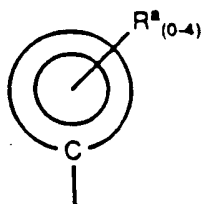
4. Az 1. igénypont szerinti (le) képletű vegyület és ennek tiszta sztereoizomerjei.

5. Az 1. igénypont szerinti (lf) képletű vegyület és ennek tiszta sztereoizomerjei.

6. Az 1. igénypont szerinti (lg) képletű vegyület és ennek tiszta sztereoizomerjei.

7. Az 1. igénypont szerinti (lh) képletű vegyület és ennek tiszta sztereoizomerjei.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben



jelentése (a) általános képletű csoport.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R^{a1} jelentése hidroxilcsoport, brómatom, klóratom, fluoratom, metil-, etil-, n-propil-, izo-propil-, terc-butil-, metoxi-metil-, etoxi-etil-, hidrox-metil-, hidrox-etil-, hidrox-propil-, trifluor-metil-, triklór-metil-, metoxi-, etoxi-, terc-butoxi-, trifluor-metoxi-, metil-tio-, etil-tio-, n-propiltio-, ciano-, nitro-, amino-, metil-amino-, etil-amino-, n-propil-amino-, dimetil-amino-, dietil-amino-, metil-etil-amino-, metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, n-propil-szulfonil-, metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, n-propil-szulfonil-, fenil-, fenil-tio-, formil-amido-, propionil-amido-, karboxi-, formil-, acetyl-, propionil- vagy benzoilcsoport.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R^{a2} jelentése brómatom, klóratom, fluoratom, metil-, etil-, n-propil-, izopropil- vagy terc-butilcsoport.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R^b jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, n-propil-, izopropil- vagy terc-butilcsoport.

12. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R^c jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, terc-butil-, benzil-, difenil-metil-, dimetil-amino-metil-, dimetil-amino-etil-, dimetil-amino-propil-, dietil-amino-metil-, dietil-amino-etil-, allil-, benzil-, ciklopropil-metil-, ciklopropil- vagy ciklohexil-metilcsoport.

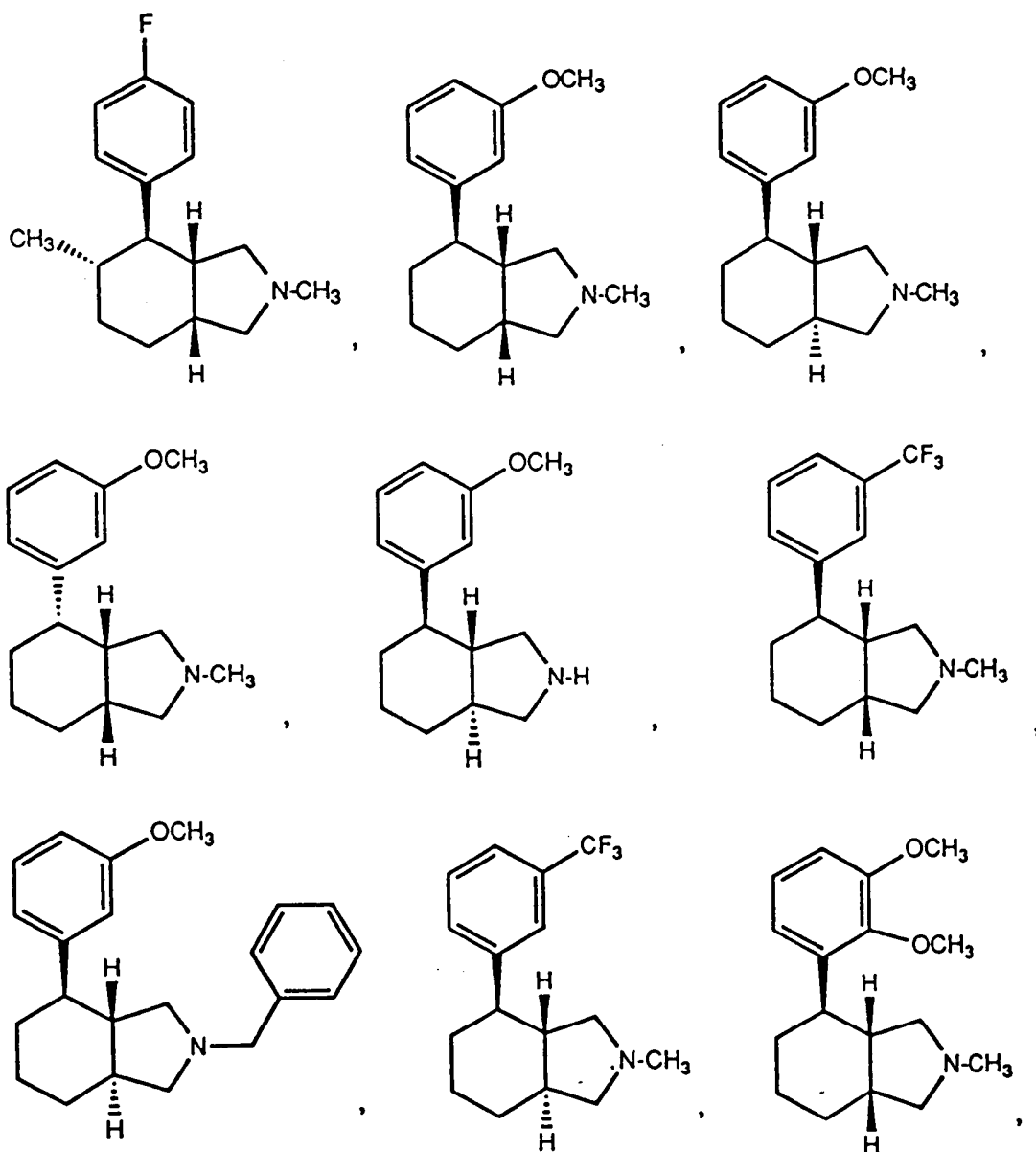
13. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag megfelelő sói, a sók az alábbi savakkal lettek képezve: sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, perklórsav, kénsav, salétromsav, foszforsav, ecetsav, propionsav, glikolsav, tejsav, borostyánkősav, maleinsav, fumársav, almasav, borkősav, citromsav, benzoésav, mandulasav, metán-szulfonsav, hidroxietánszulfonsav, benzol-szulfonsav, oxálsav, pamoasav, 2-naftalin-szulfonsav, p-toluol-szulfonsav, ciklohexán-szulfamin, szalacilsav vagy szacharin.

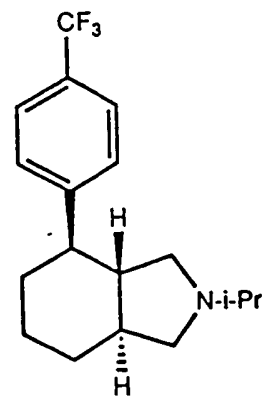
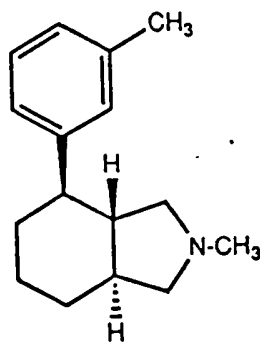
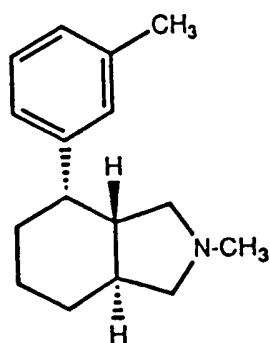
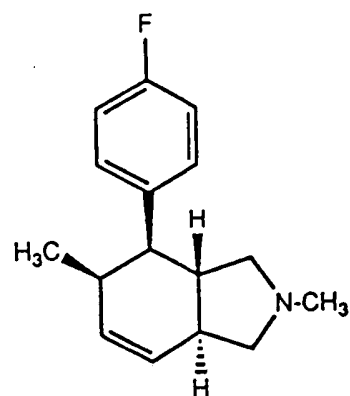
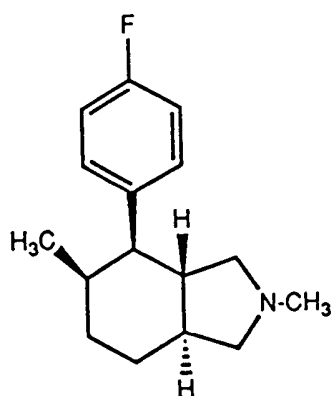
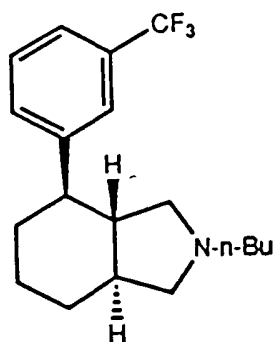
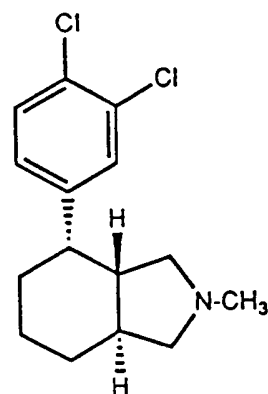
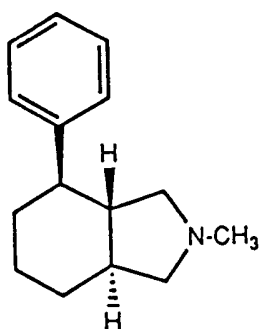
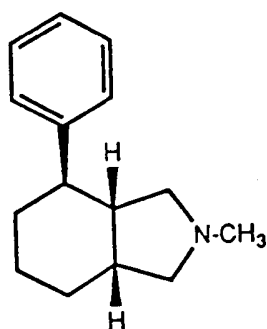
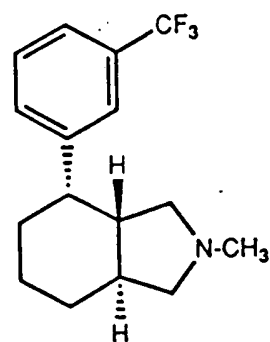
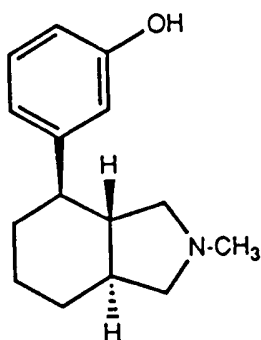
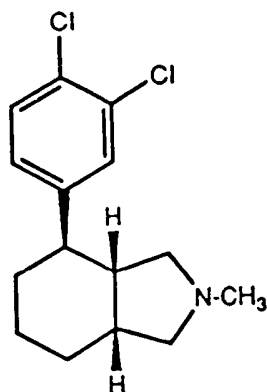
14. Az (Ia) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^a , R^b és R^c jelentése az alábbi:

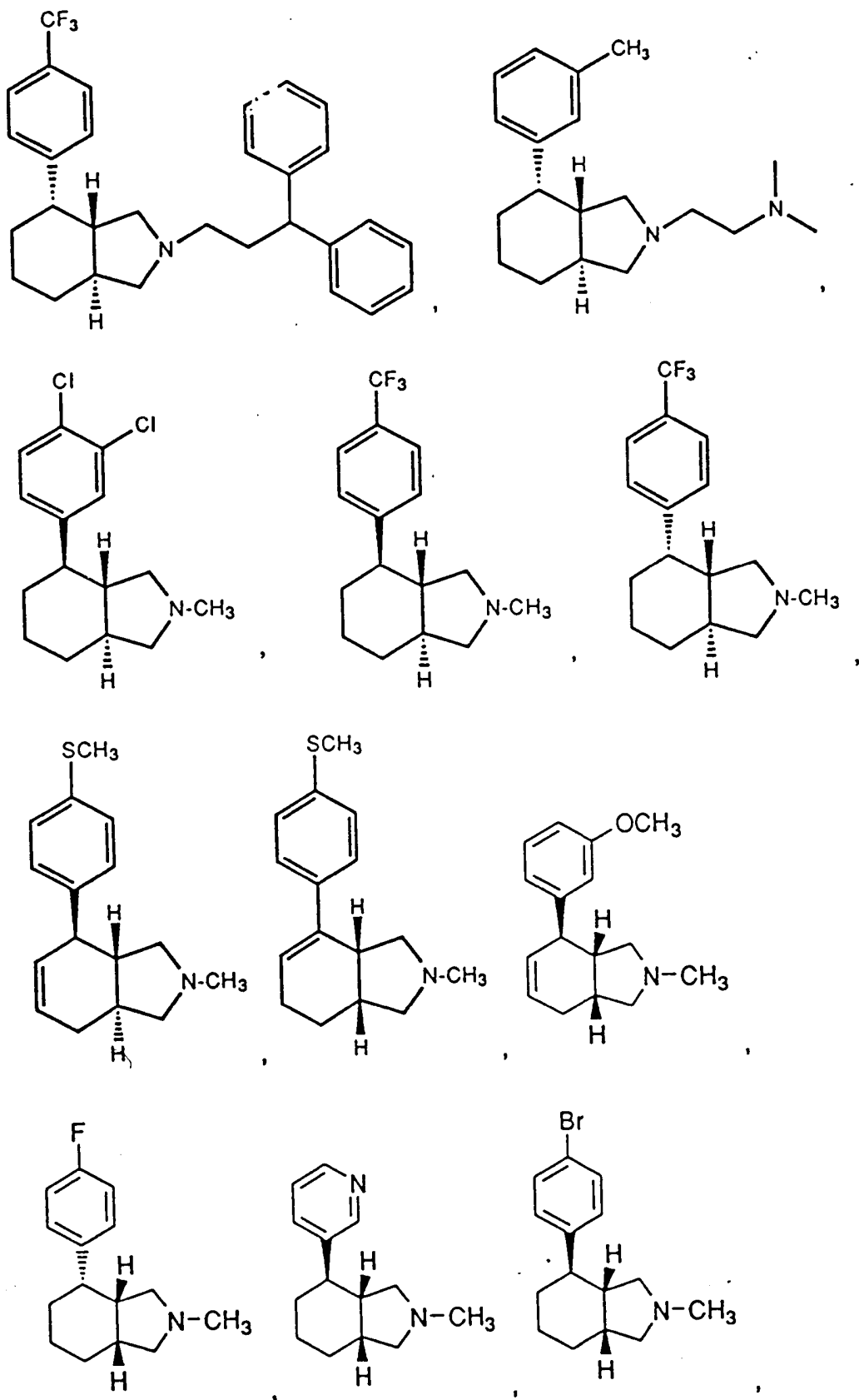
R^a	R^b	R^c
4'-F	5-Me	Me
3'-metoxi	H	Me
3'-metoxi	H	H
3'-CF ₃	H	Me
3'-metoxi	H	benzil
2',3'-dimetoxi	H	Me
3',4'-diklór	H	Me
3'-OH	H	Me
•	H	Me
4'-CF ₃	H	Me
3'-CF ₃	H	n-butyl
4'-NO ₂	H	Me
4'-NH ₂	H	Me
4'-NHCOCH ₃	H	Me
4'-Cl	H	Me
2'-Cl	H	Me

2',5'-diklór	H	Me
4'-F	H	Me
4'-metoxi	H	Me
3',4'-dimetoxi	H	Me
4'-izopropil	H	Me
4'-CN	H	Me
4'-Br	H	Me
4'-SMe	H	Me
4'-SO ₂ Me	H	Me, és
3'-metoxi	H	benzil

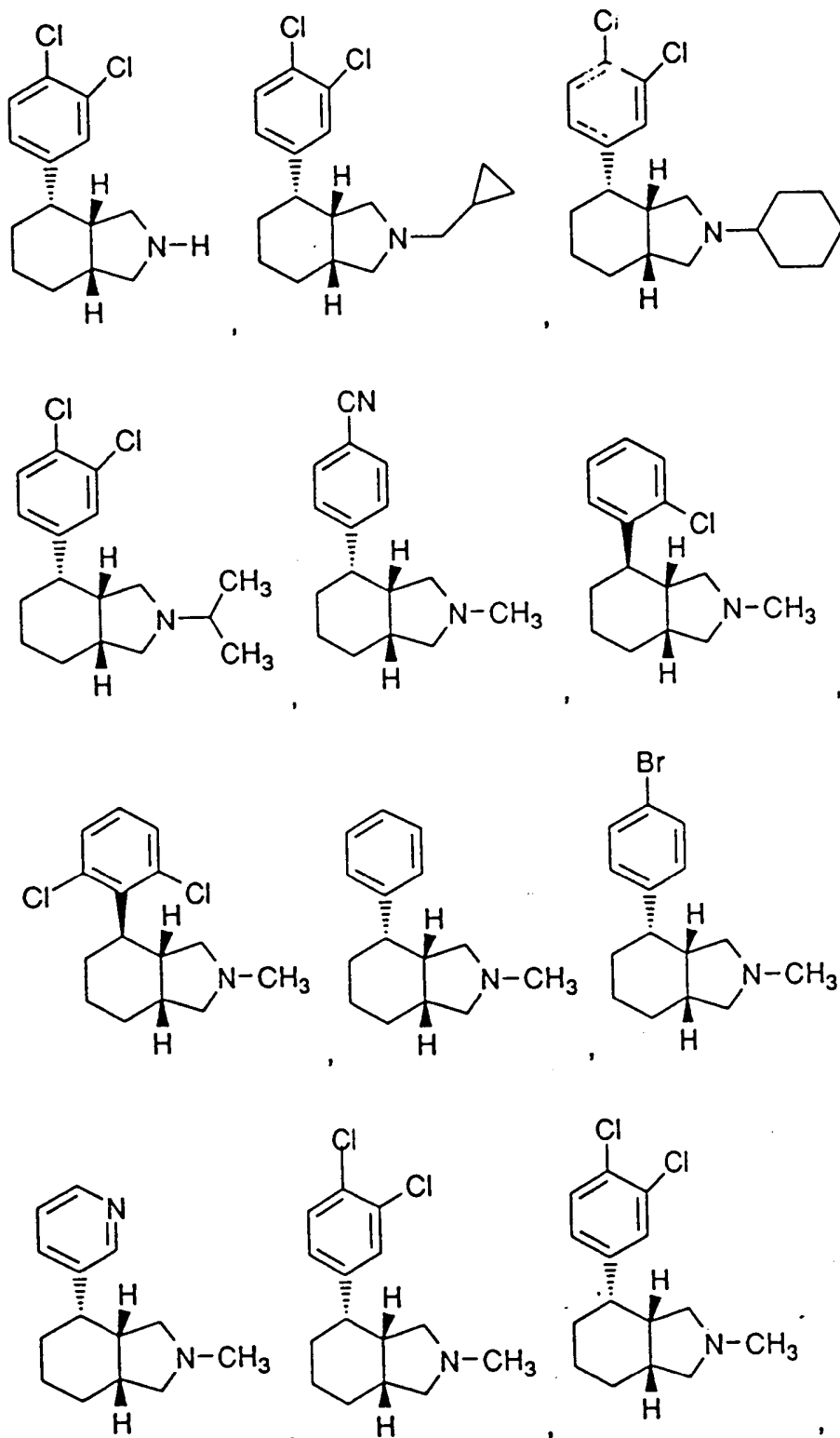
15. Valamely alábbi képletű vegyület, valamint ennek tiszta sztereoizomerjei:

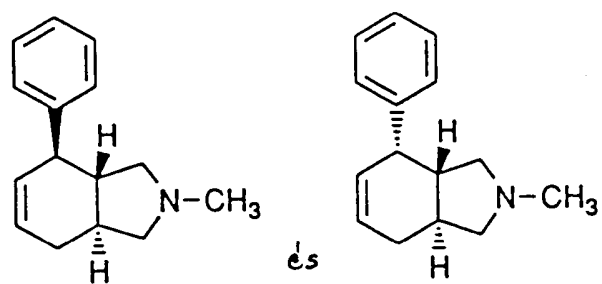
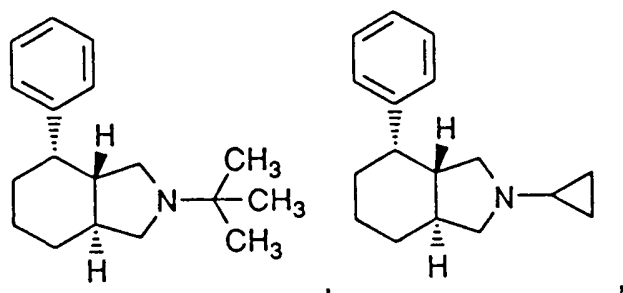
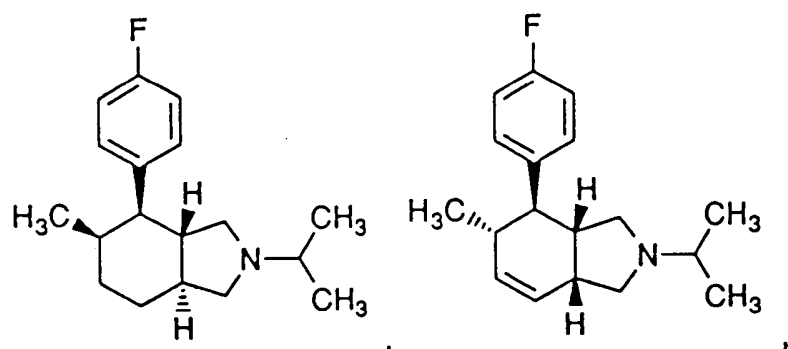






- 115 -





16. A 15. igénypont szerinti (Ik) és (Il) általános képletű vegyületek.

17. Gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy ezek hatásos mennyiségben valamely 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet, vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját, továbbá gyógyászatilag megfelelő segéd- és vivőanyagot tartalmaznak.

18. Gyógyászati eljárás emlősöknél analgetikus hatás kifejtésére, azzal jellemezve, hogy a kezelt betegnek hatásos mennyiségben valamely, az 1. igénypontban definiált (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk gyógyászatilag megfelelő segéd- és vivőanyagokkal elegyítve.

+ 19 lap rajz

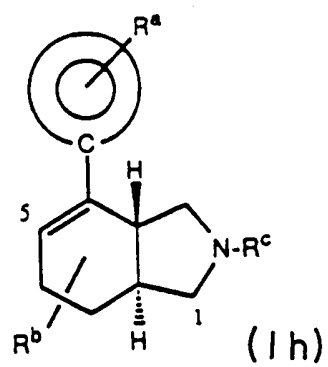
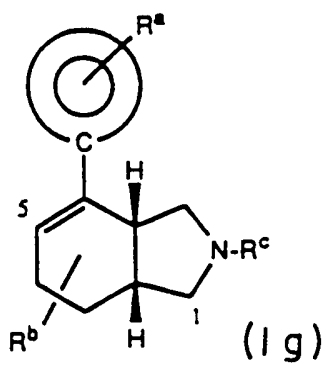
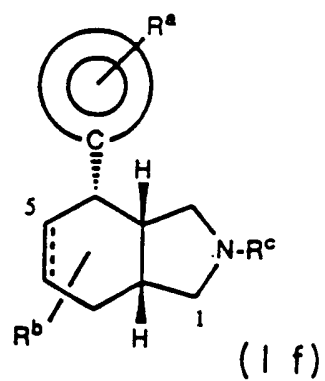
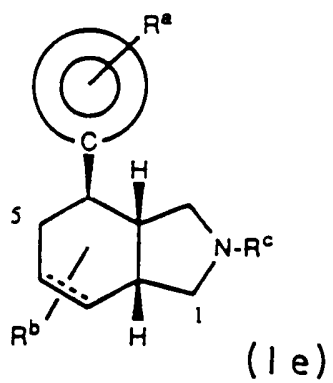
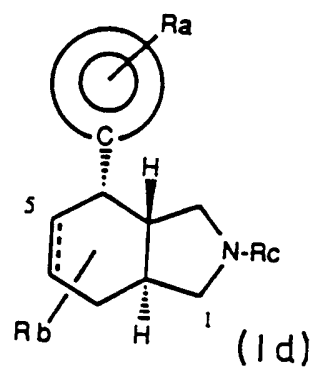
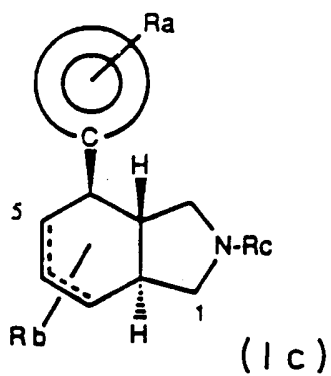
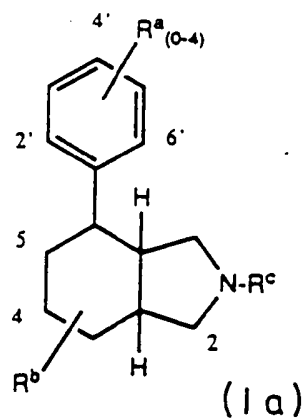
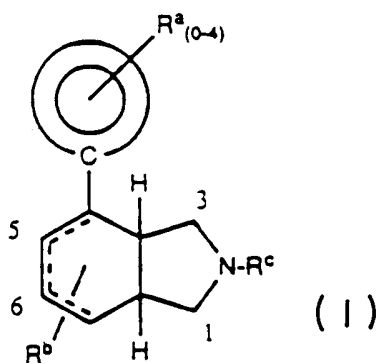
Vd.

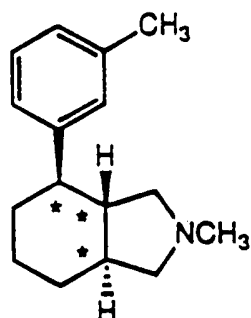
A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

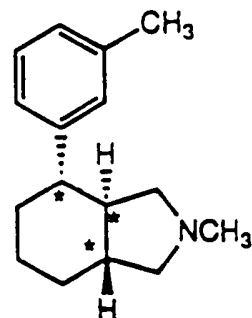
dr. Farkas E.
szabadalmi ügyvivő

Aktaszámunk: 82523-3839A FE/té

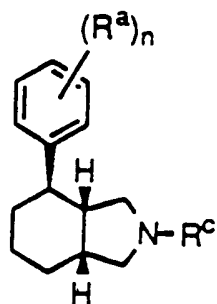




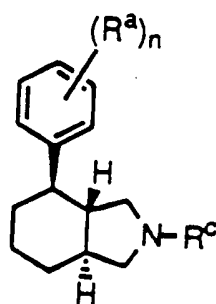
(I k)



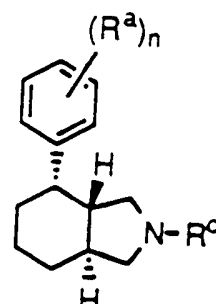
(I l)



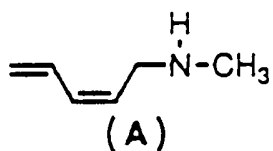
(III)



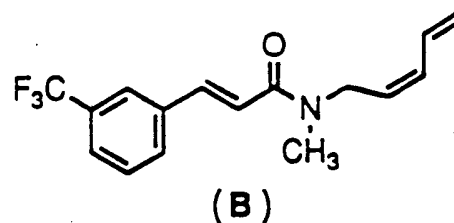
(III a)



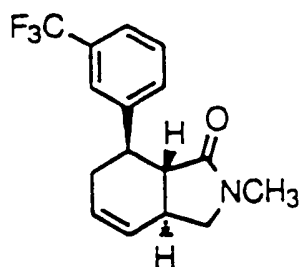
(III b)



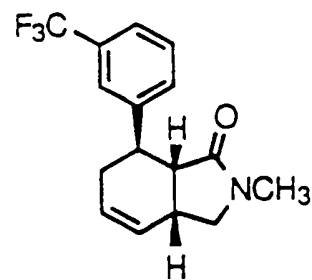
(A)



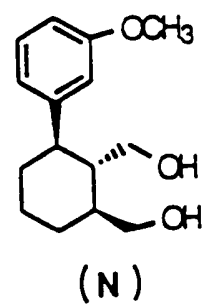
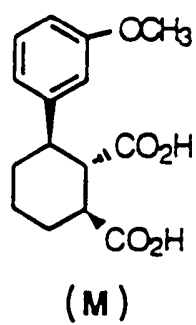
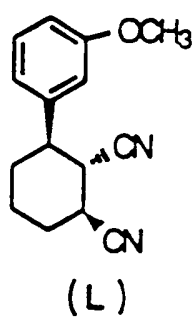
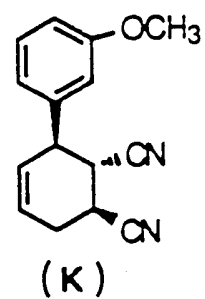
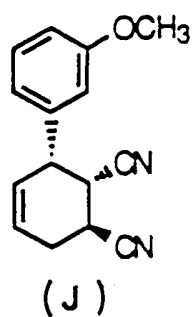
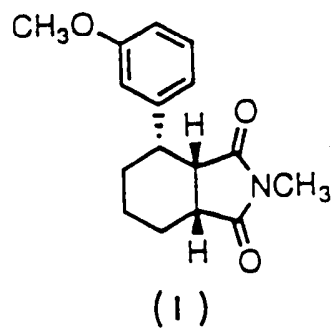
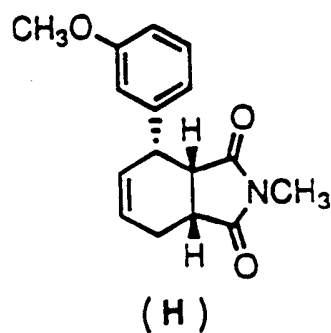
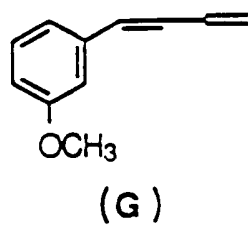
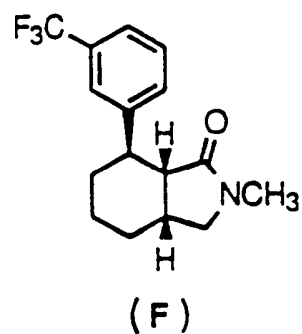
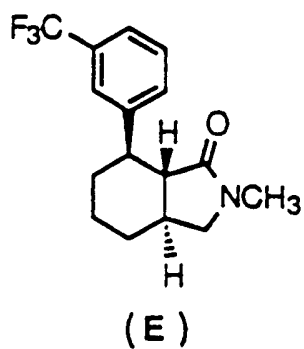
(B)

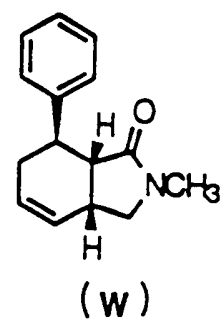
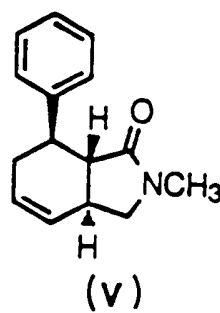
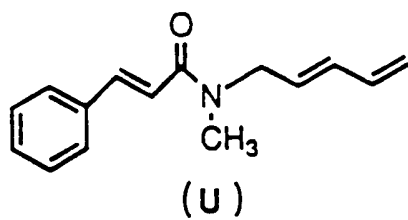
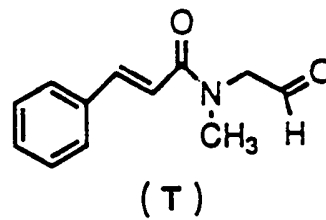
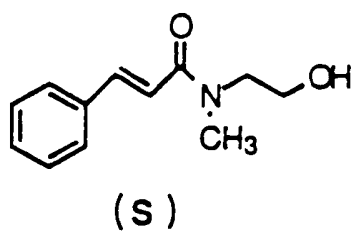
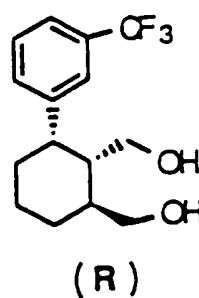
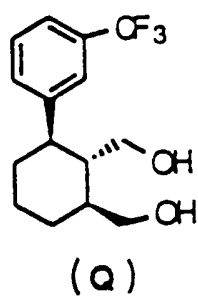
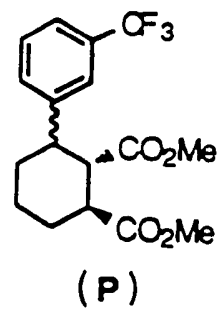
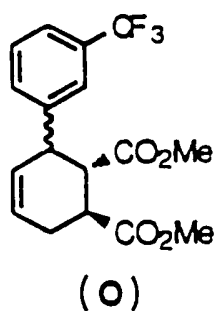


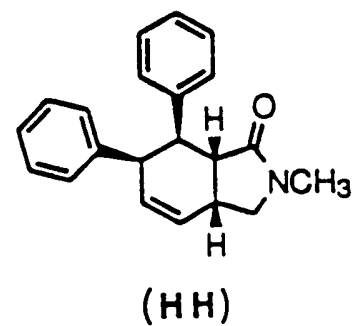
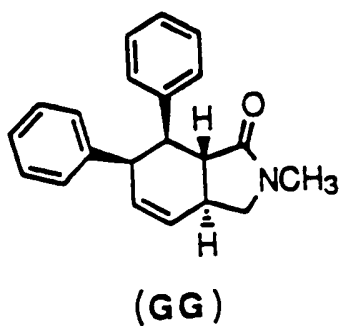
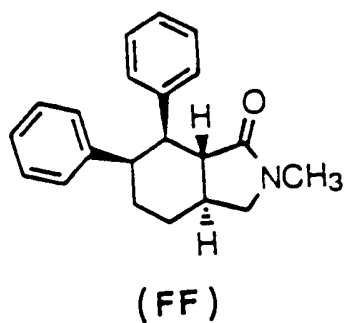
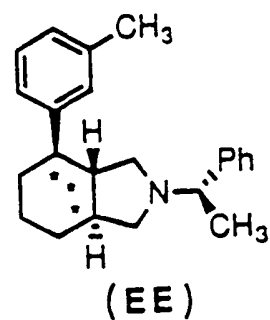
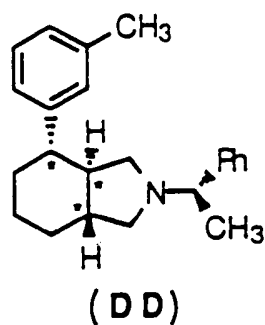
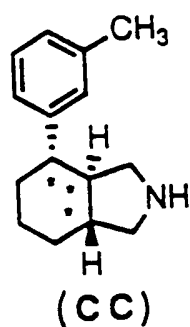
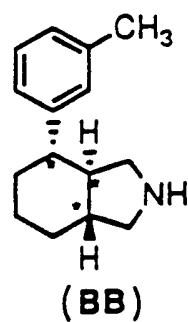
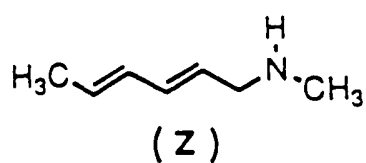
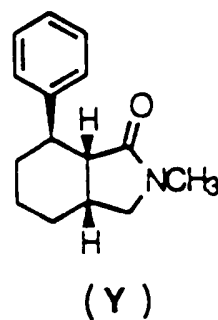
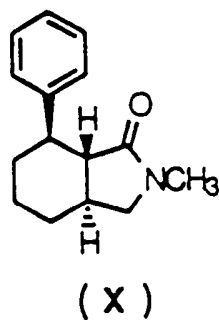
(C)



(D)

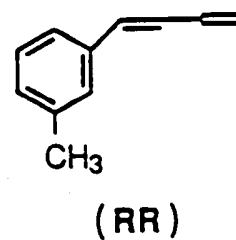
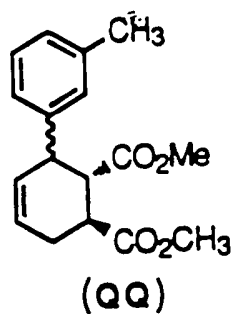
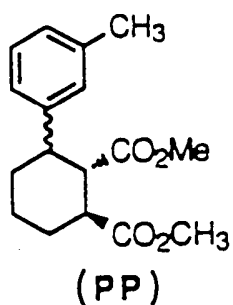
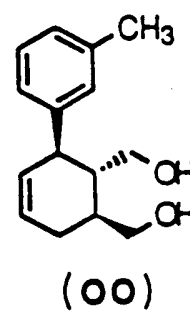
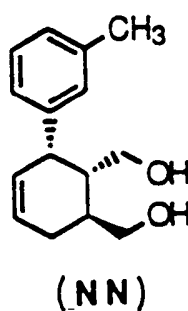
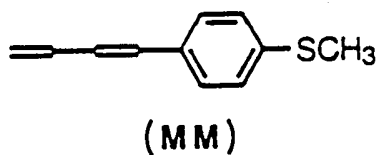
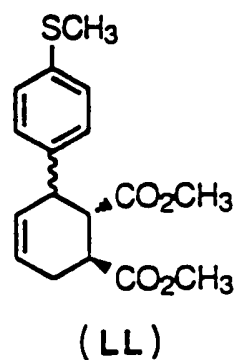
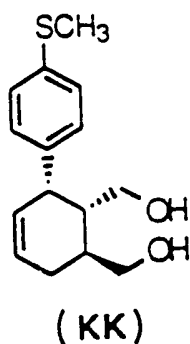
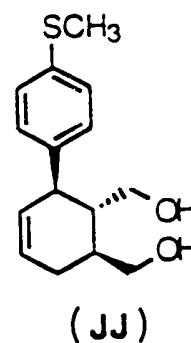
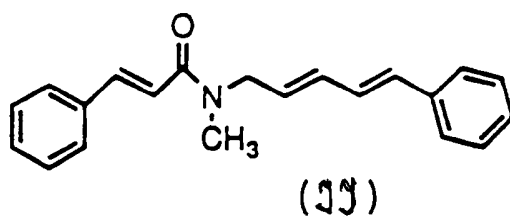






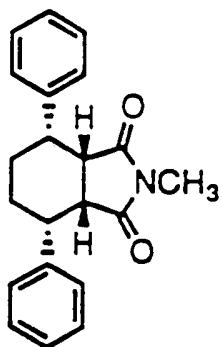
P 95 02793

6/19

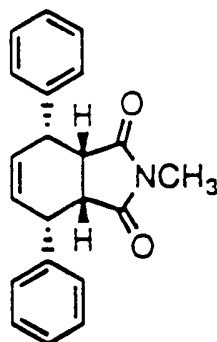


P 95 02793

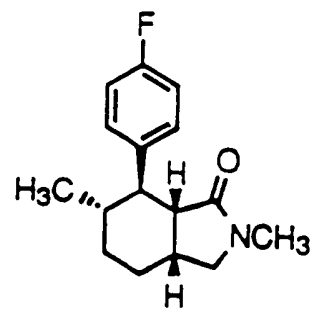
7/19



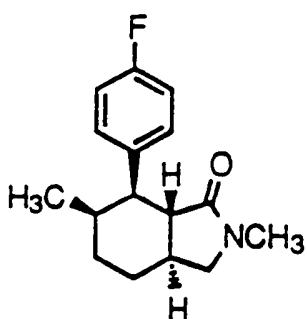
(TT)



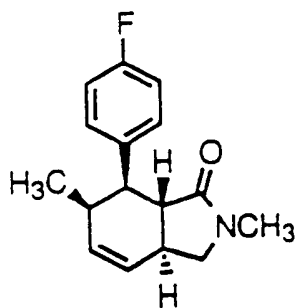
(UU)



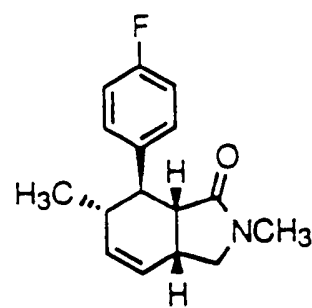
(VV)



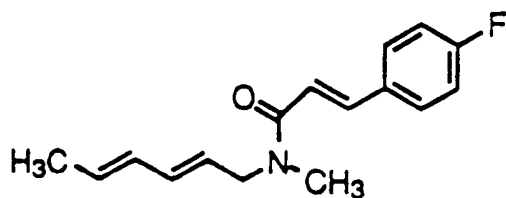
(WW)



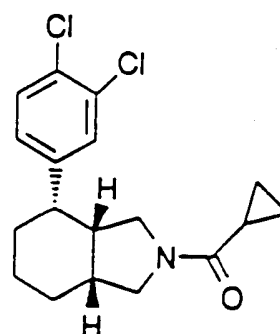
(XX)



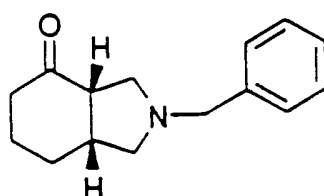
(YY)



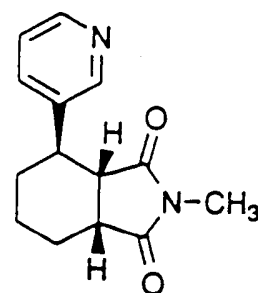
(ZZ)



(SSS)



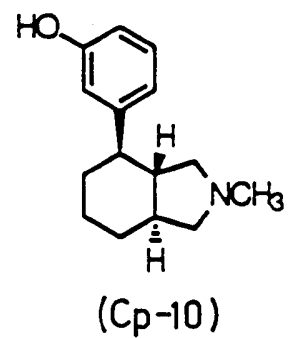
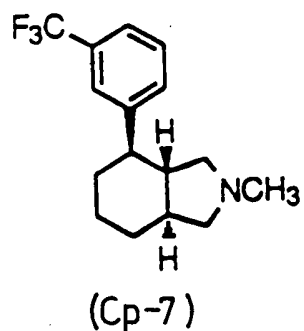
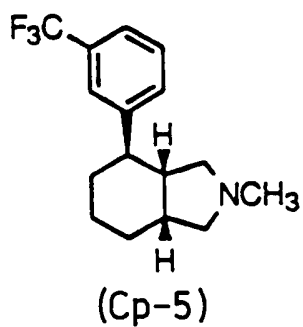
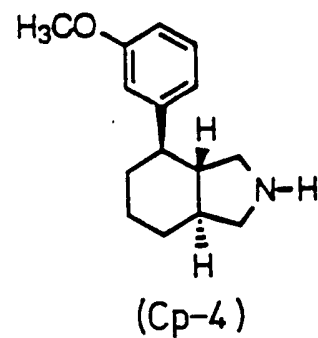
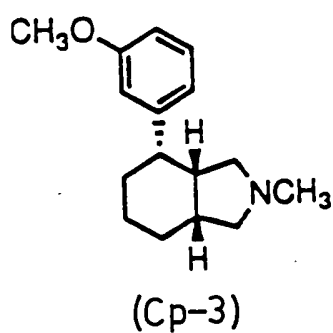
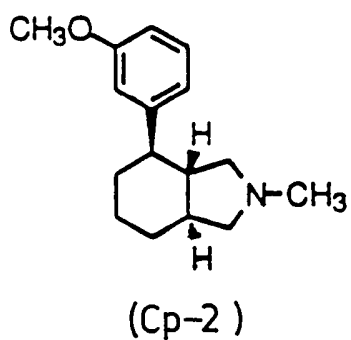
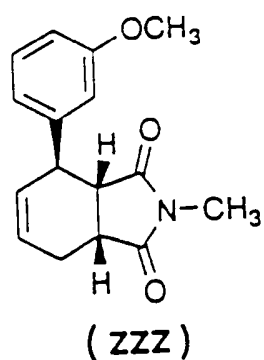
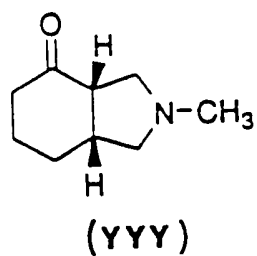
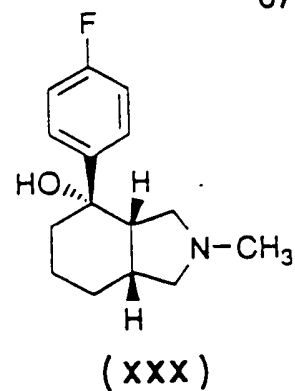
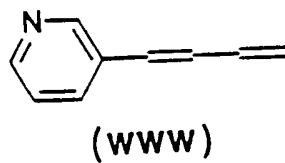
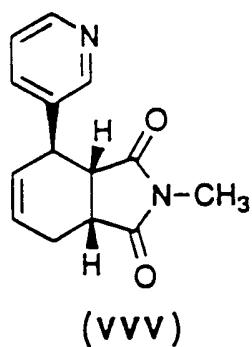
(TTT)

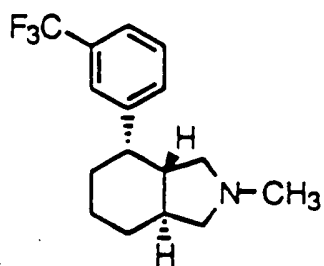


(UUU)

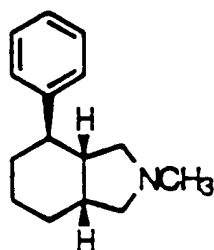
P 95 02793

8/19

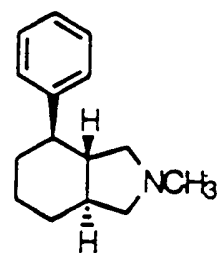




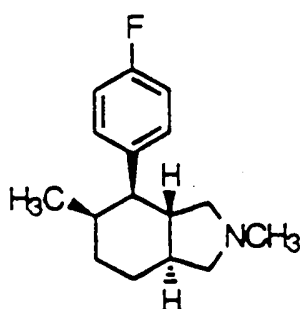
(Cp-11)



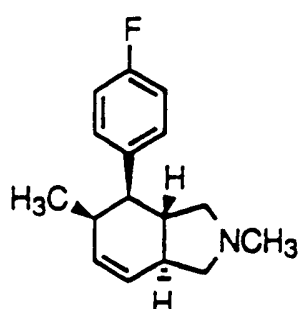
(Cp-12)



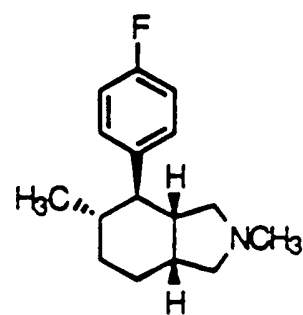
(Cp-13)



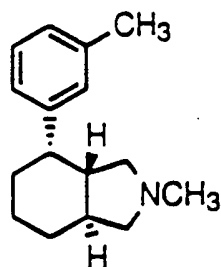
(Cp-19)



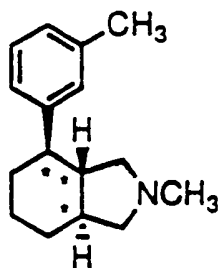
(Cp-20)



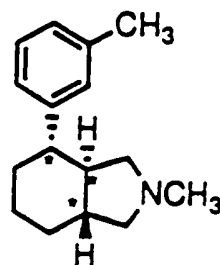
(Cp-21)



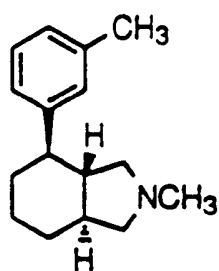
(Cp-23)



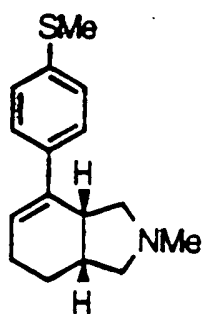
(Cp-24±)vagy(Cp-24=)



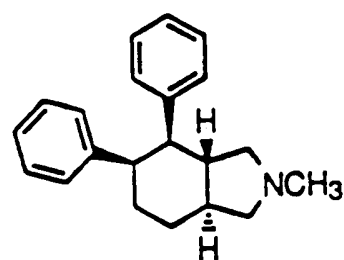
(Cp-24±)vagy(Cp-24=)



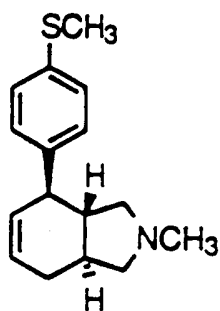
(Cp-24)



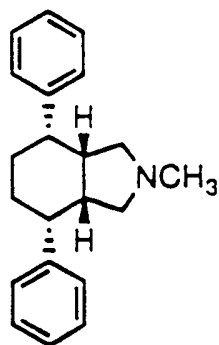
(Cp-25)



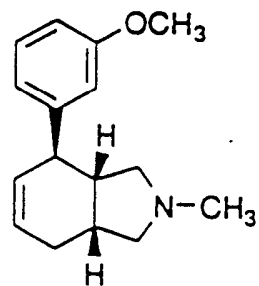
(Cp-26)



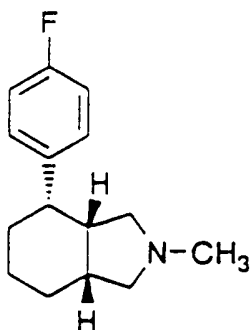
(Cp-27)



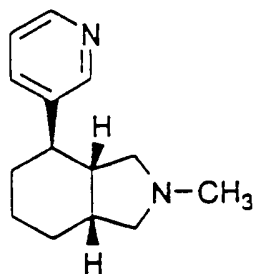
(Cp-28)



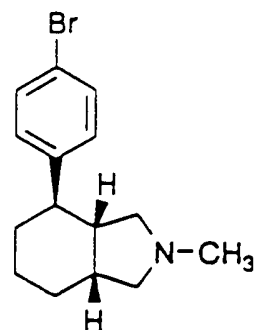
(Cp-31)



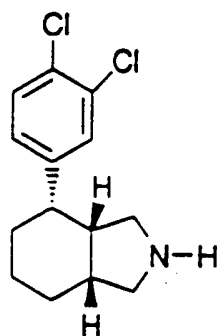
(Cp-32)



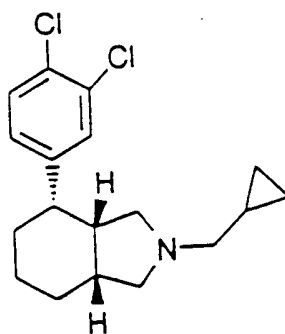
(Cp-33)



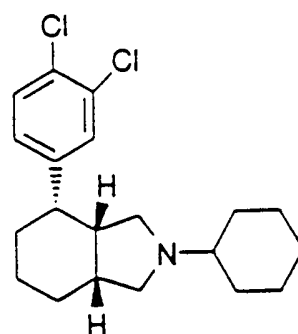
(Cp-34)



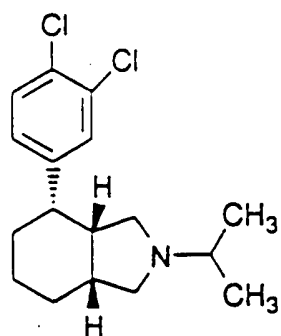
(Cp-35)



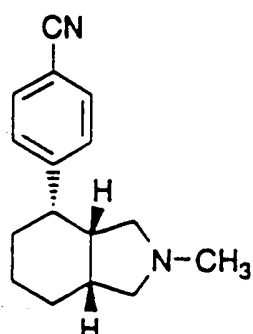
(Cp-37)



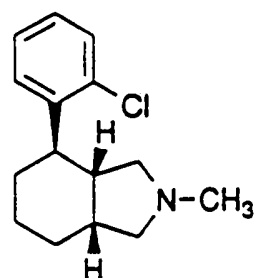
(Cp-38)



(Cp-39)



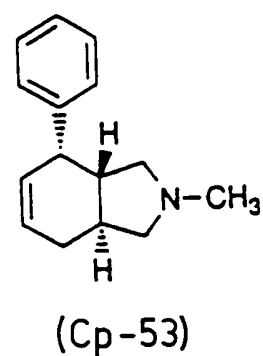
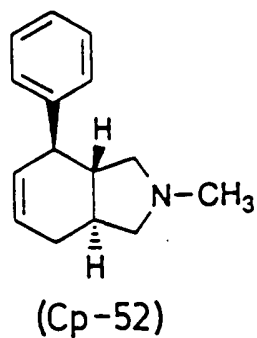
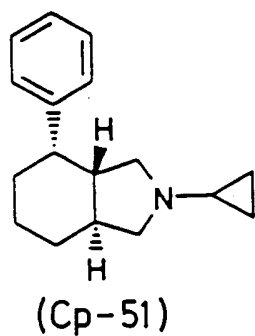
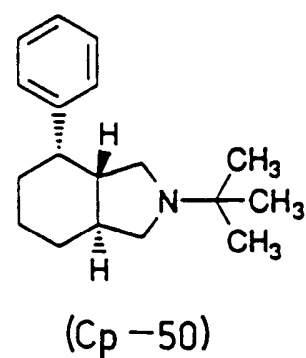
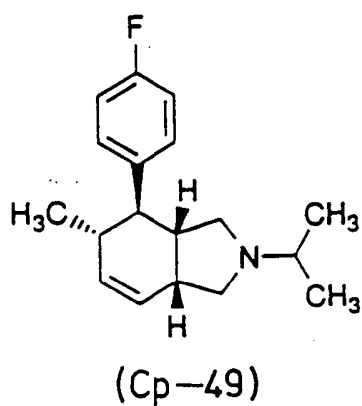
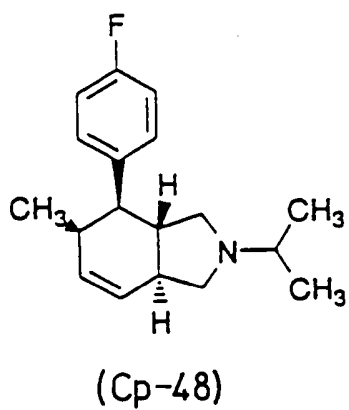
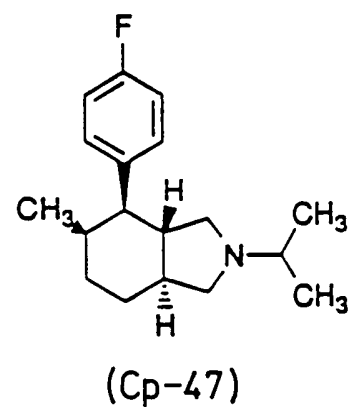
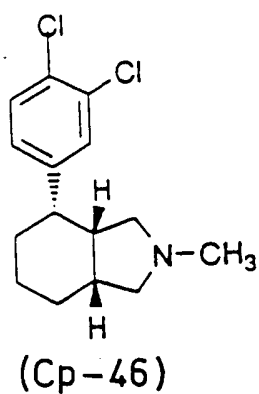
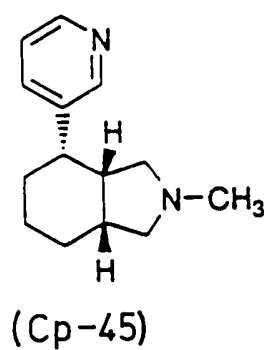
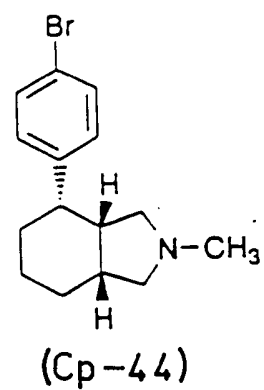
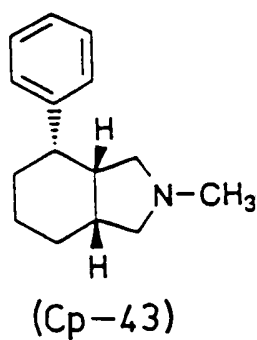
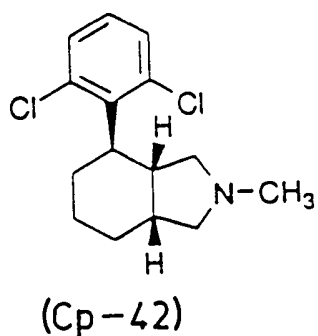
(Cp-40)



(Cp-41)

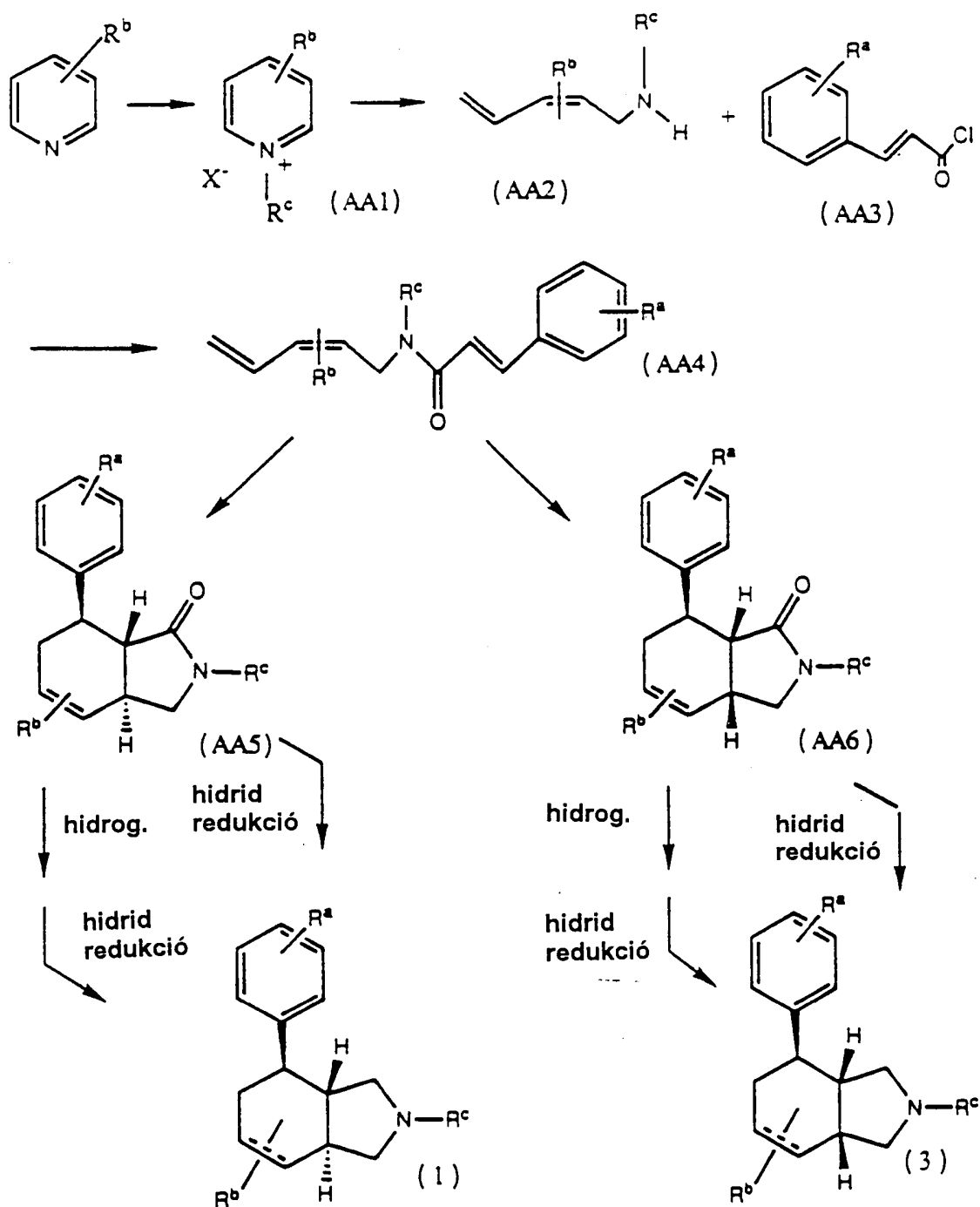
P 95 02793

11/19



AA reakcióvázlat

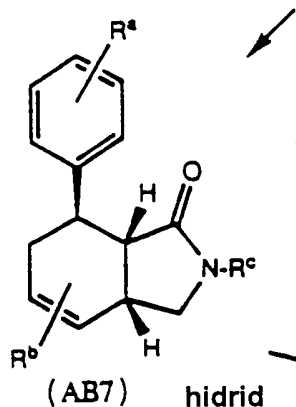
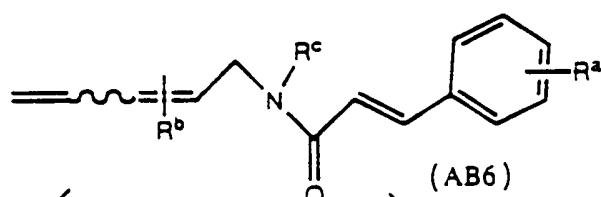
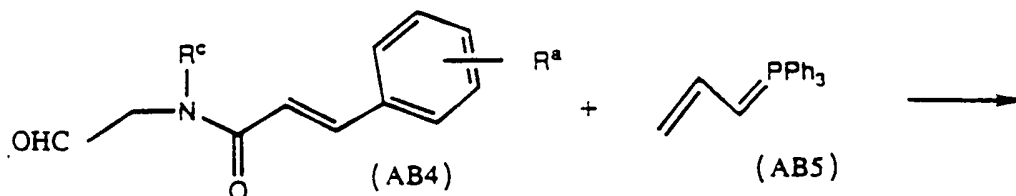
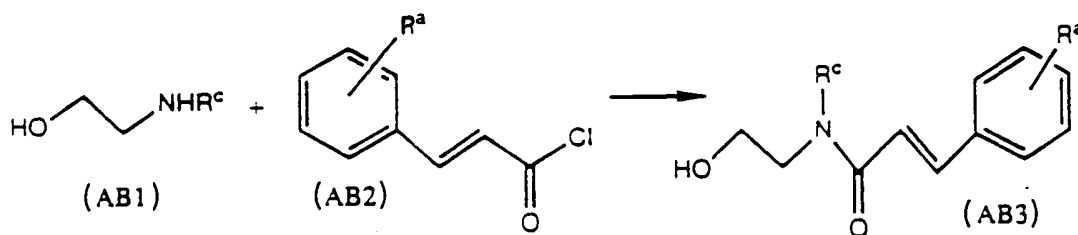
13/19



P 95 02793

AB reakcióvázlat

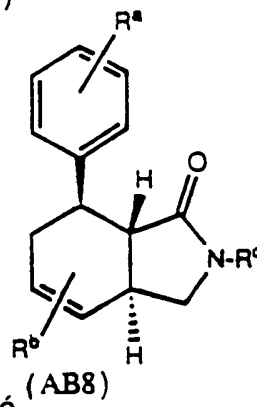
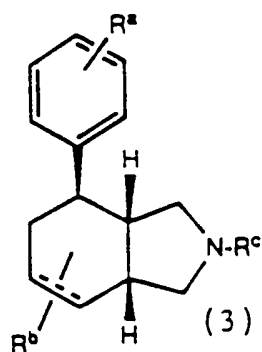
14 / 19



hidrid redukció

hidrog.

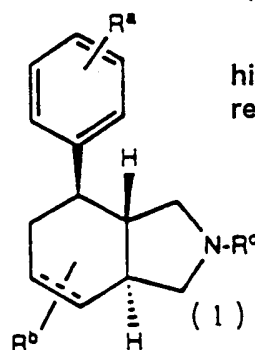
hidrid redukció

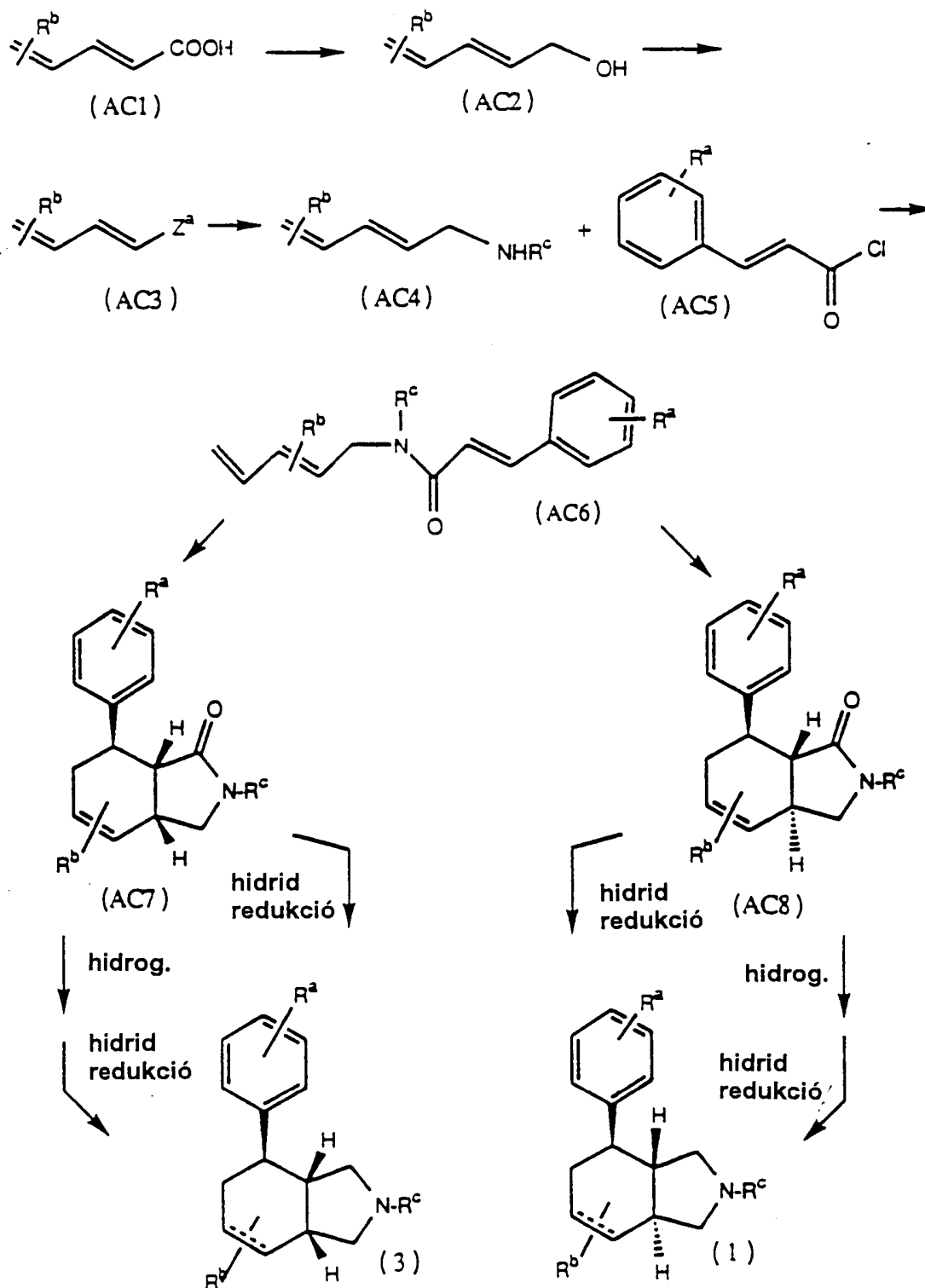


hidrid redukció

hidrog.

hidrid redukció

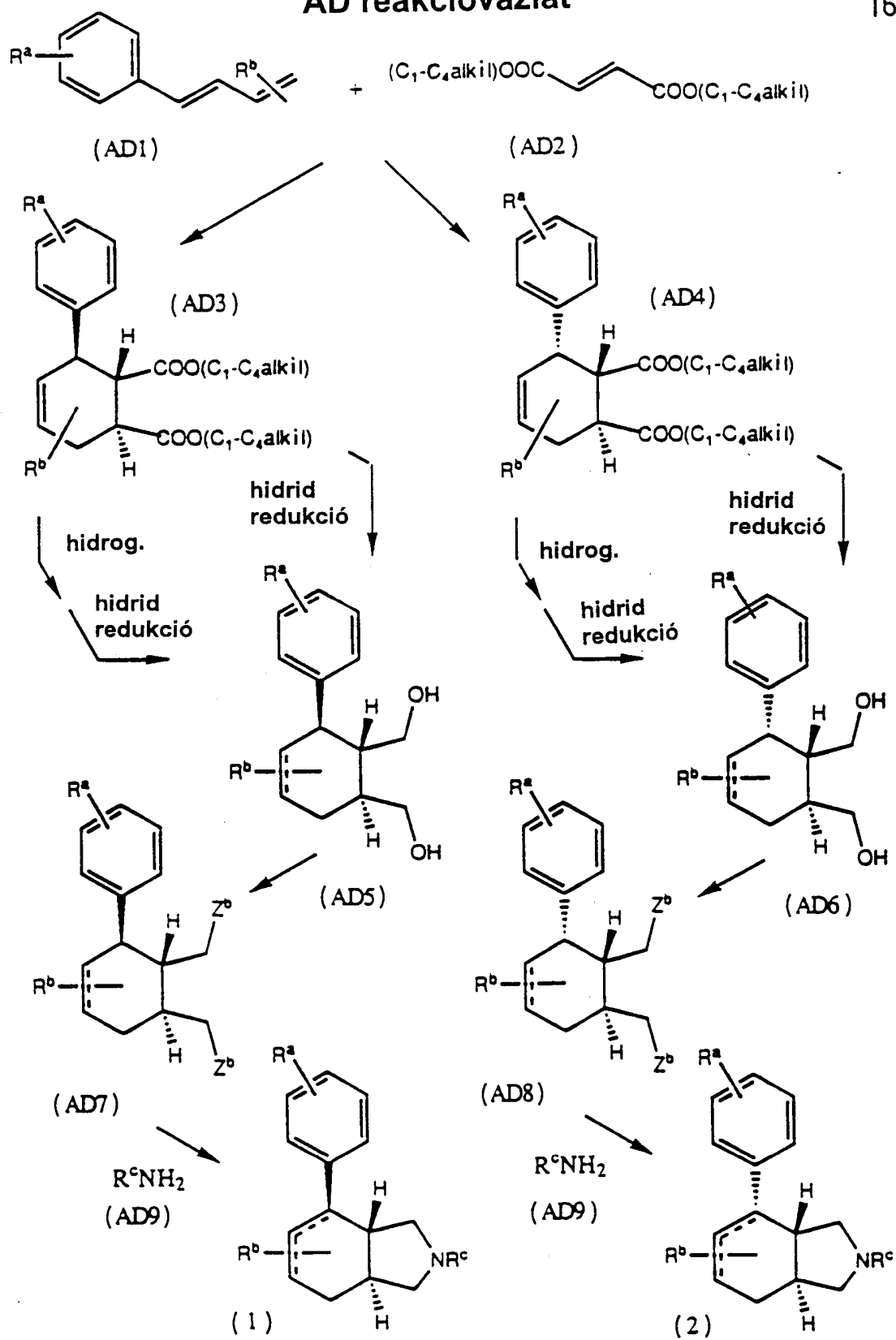




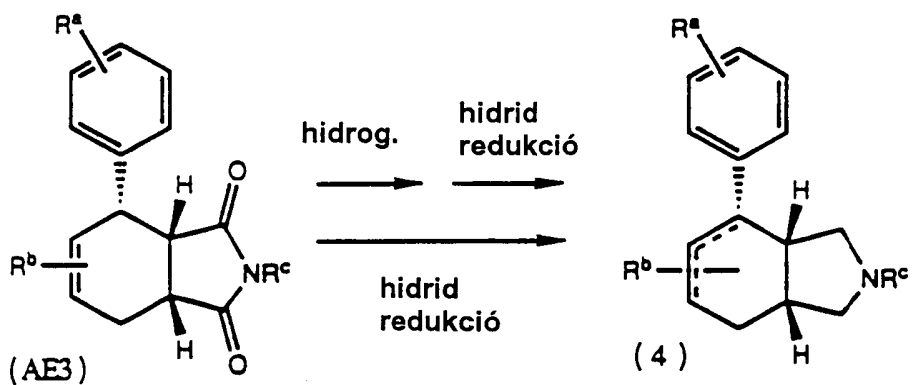
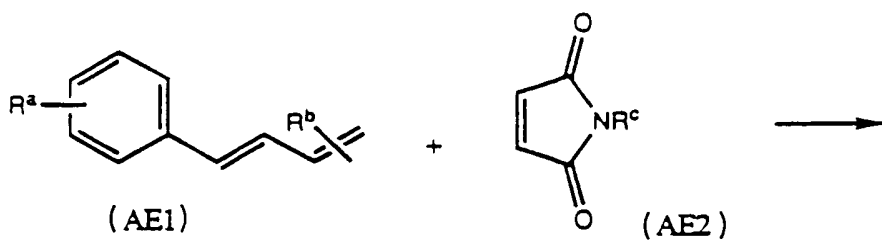
P 95 02793

AD reakcióvázlat

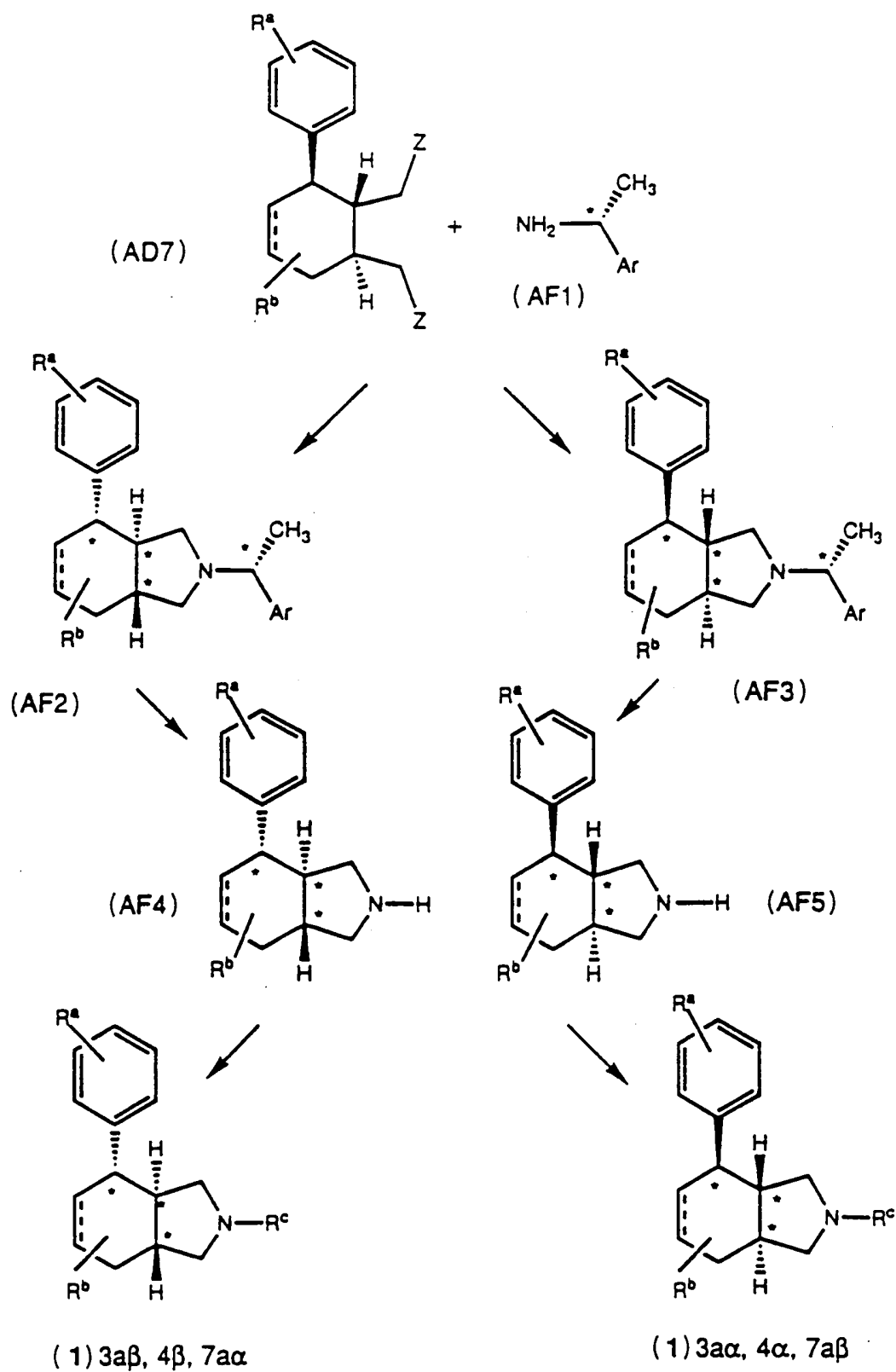
16/19



AE reakcióvázlat



AF reakcióvázlat



20. reakcióvázlat

