

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

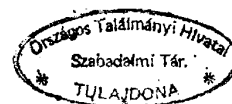
SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
193554 B

(22) A bejelentés napja: 84.02.17. (21) 638/84
(33) JP:
(32) 83.02.24.
(31) 58 28499

(51) Int.Cl.₄
C 07 C 87/20;
C 07 D 209/48

(41) (42) A közzététel napja: 1984.12.28.
(45) Megjelent: 1989.06.30.



(72) Feltalálók:
UMEZAWA Hamao, NISHIZAWA Rin-
zo, YOSHIDA Masao, SUZUKI Masao,
TOMIYOSHI Tsugio, Tokió, TAKEI Yukio,
Chiba-Abiko-city, NAKAMURA Teruya, Shi-
ga-Kusatsu-city, JP

(73) Szabadalmaz:
Microbial Chemistry Research Foundation,
Tokió, JP

(54) ELJÁRÁS 1-ES ÉS 5-ÖS HELYZETBEN VÉDETT 1,5,10-TRIAZA- -DEKÁN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

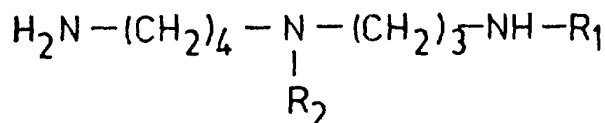
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) álta-
lános képletű, 1-es és 5-ös helyzetben védett
1,5,10-triaza-dekán-származékok előállítá-
sára.

Az (I) általános képletben
R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül a
gyűrűben adott esetben 1—3 szén-
atomos alkoxicsoporttal szubsztí-

tuált fenil-(1—3 szénatomos)alkoxi-
-karbonil-csoport; vagy (1—6 szén-
atomos)alkoxi-karbonil-csoport.

A találmány szerinti eljárással előál-
lított (I) általános képletű vegyületek a bio-
lógiailag aktív, 10-es helyzetben helyettesí-
tett 1,5,10-triaza-dekánok (N³-helyettesített
spermidinek) előállítására használhatók.



(1)

A találmány tárgya eljárás 1-es és 5-ös helyzetben védett 1,5,10-triaza-dekán-származékok előállítására.

A találmány közelebbről az (I) általános képletű, 1-es és 5-ös helyzetben védett 1,5,10-triaza-dekánok előállítására vonatkozik.

Az (I) általános képletben R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül a gyűrűben adott esetben 1—3 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált fenil-(1—3 szénatomos)alkoxi-karbonil-csoport; vagy (1—6 szénatomos)alkoxi-karbonil-csoport.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű, 1-es és 5-ös helyzetben védett 10-ftalil-1,5,10-triaza-dekán-származékot — a képletben

R_1 és R_2 jelentése a fenti — hidrazinnal vagy valamely hidrazinszármazékkal reagáltatva a ftalilcsoportot eltávolítjuk.

A (II) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy

— a (III) képletű vegyületet valamely védőcsoport bevitelére alkalmas reagenssel kezeljük, olyan (II) általános képletű vegyületet kapva, amelynek képletében R_1 és R_2 jelentése azonos, vagy

— a (III) képletű vegyületet először az R_2 csoport bevitelére alkalmas reagenssel reagáltatjuk koronaéter jelenlétében (IV) általános képletű vegyületet kapva, és a koronaéter eltávolítása után a kapott vegyületet az R_1 csoport bevitelére alkalmas reagenssel reagáltatjuk, olyan (II) általános képletű vegyületet kapva, amelynek képletében R_1 és R_2 jelentése eltérő.

Az (I) általános képletű 1,5,10-triaza-dekán-származékok a 10-es helyzetben helyettesített 1,5,10-triaza-dekánok (N^3 -helyettesített spermidinek) előállítására használhatók. A spargualin például — melyet mikroorganizmus-tenyészetből izoláltak (Takeuchi T. és munkatársai, J. Antibiotics, 34, 1619 (1981)) — tumorelleses hatással rendelkezik. A fenti vegyületet — amelynek szerkezete Umezawa H. és munkatársai (J. Antibiotics, 34, 1622 (1981)) szerint az (V) képlet szerinti — Kondo S. és munkatársai (J. Antibiotics, 34, 1625 (1981)) 1,5-di(terc-butoxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekánból állították elő szintetikus úton. Az (I) általános képletű vegyületek közül ezidáig csak az 1,5-di(terc-butoxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán ismert a fenti irodalmi helyről. A fenti vegyületet az 1. reakcióvázlat szerinti 6 lépéses eljárással állították elő.

Az 1. reakcióvázlat szerinti eljárásban az (A) képletű 3-amino-propanolt terc-butyl-4,6-dimetil-pirimidin-2-il-tiokarbonáttal reagáltatva terc-butoxi-karbonilezték (Boc). A kapott (B) képletű vegyületet p-toluol-szulfonil-

-kloriddal (TosCl) reagáltatva (C) képletű vegyületet kaptak. A (C) képletű vegyületet benzil-oxi-karbonil-amino-butyl-ammal (Z-amino-butyl-amin) reagáltatták. A kapott (E) képletű vegyületet ismét terc-butyl-4,6-dimetil-pirimidin-2-il-tiokarbonáttal terc-butoxi-karbonilezték, és a kapott (F) képletű vegyületet 5% fémtartalmú bárium-karbonát hordozós palládium katalizátor jelenlétében redukálva (G) képletű 1,5-di(terc-butoxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekánt kaptak.

Azt tapasztaltuk, hogy az (I) általános képletű vegyületeket triaza-dekánból (spermidinből) egyszerűen elő lehet állítani, és ez a szintézis kevesebb lépésből áll, mint az ismert eljárás. A találmány szerinti eljárást közelebbről az alábbiakban ismertetjük.

A találmány szerinti eljárás kiinduló anyagában, a (II) általános képletű vegyületben R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül valamely ftalilcsoporttól eltérő amino-védőcsoport, így fenil-(1—3 szénatomos)alkoxi-karbonil-csoport vagy (1—6 szénatomos)alkoxi-karbonil-csoport lehet. A fenil-csoport adott esetben 1—3 szénatomos alkoxicsoporthal, például metoxicsoporthal lehet szubsztituálva. Előnyös védőcsoportként például a fenilgyűrűben adott esetben 1—3 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált benzil-oxi-karbonil-csoportot — így a p-metoxi-benzil-oxi-karbonil csoportot —, vagy egy terc-alkoxi-karbonil csoportot — így terc-butoxi-karbonil- vagy terc-pentoxi-karbonil-csoportot — említjük.

A (II) általános képletű vegyületek jellegzetes képviselői többek között az alábbi vegyületek:

10-ftalil-1,5-di(benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán,
10-ftalil-1,5-di(p-metoxi-benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán,
10-ftalil-1,5-di(terc-butoxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán,
10-ftalil-1,5-di(terc-pentoxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán,
10-ftalil-1-(terc-butoxi-karbonil)-5-(benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán,
10-ftalil-1-(benzil-oxi-karbonil)-5-(terc-butoxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán.

A fenti (II) általános képletű vegyületekből a ftalilcsoportot bármely ismert eljárással eltávolíthatjuk. A fenti eljárások leírása például az alábbi irodalmi helyeken található: [Shiroh Akabori, Takeo Kaneko és Kohzoh Narita: Tanpakushitsu Kagaku (Protein Chemistry) 1, Amino acids Peptides, Kyohritsu Shuppan, (1969)]; [Nobuo Izumiya, Tetsuo Katoh, Motoyoshi Ohno és Akihiko Aoyagi: Peptide Gosei (Peptides Synthesis) Maruzen, (1975)]; [E. Schröder és K. Lübke: The Peptides, Academic Press, New York, (1965)]; [E. Wüsch: Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Synthese von Peptiden, Georg Thieme Verlag Stuttgart, (1974)]; és [M. Bodanszky és M.A. Ondetti: Peptide Synthesis, Interscience Publishers, New York, (1976)]. A ftalilcsoport eltávolítását célsze-

rúen úgy végezzük, hogy a (II) általános képletű vegyületet hidrazinnal vagy hidrazin-származékkal reagáltatjuk valamely szokásos szerves oldószerben, vagy víztartalmú szerves oldószerben. A fenti szerves oldószerek vagy vizes szerves oldószerek nem kritikusak a reakció szempontjából. Többek között rövidszénláncú 1—4 szénatomos alkanolokat, így metanolt, etanolt, propanolt, izopropanolt vagy n-butanolt; étereket, így tetrahidrofuránt vagy dioxánt; vagy vízből és aromás szerves oldószerből — például benzolból, toluolból vagy xilolból — álló elegyeket használhatunk.

Hidrazin-reagensként hidrazint, hidrazin-hidrátot, a hidrazinnak szerves savakkal vagy szervetlen savakkal képzett sóit, rövidszénláncú alkil-hidrazinokat — például metil-hidrazint — vagy fenil-hidrazint használhatunk.

A ftalilcsoport eltávolítását előnyösen úgy végezzük, hogy a (II) általános képletű vegyületet hidrazin-reagenssel, például hidrazinnal, hidrazin-hidráttal vagy hidrazin-acetáttal kezeljük, rövidszénláncú alkanolban, például metanolban vagy etanolban. A (II) általános képletű vegyület egy móljához általában 1 ekvivalensnyi vagy annál több — előnyösen 1—5 ekvivalens — hidrazint adunk.

A reakcióhőmérséklet rendszerint szoba-hőmérsékletnél magasabb. Előnyösen 50°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten dolgozunk. Az (I) általános képletű, 1-es és 5-ös helyzetben védett 1,5,10-triaza-dekán-származékot ismert módon választjuk el a reakcióelegyből. Abban az esetben, ha a ftalilcsoportot hidrazinnal távolítottuk el etanolos közegben, az elválasztást például úgy végezhetjük, hogy a reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, a maradékhoz vizet adunk és a pH-t hidrogén-kloriddal 2—3-ra állítjuk. Az oldhatatlan anyagot szűrővel eltávolítjuk, és a szűrlet pH-ját vizes nátrium-hidroxid-oldattal 10-re állítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, az etil-acetátos fázist vízzel mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és a szárítóanyagot leszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson koncentrálna (I) általános képletű vegyületet kapunk.

Ha a reakcióelegy nem zavar egy következő reakciólépést, közvetlenül felhasználhatjuk azt a következő reakcióban.

Az (I) általános képletű, 1-es és 5-ös helyzetben védett 1,5,10-triaza-dekán-származékok jellegzetes képviselői közé tartoznak az alábbi vegyületek:

1,5-di(benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán,
1,5-di(p-metoxi-benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán,
1,5-di(terc-butoxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán,
1,5-di(terc-pentoxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán,

1-(terc-butoxi-karbonil)-5-(benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán,
1-(benzil-oxi-karbonil)-5-(terc-butoxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán.

Az (I) általános képletű vegyületek kiindulási anyagaként használt (II) általános képletű, 1-es és 5-ös helyzetben védett 10-ftalil-1,5,10-triaza-dekán-származékok új, különböző irodalmi helyekről még nem ismert vegyületek. Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R_1 és R_2 jelentése azonos, az ismert, (1) képletű 1-(4-amino-butil)-hexahidropirimidinből állíthatjuk elő — az utóbbi vegyületet formalin és spermidin reagáltatásával nyerjük — a 2. reakcióvázlat szerinti 3 lépéses eljárással. A reakcióvázlatban szereplő vegyületekben R_1 és R_2 jelentése a fentebb megadott.

A 2. reakcióvázlat értelmében az (1) képletű vegyületet például N-etoxi-karbonil-ftaliddal kezelve ftalilezzük. A kapott (2) képletű 1-(4-ftalil-imino-butil)-hexahidropirimidint hidrogén-klorid jelenlétében hidrolizálva (3) képletű 10-ftalil-1,5,10-triaza-dekánt kapunk. A (3) képletű vegyületet az aminosvédőcsoport bevitelére alkalmas reagenssel kezelve (4) általános képletű vegyületet — vagyis olyan (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_1 és R_2 jelentése azonos — kapunk.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R_1 és R_2 jelentése eltérő, a (3) képletű 10-ftalil-1,5,10-triaza-dekánból állíthatjuk elő a 3. reakcióvázlat szerinti 2 lépéses eljárással. A reakcióvázlatban szereplő képletekben R_1 és R_2 jelentése a fentebb megadott.

A 3. reakcióvázlat szerinti eljárást úgy hajtjuk végre, hogy a 10-ftalil-1,5,10-triaza-dekán primer aminocsoportját koronaéter — például „18-korona-6”-hozzáadásával reverzibilisen védjük, és a szekunder aminocsoportot egy R_2 csoport bevitelére alkalmas reagenssel reagáltatjuk, 1-es és 5-ös helyzetben védett (5) általános képletű 1,5,10-triaza-dekánt kapva. Ezután a koronaétert eltávolítjuk, majd a nem védett aminocsoportot az R_1 csoport bevitelére alkalmas reagenssel reagáltatjuk, (6) általános képletű vegyületet — azaz olyan (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_1 és R_2 jelentése eltérő — kapva.

R_1 és R_2 csoportok bevitelére alkalmas reagensként a szerves kémiában közismert aminosvédőcsoportok bevitelére alkalmas vegyületeket, előnyösen savkloridot, tiokarbonátot használunk.

A találmány szerinti eljárást közelebbről az alábbi kiviteli példák segítségével kívánjuk ismertetni. Az alábbi példákban a vékonyréteg-kromatográfiás R_f értékeket úgy határoztuk meg, hogy a vizsgálandó mintát szilikagél-lemezre (Silica Gel 60 F₂₅₄, rétegvastagság 0,25 mm, Merck) vagy alumínium-oxid-lemezre (Aluminium oxide 60 F₂₅₄, réteg-

vastagság 0,25 mm, Merck) cseppentettük, a futtatást közel 8 cm frontmagasságig végeztük az adott példában ismertetett összetételű futtatóeleggyel, majd a startfolt és az elmozdult folt középpontja között mért távolságot osztottuk a felcseppentés helye és futtatás frontvonala közötti távolsággal. A meghatározandó anyag foltjának helyét ninhidrin-reagens és UV-abszorpciós spektrum (2537 Å) segítségével határoztuk meg.

1. példa

1,5-Di(benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán előállítás

a) 27,9 g (80,0 mmól) 10-ftalil-1,5,10-triaza-dekán-di(hidrogén-klorid)-ot 300 ml kloroformban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 43,9 g (160 mmól) benzil-S-4,6-dimetil-pirimidin-2-il-tiokarbonátot és 17,8 g (176 mmól) trietil-amint adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. A reakcióelegyet ezután 1 n hidrogén-klorid-oldattal, majd vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A mosott fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. A maradékot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. 43,1 g (kvantitatív hozam) 10-ftalil-1,5-di(benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekánt kapunk, halványsárga olaj formájában.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

1,3—2,1 (b, 6H),
1,9—3,9 (b, 8H),
5,1 (b, 2H),
5,1 (s, 4H),
7,30, 73,33 (s, S10H)
7,73 (m, 4H);

IR-spektrum (tisztá) $\nu_{\max}$ (cm^{-1})

3350, 2950, 1770, 1720, 1525, 1395, 1245, 1150, 1040, 715, 690;

Vékonyréteg-kromatogram:

futtatóelegy: n-propanol — víz — 29%-os ammónium-hidroxid 10:1:0,15 térfogatarányú elegye
 $R_f = 0,4$ (szilikagél lemezen).

b) 31,3 g (57,6 mmól) 10-ftalil-1,5-di(benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekánt 600 ml etanolban oldunk. Az oldathoz 18,2 g (291 mmól) 80%-os hidrazin-hidrárt adunk. Az elegyet egy éjszakán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A kivált kristályokat leszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 300 ml etil-acetátban oldjuk. Az oldatot a kivánt termék elválasztása céljából híg hidrogén-klorid-oldattal extraháljuk. A vizes fázist etil-acetáttal mossuk, majd az oldat pH-ját nátrium-karbonáttal 10-re állítjuk. A kapott olajat 500 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd csökkentett nyomáson koncentrálnak. 20,1 g (84,8%) 1,5-di(benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekánt kapunk, halványsárga olaj formájában.

4

NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

1,0—2,3 (b, 8H),
2,3—2,9 (b, 8H),
2,9—3,5 (b, 6H),
5,05 (s, 2H),
5,07 (s, S2H),
5,1—6,1
7,30 (s, 10H);

IR-spektrum (tisztá) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}):

3340, 3335, 2940, 1695, 1530, 1475, 1450, 1420, 1245;

Vékonyréteg-kromatogram:

futtatóelegy: n-propanol — víz — 29%-os ammónium-hidroxid 10:1:0,15 térfogatarányú elegye

$R_f = 0,1$ (szilikagél lemezen)

$R_f = 0,4$ (alumínium-oxid lemezen).

2. példa

1,5-Di(p-metoxi-benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán előállítás

a) 2,85 g (8,18 mmól) 10-ftalil-1,5,10-triaza-dekán-di(hidrogén-klorid)-ot 40 ml kloroformban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 5,48 g (18,0 mmól) p-metoxi-benzil-S-4,6-dimetil-pirimidin-2-il-tiokarbonátot és 1,82 g (18,0 mmól) trietil-amint adunk. Az elegyet 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük.

A reakcióelegyet 0,5 n hidrogén-klorid-oldattal, majd vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. A maradékot csökkentett nyomáson koncentrálnak. 4,70 g (95,1%) 10-ftalil-1,5-di(p-metoxi-benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekánt kapunk, halványsárga olaj formájában.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

1,3—2,0 (b, 6H),
2,8—3,5 (b, 6H),
3,5—3,9 (b, 2H),
3,78 (s, 6H),
5,00 (s, 4H),
5,0—6,0 (b, 1H),
6,6—7,0 (m, 4H),
7,1—7,5 (m, 4H),
7,5—8,0 (m, 4H);

IR-spektrum (tisztá) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}):

3370, 2945, 1770, 1615, 1590, 1515, 1400, 1250, 1035, 825, 755, 725.

Vékonyréteg-kromatogram:

futtatóelegy: n-propanol — víz — 29%-os ammónium-hidroxid 10:1:0,15 térfogatarányú elegye

$R_f = 0,8$ (szilikagél lemezen).

b) 1,00 g (1,66 mmól) 10-ftalil-1,5-di(p-metoxi-benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekánt 30 ml etanolban oldunk. Az oldathoz 0,530 g (8,47 mmól) 80%-os hidrazin-hidrárt adunk és a reakcióelegyet egy éjszakán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A kivált kristályokat szűrővel elválasztjuk, a szűrletet csökkentett nyomáson koncentrálnak. A maradékot 50 ml etil-acetátban oldjuk. Az oldhatatlan anyagot szűrővel eltávolítjuk. A szűrlethez 50 ml desztillált vizet adunk, és az elegy

pH-ját keverés közben foszforsavval 5-re állítjuk. A vizes fázist elválasztjuk, majd pH-ját nátrium-karbonát hozzáadásával 10-re állítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot desztillált vízzel mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. A maradékot csökkentett nyomáson koncentrálnak. 0,550 g (72,4%) 1,5-di(p-metoxi-benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekánt kapunk, halványsárga olaj formájában.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

1,0—2,1 (m, 8H),
2,4—2,8 (5, 2H, $J = 6$ Hz),
2,9—3,6 (m, 6H),
3,8 (s, 6H),
5,03 (s, 4H),
5,2—5,8 (b, 1H),
6,6—7,0 (m, 4H),
7,1—7,5 (m, 4H);

IR-spektrum (tiszt) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}):

3350, 2940, 1690, 1615, 1590, 1515, 1305, 1245, 1175, 1030, 825;

Vékonyréteg-kromatogram:

futtatóelegy: n-propanol — víz — 29%-os ammónium-hidroxid 10:1:0,15 térfogatarányú elegye

$R_f = 0,7$ (alumínium-oxid lemezen).

3. példa

1,5-Di(terc-butoxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán előállítása

502 mg (1,44 mmól) 10-ftalil-1,5,10-triaza-dekán-di(hidrogén-klorid)-ot 15 ml kloroformban oldunk. Az oldathoz 762 mg (3,15 mmól) terc-butyl-S-4,6-dimetil-pirimidin-2-iltiokarbonátot és 321 mg (3,17 mmól) trietil-amint adunk. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután 5%-os foszforsavoldattal, majd vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. A maradékot csökkentett nyomáson koncentrálnak. 602 mg (88,0%) 10-ftalil-1,5-di(terc-butoxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekánt kapunk, melyet 30 ml etanolban oldunk.

Az oldathoz 0,45 g (7,19 mmól) 80%-os hidrazin-hidráatot adunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A kivált kristályokat leszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson koncentrálnak. A maradékhoz 30 ml etil-acetátot és 30 ml desztillált vizet adunk. Az elegy pH-ját foszforsavval 5-re állítjuk. A vizes fázist elválasztjuk és etil-acetáttal mossuk. A mosott folyadék pH-ját nátrium-hidrogén-karbonáttal 10-re állítjuk. Az elegyet 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. A maradékot csökkentett nyomáson koncentrálnak. 0,25 g (62,6%) 1,5-di(terc-butoxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekánt kapunk, halványsárga olaj formájában.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

1,0—2,0 (b, 8H),
1,48 (s, 18H),

2,3—2,9 (b, 2H),

2,9—3,5 (m, 6H),

4,7—5,6 (b, 1H);

IR-spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}):

3355, 2975, 2925, 2865, 1690, 1415, 1360, 1245, 1160;

Vékonyréteg-kromatogram:

futtatóelegy: n-propanol — víz — 29%-os ammónium-hidroxid 10:1:0,15 térfogatarányú elegye

$R_f = 0,5$ (alumínium-oxid lemezen).

4. példa

1-(terc-Butoxi-karbonil)-5-(benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekán előállítása

a) 0,350 g (1,0 mmól) 10-ftalil-1,5,10-triaza-dekán-di(hidrogén-klorid)-ot 2 ml kloroformban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 0,530 g (2,0 mmól) koronaétert (18-korona-6) adunk. Az elegyhez jeges vizes hűtés közben 0,171 g (1 mmól) benzil-oxi-karbonil-kloridot és 0,303 g (3 mmól) trietil-amint adunk. A szobahőmérsékletre felmelegedett reakcióelegyet 3 órán át keverjük. Az elegyet 35 ml kloroformmal hígítjuk, és vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, 1 n hidrogén-klorid-oldattal, majd ismét vízzel mossuk. A kloroformos fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. 0,730 g kristálytiszta olajat kapunk.

0,700 g fenti olajat 7,0 ml kloroformban oldunk. Az oldathoz 0,745 g (10 mmól) kálium-kloridot adunk. Az elegyhez jeges vizes hűtés közben 0,240 g (1 mmól) terc-butyl-S-4,6-dimetil-pirimidin-2-iltiokarbonátot és 0,101 g (1 mmól) trietil-amint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, majd egy éjszakán át keverjük.

A reakcióelegyet 30 ml kloroformmal hígítjuk, és vízzel, 10%-os vizes foszforsavoldattal, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd ismét vízzel mossuk. A mosott folyadékot vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson koncentrálnak. 0,560 g sárga olajat kapunk. Az olajat 40 g szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk (Wako Gel C-200), az elulást benzol és etil-acetát 5:1 térfogatarányú elegyével végezzük. 0,210 g 1-(terc-butoxi-karbonil)-5-(benzil-oxi-karbonil)-10-ftalil-1,5,10-triaza-dekánt kapunk, olaj formájában, a hozam 43,0%.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

1,47 (s, 9H),
1,1—2,0 (m, 6H),
2,9—3,5 (m, 6H),
3,67 (b, 2H),
4,4—5,5 (b, 1H),
5,12 (s, 2H),
7,32 (s, 5H),
7,75 (m, 4H);

IR-spektrum (tiszt) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}):

3370, 2940, 1770, 1715, 1550, 1475, 1420, 1390, 1365, 1250, 1165, 1035, 720, 680;

Vékonyréteg-kromatogram:

futtatóelegy: benzol-etil-acetát 5:1 térfogatarányú elegye

$R_f = 0,2$ (szilikagél lemezen)

b) 0,080 g (0,15 mmól) 10-ftalil-1-(terc-butoxi-karbonil)-5-(benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekánt 2 ml etanolban oldunk. Az oldathoz 0,063 g (1,00 mmól) 80%-os hidrazin-hidráttal adunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A kicsapódott kristályokat szűrővel elválasztjuk, a szűrletet csökkentett nyomáson koncentrálnak. A maradékot 30 ml etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 30 ml 5%-os vizes foszforsavoldattal extraháljuk. A vizes fázist etil-acetáttal mossuk. A mosott folyadék pH-ját nátrium-karbonáttal 10-nél magasabb értékre állítjuk. Az elegyet 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd csökkentett nyomáson koncentrálnak. 0,030 g 1-(terc-butoxi-karbonil)-5-(benzil-oxi-karbonil)-1,5,10-triaza-dekánt kapunk, olaj formájában. A hozam 54,9%.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

0,8—2,4 (b, 8H),

1,43 (s, 9H),

2,4—2,9 (b, 2H),

2,9—3,5 (m, 6H),

4,5—5,6 (b, 1H),

5,10 (s, 2H),

7,33 (s, 5H);

IR-spektrum (tisztá) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}):

3350, 2930, 1700, 1520, 1475, 1420, 1360, 1250, 1165;

Vékonyréteg-kromatogram:

futtatóelegy: n-propanol — víz — 29%-os ammónium-hidroxid 10:1:0,15 térfogatarányú elegye

$R_f = 0,6$ (alumínium-oxid lemezen).

Referenciapélá

10-Ftalil-1,5,10-triaza-dekán-di(hidrogén-klorid) előállítása

a) 290 g (2,00 mól) spermidint 500 ml vízben oldunk. Az oldathoz jeges vizes hűtés közben 162 g (2,00 mól) 37%-os formalint adunk. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson koncentrálnak. A maradékot vákuumban desztilláljuk. A 258 Pa nyomáson 90—92°C forráspontú párlatot gyűjtjük. 63 g 1-(4-amino-butyl)-hexahidropirimidint kapunk, áttetsző tús kristályok formájában. Az olvadáspont 39—42°C, a hozam 83,8%.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

1,1—1,9 (m, 9H),

2,0—2,4 (m, 2H),

2,4—3,0 (m, 6H),

3,34 (s, 2H);

IR-spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}):

3315, 3265, 3215, 2940, 1620, 1465, 1375, 1300, 1235, 1205, 1155, 1100, 1000.

b) 55,0 g (350 mmól) 1-(4-amino-butyl)-hexahidropirimidint 580 ml dimetil-szulfoxidban

6

oldunk. Az oldathoz hűtés közben 42,0 g (700 mmól) jégecetet adunk. Az elegyhez ezután 92,0 g (420 mmól) N-etoxi-karbonil-ftalimidet adunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumszivattyú segítségével csökkentett nyomáson koncentrálnak. A maradékot 200 ml desztillált vízben oldjuk. Az oldat pH-ját tömény hidrogén-klorid-oldattal 1,0-re állítjuk. Az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot etanolból átkristályosítjuk. 46,9 g 10-ftalil-1,5,10-triaza-dekán-di(hidrogén-klorid)-ot kapunk, halványsárga kristályok formájában, az olvadáspont 244—246°C, a hozam 38,5%.

NMR-spektrum (D_2O) δ (ppm):

1,5—2,0 (b, 4H),

2,0—2,5 (m, H),

2,9—3,5 (b, 6H),

3,5—3,9 (b, 2H),

7,77 (s, 4H);

IR-spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}):

3430, 2930, 1775, 1710, 1465, 1435, 1400, 1380, 1050.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű, 1-es és 5-ös helyzetben védett 1,5,10-triaza-dekán-származékok — a képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül a gyűrűben adott esetben 1—3 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenil-(1—3 szénatomos)alkoxi-karbonil-csoport; vagy (1—6 szénatomos)alkoxi - karbonil - csoport —

előállítására, azzal jellemezve, hogy

a₁) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 és R_2 jelentése azonos, egy (III) képletű vegyületet egy R_1 és R_2 csoport bevitelére alkalmas reagenssel reagáltatjuk, majd az így előállított (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_1 és R_2 jelentése azonos, hidrazinnal vagy hidrazinszármazékkal reagáltatva a ftalilcsoportot eltávolítjuk, vagy

a₂) egy (II) általános képletű, 1-es és 5-ös helyzetben védett 10-ftalil-1,5,10-triaza-dekán-származékot — a képletben R_1 és R_2 jelentése azonos és a tárgyi körben megadott — hidrazinnal vagy hidrazinszármazékkal reagáltatva a ftalilcsoportot eltávolítjuk, vagy

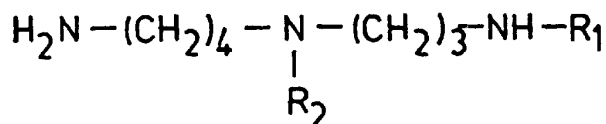
b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 és R_2 jelentése különböző, a (III) képletű vegyületet koronaéter jelenlétében egy R_2 bevitelére alkalmas reagenssel reagáltatjuk, majd az így kapott (IV) általános képletű vegyületet — a képletben R_2 jelentése a fenti —, a koronaéter eltávolítása után egy R_1 csoport bevitelére alkal-

mas reagenssel reagáltatjuk, majd az így előállított olyan (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_1 és R_2 jelentése különböző, hidrazinnal vagy hidrazinszármazékkal reagáltatva a ftalilcsoportot eltávolítjuk.

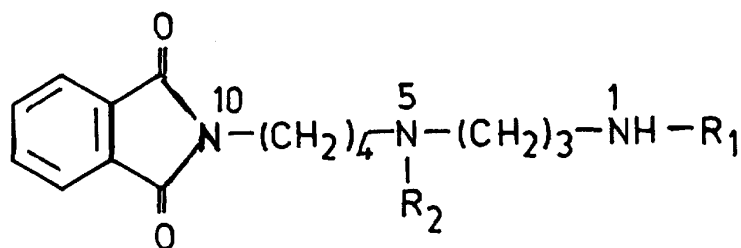
2. Az 1. igénypont szerinti eljárások bármelyike, *azzal jellemezve*, hogy a ftalilcsoport eltávolítását hidrazinnal, hidrazin-hidráttal, a hidrazinnak valamely szerves vagy szervetlen sójával, rövidszénláncú alkil-hidrazinnal vagy fenil-hidrazinnal végezzük.

4 lap rajz képletekkel

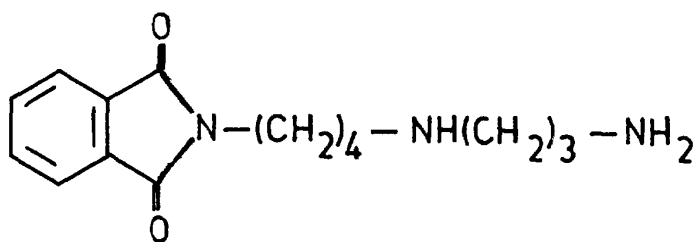
Int.Cl. C 07 C 87/20; C 07 D 209/48



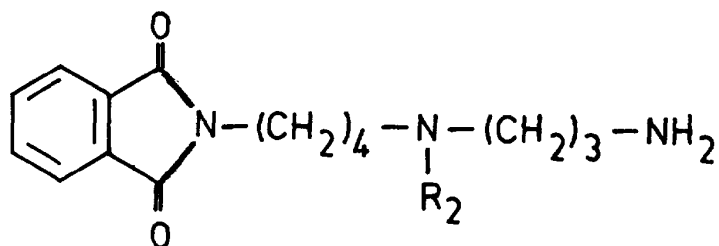
(I)



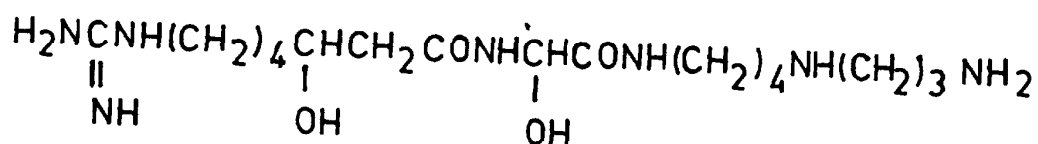
(II)



(III)



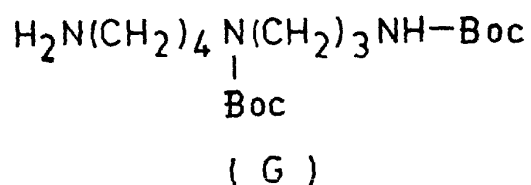
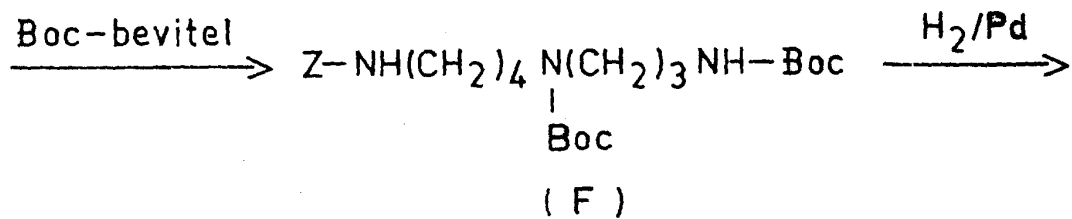
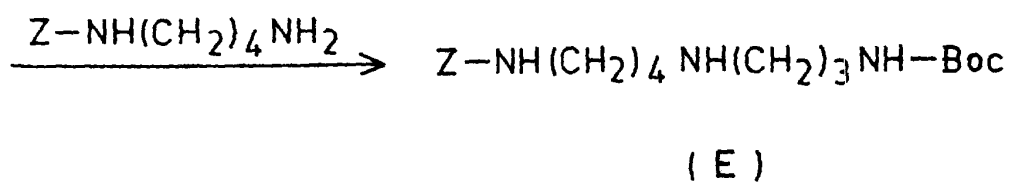
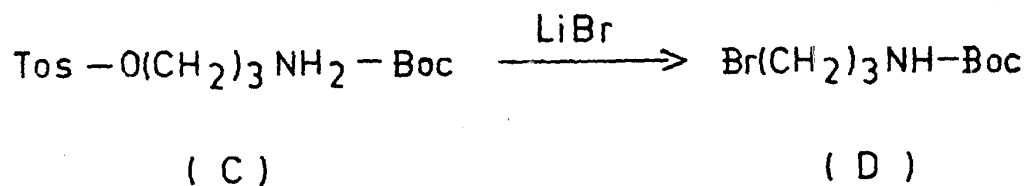
(IV)



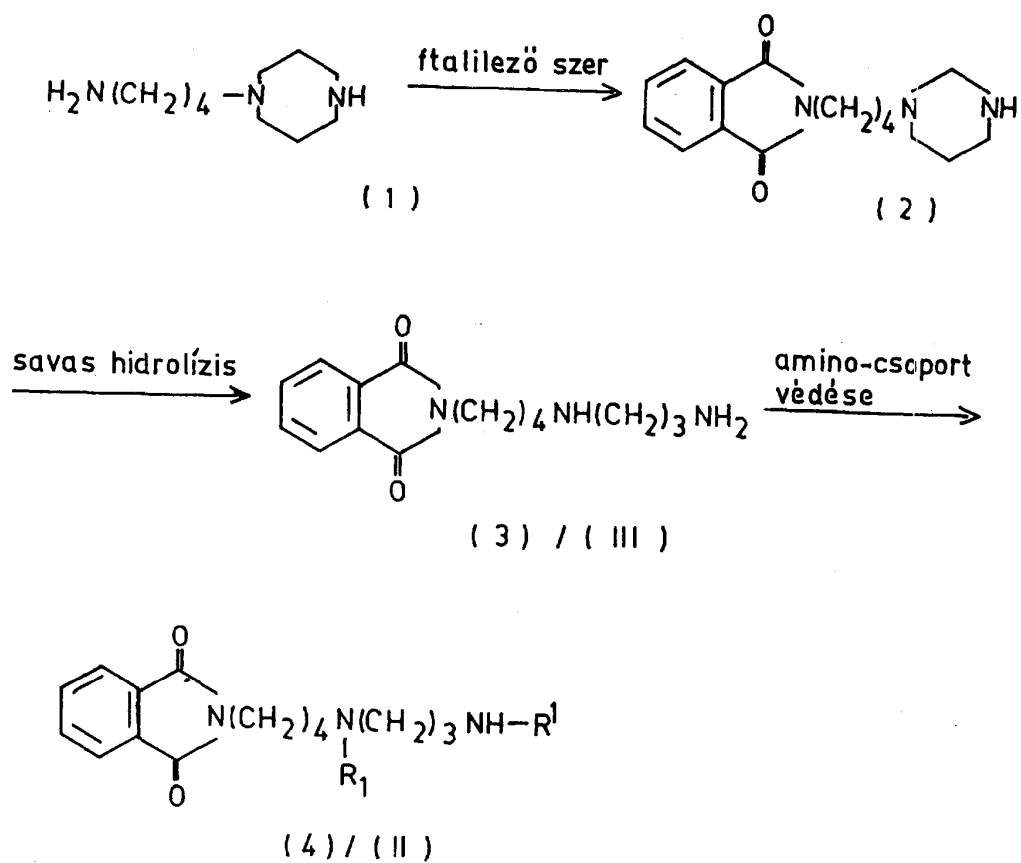
(V)

$$\text{HO(CH}_2)_3\text{NH}_2 \xrightarrow{\text{Boc-bevitel}} \text{HO(CH}_2)_3\text{NH-Boc} \xrightarrow{\text{TosCl}}$$

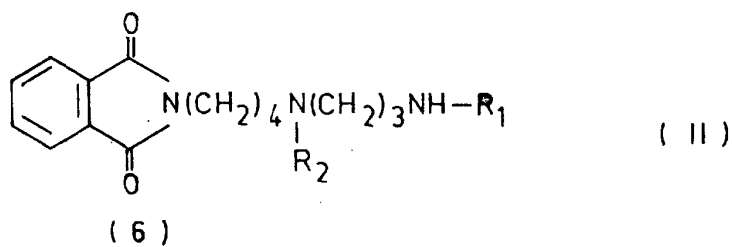
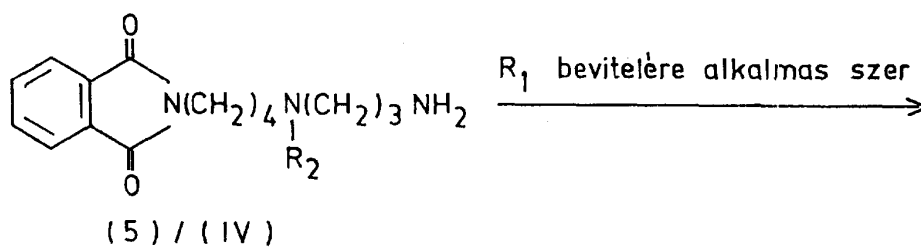
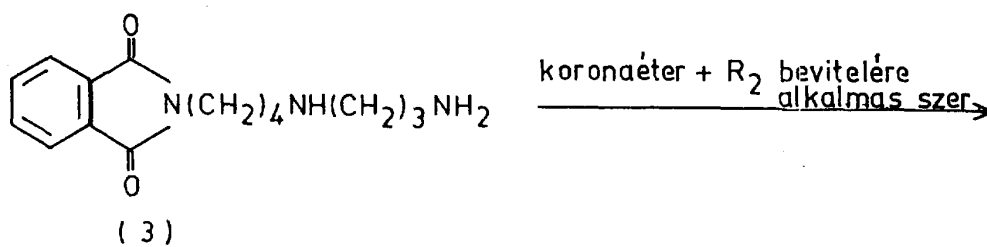
(A) (B)



2 reakcióvázlat



3 reakcióvázlat



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 689. Nyomdaipari vállalat, Ungvár