



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

254741

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 337/12
C 07 C 57/50
C 07 103/133
C 07 C 103/58

(22) Přihlášeno 05 09 86

(21) PV 6446-86.U

(40) Zveřejněno 14 05 87

(45) Vydáno 15 11 88

(75)

Autor vynálezu

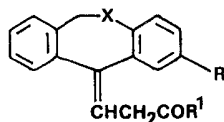
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., POLÍVKA ZDENĚK ing. CSc.,

LICHÁ IRENA RNDr., GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc., MATUROVÁ EVA MUDr. CSc.,

PRAHA

(54) Tricyklické nenasycené kyseliny a jejich amidy

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou tricyklické nenasycené kyseliny a jejich amidy obecného vzorce I



(I)

ve kterém X značí skupinu CH₂, atom síry, skupinu SO nebo SO₂, R značí atom vodíku nebo methylovou skupinu a R¹ značí skupinu OH, NH₂ nebo N(CH₃)₂. Látky podle vynálezu, zvláště kyseliny (I, R¹ = OH), se vyznačují protizánětlivou a analgetickou účinností při téměř zanedbatelné toxicitě a jsou vhodné k terapii revmatických nemocí. Kromě toho jsou použitelné též jako meziprodukty syntézy neurotropních a psychotropních farmak. Jde vesměs o deriváty 6,11-dihydrodibenzo(b,e)-thiepinu a 10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cykloheptenu, které jsou přístupné obecnými reakcemi ze základních ketonů obou uvedených řad. Volné kyseliny (I, R¹ = H) se získají alkalickou hydrolýzou příslušných nitrilů, sulfoxidů a sulfonů se připraví oxidací příslušných sulfidů peroxidem vodíku za různých podmínek a amidy (I, R¹ = NH₂ nebo N(CH₃)₂ se získají převedením kyselin na chloridy kyselin a jejich reakcí s amoniakem nebo dimethylaminem.

Vynález se týká tricyklických nenasycených kyselin a jejich amidů obecného vzorce I



ve kterém X značí skupinu CH_2 , atom síry, skupinu síry, skupinu SO nebo SO_2 , R značí atom vodíku nebo metylovou skupinu a R^1 značí skupinu OH, NH_2 nebo $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Látky obecného vzorce I, zvláště volné kyseliny (I, $\text{R}^1 = \text{OH}$), se vyznačují kombinací protizánětlivé a analgetické účinnosti podobného typu, jakou mají nesteroidní antiflogistika, používaná v terapii bolestivých postižení lokomočních struktur, zahrnovaných do širokého pojmu revmatických nemocí. Z tohoto důvodu přichází pro látky vzorce I v úvahu podobná použitelnost v terapii, z čehož vyplývá technická důležitost těchto látek. Látky vzorce I jsou rovněž meziproducty syntézy dalších farmakodynamicky účinných látek, zvláště psychofarmak s anti-depresivním účinkem a antihistaminik.

Při farmakologickém hodnocení látek byla testována orientačně akutní toxicita u myši (samice) při orálním podání. Látky podle vynálezu jsou velmi málo toxické. Byly proto podány v jednorázové vysoké dávce 500 nebo 1 000 mg/kg a bylo zjišťováno, jakou mortalitu tato dávka vyvolává. Dále byly hodnoceny na protizánětlivou účinnost za použití dvou modelových zánětů u krys (samice); jako tyto modely byly použity karrageenanový otok a dále adjuvantní otok (metodika testování byla popsána v literatuře, viz např. Swingle K.F. v knize Medicinal Chemistry. Vol. 13, část 2. Antiinflammatory Agents, str. 33. Academic Press, New York 1974). V obou případech byla zkoušená látka podána v jednorázové orální dávce 100 mg/kg a její efekt je vyjádřen jako procento inhibice zánětu (ve srovnání s kontrolou, ve kterém účinná látka nebyla aplikována).

K hodnocení analgetické účinnosti byl použit test operující s inhibicí nocicepční reakce u myši (samice), která je vyvolávána intraperitoneální injekcí 0,7% kyseliny octové. Hodnocené látky jsou podávány v jednorázové orální dávce 200 mg/kg a efekt je uváděn zlomkem, kde v jmenovateli je celkový počet zvířat v pokusu a v čitateli počet zvířat chráněných před nocicepční reakcí. Nyní k jednotlivým látkám:

Kyselina 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/cyklohepten-5-yliden)propionová (I, X = CH_2 , R = H, $\text{R}^1 = \text{OH}$). Akutní toxicita: dávka 500 mg/kg je netoxická (nevyvolává mortalitu). Protizánětlivá účinnost v testu karrageenanového otoku je statisticky významná; 39 %.

Kyselina 3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionová (I; S, H, OH) je netoxická v dávce 1 000 mg/kg. Působí statisticky významně protizánětlivě v obou použitých modelech zánětu: karrageenanový otok, 16 %; adjuvantní otok, 33 %. Analgetická účinnost, 2/6.

Kyselina 3-(2-methyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionová (I; S, CH_3 , OH) je netoxická v dávce 1 000 mg/kg. Působí statisticky významně protizánětlivě v testu karrageenanového otoku, 18 %, a slaběji v testu adjuvantního otoku, 11 %. Analgetická účinnost, 3/6 (tj. $\text{ED}_{50} = 200 \text{ mg/kg}$).

S-Oxid kyseliny 3-(6,11-dihydrofibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionové (I; SO, H, OH) je netoxický v dávce 1 g/kg. Působí statisticky významně protizánětlivě v obou použitých testech: karrageenan, 26 %; adjuvantní otok, 32 %. Analgetický účinek je slabší: 1/6.

S-Oxid kyseliny 3-(2-methyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionové (I; SO, CH_3 , OH) je v testu karrageenanového otoku protizánětlivě stejně účinný jako předešlá látka, 26 %.

S,S-Dioxid kyseliny 3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionové (I; SO_2 , H, OH) je netoxický v dávce 1 000 mg/kg a působí zřetelně analgeticky (2/6).

Látky obecného vzorce I podle vynálezu jsou přístupné sérií obecných syntetických metod, které jsou pro jednotlivé případy popsány v příkladech. Kyseliny vzorce I ($\text{R}^1 = \text{OH}$), v jejichž molekulách $\text{X} = \text{CH}_2$ nebo S, jsou přístupné alkalickou hydrolysou příslušných nitrilů. Tyto nitrily jsou látky nové a jejich příprava ze známých tricyklických maziproduktů, tj. 5-(2-brometyliden)-10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/cykloheptenu (Hoffsommer R.D. et al., J.Med.Chem. **7**, 392, 1964), dimenzo/b,e/thiepin-11(6H)-onu (Rajšner M., Protiva M., Česk.Farm. **11**, 404, 1962) a 2-metyldibenzo/b,e/thiepin-11(6H)-onu (Rajšner M. et al., Česk.Farm. **11**, 451, 1962), Je popsána v příkladech provedení.

Kyseliny dibenzo/b,e/thiepinové řady, v jejichž molekulách je sulfidický atom síry oxidován na sulfoxid nebo až na sulfon, jsou přístupné oxidací sulfid-kyselin (I, $\text{X} = \text{S}$) peroxidem vodíku za různých podmínek. Při použití jen malého přebytku peroxidu vodíku a při práci v kyselině octové při teplotě místnosti resultují sulfoxidy (I, $\text{X} = \text{SO}$). Při použití velkého přebytku peroxidu vodíku a provedení reakce ve vroucí kyselině octové se získají sulfony (I, $\text{X} = \text{SO}_2$). K převedení kyselin vzorce I ($\text{R}^1 = \text{OH}$) na amidy I ($\text{R}^1 = \text{NH}_2$ nebo $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) se použije s výhodou obecného postupu přes chloridy kyselin, jak je to popsáno v příkladech. Z kyselin se reakcí s thionylchloridem získají chloridy kyselin, které reakcí s amoniakem nebo dimetylamínem poskytnou žádané látky.

Všechny látky podle vynálezu jsou nové, tj. jejich syntéza zatím nebyla v literatuře popsána. Jejich indentita byla zajištěna jednak analysami, jednak spektrálními metodami. Všechny látky vzorce I, kde $\text{X} = \text{S}$, SO nebo SO_2 , jsou schopny existence jako (E)(trans)-isomery a (Z)(cis)-isomery. Vynález zahrnuje obě řady geometrických isomerů. Při popisovaných syntésách vznikají (E)-isomery jako převažující a (Z)-isomery jako minoritní. Z toho důvodu se pouhou krystalizací (nebo chromatografií) relativně snadno daří syntéza čistých (E)-isomerů, zatímco minoritní (Z)-isomery zůstávají v matečných loužích a jejich izolace v čistém stavu je nesnadná. Pro přisouzení (E)-konfigurace hlavním produktům se vyslovují souhlasně tři na sobě nezávislé metody: (1) IČ spektra, v nichž se hodnotí poloha a intenzita absorpčních pásů v oblasti $700\text{--}900\text{ cm}^{-1}$, které odpovídají mimorovinným vibračním aromatických C-H vazeb. (2) ^1H NMR spektra, v nichž se hodnotí signály protonů CH_2 skupiny v poloze 6 skeletu a dále signály jediného olefinického protonu. (3) Chemické korelace s látkami podobného typu, u nichž již dříve byla konfigurace bezpečně prokázána.

Dále uvedené příklady jsou ilustrací možností vynálezu, ale nepředstavují omezení těchto možností jen na uvedené případy.

P ř í k l a d 1

Kyselina 3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionová (I; S, H, OH; u této i dalších látek jsou uváděny obecně vyjádřené fragmenty či substituenty ve vzorci I v pořadí X, R a R^1)

K suspensi 26,8 g 3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionitrilu v 80 ml etanolu se přidá roztok 28 g hydroxidu draselného ve 28 ml vody a směs se vaří 3,5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 350 ml vody a promyje se benzenem. Vodný roztok se potom okyslí 150 ml 15% kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se vysuší a odpaří. Zbytek se krystalizuje z 95 ml benzenu. Získá se 22,0 g (78 %) směsi (E)- a (Z)-isomeru žádané kyseliny, t.t. 150 až 170 °C. Dvě další krystalisace z benzenu poskytnou 11,5 g (41 %) konstantně tajícího (E)-isomerů, t.t. 174 až 175 °C.

Odpařením matečných louhů získaný zbytek (8,6 g) se chromatografuje na koloně 250 silikagelu. Eluuje se postupně benzenem, benzenem s 10 % chloroformu a směsí benzen-chloroform 1:1. Ze střední frakce se získá substance tající při 137 až 141 °C. Její krystalizací ze směsi benzenu a hexanu se získá konstantně tající produkt, t.t. 139 až 141 °C.

Jeho IČ spektrum naznačuje (Z)-konfiguraci, avšak ^1H NMR spektrum identifikuje látku jako 1:1 směs (Z)- a (E)-isomeru (nelze vyloučit, že jde o molekulární komplex obou isomerů).

Výchozí nitril (látko dosud nepopsaná) se připraví např. dále uvedeným postupem z již popsaného dibenzo/b,e/thiepin-11(6H)-onu (lit.citována):

Hořčík (23,9 g) se převrství 30 ml tetrahydrofuranu a aktivuje se zrnkem jodu a 1,5 ml 1,2-dibromethanu. Když nastartovaná reakce doznívá, přidá se 10 % roztoku 104 g vinylbromidu ve 400 ml tetrahydrofuranu v dusíkové atmosféře apod zpětným chladičem, který je opatřen vymrazovací kapsou naplněnou etanolem a pevným kysličníkem uhličitým. Reakce se rychle uvede do chodu a zbývající část roztoku vinylbromidu se přikape tak rychle, aby se reakční teplota udržovala při 58 až 62 °C. Přidávání se vyžádá přibližně 1,5 h a směs se potom vaří 30 minut pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 65 °C. Po ochlazení na 40 °C se chladič s pevným kysličníkem uhličitým nahradí normálním zpětným chladičem a za míchání se během 1 h přikape roztok 113 g dibenzo/b,e/thiepin-11(6H)-onu ve 400 ml tetrahydrofuranu (teplota 40 až 35 °C). Směs se ponechá stát přes noc při +4 °C a potom se za vnějšího chlazení (led a sůl) rozloží pomalým přidávkem roztoku 100 g chloridu amonného v 500 ml vody.

Přidá se 500 ml benzenu, po promíchání se zfiltruje, vodná fáze filtrátu se extrahuje benzenem a benzenové roztoky se spojí. Vysuší se, odpaří a zbytek se krystalizuje ze směsi 230 ml benzenu a 500 ml petroletheru. Získá se 116 g (91 %; zahrnuje produkt získaný zpracováním matečného louhu) 11-vinyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-olu, t.t. 129 až 132 °C. Analyticky čistý vzorek se získá rekrystalizací se směsí benzenu a hexanu, t.t. 130 až 132 °C.

K míchané suspensi 31,8 g předešlého vinylkarbinolu v 370 ml kyseliny octové se při 15 °C během 30 min přikape 240 ml 15% roztoku bromovodíku v kyselině octové. Za mírného chlazení se směs nechá 30 min. odpaří se za sníženého tlaku a zbytek kyseliny octové se odstraní přidávkem 100 ml xylenu a jeho odpařením ve vakuu, což se opakuje ještě jednou. Zbytek se potom krystalizuje ze směsi 30 ml benzenu a 70 ml hexanu. Získá se 37,2 g (94 %) 11-(2-brometyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu (do výtěžku je zahrnut druhý produkt, který se získá zpracováním matečného louhu), t.t. 109 až 111 °C. Analytický vzorek, t.t. 112 až 113 °C.

K míchanému roztoku 38,2 g předešlé bromethyliden-sloučeniny ve směsi 110 ml tetrahydrofuranu a 80 ml etanolu se přikape roztok 11,8 g kyanidu draselného ve 20 ml vody. Teplota směsi vystoupí samovolně na 40 °C a směs se míchá ještě 1,5 h při teplotě místnosti. Odpaří se za sníženého tlaku, zbytek se zředí 200 ml vody a směs se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří. Surový produkt se rozpustí ve 150 ml benzenu, roztok se zfiltruje přes vrstvu 30 g silikagelu, která se pak promyje 100 ml benzenem. Filtrát se odpaří a zbytek se krystalizuje ze směsi 25 ml benzenu a 40 ml hexanu. Získá se 25,4 g (80 %) žádaného 3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionitrilu, t.t. 118 až 120 °C. Analytický vzorek, t.t. 120 až 121 °C (benzen-hexan). IČ spektrum látky naznačuje, že jde převážně o (E)-isomer.

P ř í k l a d 2

Kyselina 3-(2-metyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionová (I; S, CH_3 , OH)

Podobně jako je to popsáno v příkladu 1 se provede hydrolysa 30,0 g 3-(2-metyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionitrilu pomocí 31 g hydroxidu draselného ve směsi 100 ml etanolu a 35 ml vody. Směs se vaří 6 h pod zpětným chladičem. Zpracováním se získá 19,5 g (61 %) směsi (E)- a (Z)-isomeru, t.t. 167 až 175 °C. Opakovanou krystalizací z toluenu se získá homogenní převažující komponenta, které je na základě analogie přisuzována (E)-konfigurace, t.t. 176 až 179 °C.

Výchozí 3-(2-metyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionitril se připraví ze známého 2-metyldibenzo/b,e/thiepin-11(6H)-onu podobnými stupni, jak je to popsáno pro nižší homolog v 1. příkladu.

Grignardovo činidlo se připraví reakcí 26,5 g hořčíku se 115 g vinylbromidu v 230 ml tetrahydrofuranu a podrobí se reakci s roztokem 133 g 2-metyldibenzo/b,e/thiepin-11(6H)-onu ve 400 ml tetrahydrofuranu. Získá se 73,3 g (50 %) 2-metyl-11-vinyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-olu, t.t. 144 až 146 °C (etanol). Tato látka (30,0 g) v 330 ml kyseliny octové se podrobí působení 220 15% bromovodíku v kyselině octové a získá se 27,5 g (74 %) 11-(2-brometyliden)-2-metyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu, t.t. 134 až 136 °C (toluenhexan).

K míchanému roztoku 27,5 g předešlé brometyliden-sloučeniny v 700 ml dimethylformamidu se při 0 až 5 °C přidá po malých dávkách 14,0 g kyanidu draselného. Směs se míchá 4 h za chlazení (0 až 5 °C) a potom 14 h při teplotě místnosti. Zředí se 500 ml vody a extrahuje se toluenem. Extrakt se vysuší a odpaří, zbytek krystalisací z toluenu poskytne 18,0 g (79 %) potřebného 3-(2-metyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionitrilu, t.t. 132 až 135 °C. Analytický vzorek, t.t. 137 až 140 °C (toluen-hexan).

P ř í k l a d 3

Kyselina 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/cyklohepten-5-yliden)propionová (I; CH₂, H, OH)

Směs 14,0 g 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/cyklohepten-5-yliden)propionitrilu, 50 ml etanolu, 14,5 g hydroxidu draselného a 17 ml vody se vaří 3 h pod zpětným chladičem a zpracuje podobně jako v předešlých příkladech. Získá se 10,2 g (66 %) žádané kyseliny tající při 123 až 127 °C. Analytický vzorek, t.t. 131 až 133 °C (toluen).

Výchozí nitril se připraví ze známého 5-(2-brometyliden)-10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/-cykloheptenu (citováno) takto:

K roztoku 33 g 5-(2-brometyliden)-10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/cykloheptenu v 700 ml dimethylformamidu se za míchání při 5 až 10 °C během 30 min přidá v malých dávkách 21,5 g kyanidu draselného. Směs se míchá 2 h při 5 až 10 °C, ponechá se 24 h při teplotě místnosti v klidu a nakonec se zahřeje na 60 °C. Po ochlazení se směs zředí 750 ml vody a extrahuje se toluenem. Zpracováním extraktu a krystalisací surového produktu z toluenu se získá 20,5 g (76 %) žádaného 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/cyklohepten-5-yliden)propionitrilu, t.t. 139 až 140 °C. Analytický vzorek, t.t. 144 až 147 °C (toluen).

P ř í k l a d 4

S-Oxid kyseliny 3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionové (I; SO, H, OH)

Kyselina (E)-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionová (14 g) se rozpustí ve 150 ml kyseliny octové při 60 °C, roztok se ochladí na 20 °C a přidá se 5,7 g 30% peroxidu vodíku. Po 60 min stání při teplotě místnosti produkt vykřystalisuje. Ponechá se stát přes noc, produkt se odsaje, promyje se 100 ml etanolu a 400 ml hexanu a vysuší ve vakuu. Získá se 13 g (88 %) žádaného sulfoxidu, t.t. 228 až 229 °C. Analytický vzorek, t.t. 228 až 230 °C (vodný etanol). Kromě analýsy a spekter potvrzuje identitu též průběh polarografické redukce.

P ř í k l a d

S-Oxid kyseliny 3-(2-metyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionové (I; SO, CH₃, OH)

Podobná oxidace 11 g kyseliny 3-(2-metyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)-propionové pomocí 3,0 ml 30% peroxidu vodíku ve 150 ml kyseliny octové poskytne 10,5 g (90 %) žádaného sulfoxidu, t.t. 211 až 214 °C (vodný etanol)

P ř í k l a d 6

S,S-Dioxid kyseliny 3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionové (I; SO₂, H, OH)

Kyselina (E)-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionová (7,0 g) se rozpustí v 65 ml kyseliny octové při 60 °C, roztok se ochladí na 20 °C a přidá se 8,0 g 30% peroxidu vodíku. Směs se za míchání vaří 3 h pod zpětným chladičem a potom se odpaří ve vakuu. Zbytek krystaluje po tritraci s 50 ml benzenu; 7,0 g (89 %), t.t. 197 až 199 °C (etanol-benzen). IČ spektrum potvrzuje i pro tento produkt (E)-konfiguraci.

P ř í k l a d 7

S,S-Dioxid kyseliny 3-(2-metyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionové (I; SO₂, CH₃, OH)

Jako v předešlém příkladu se oxiduje 10 g kyseliny 3-(2-metyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/-thiepin-11-yliden)propionové ve 250 ml kyseliny octové pomocí 5,0 ml 30% peroxidu vodíku. Surový produkt krystaluje z etanolu jako hemihydrát, t.t. 195 až 198 °C.

P ř í k l a d 8

3-(6,11-Dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionamid (I; S, H, NH₂)

K míchané suspensi 28,5 g kyseliny (E)-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)-propionové ve 100 ml benzenu se během 10 minut přikape roztok 15 g thionylchloridu ve 20 ml benzenu. Směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve vroucí směsi 10 ml benzenu a 30 ml hexanu. Ochlazením vykristalisuje 29 g (97 %) 3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionylchloridu, t.t. 72 až 76 °C.

Roztok 7,5 g tohoto chloridu ve 30 ml chloroformu se zvolna přidá k míchanému roztoku 6,0 g amoniaku ve 20 ml chloroformu, který se udržuje vnějším chlazením při teplotě pod 10 °C. Směs se při této teplotě udržuje ještě 1 h a potom 3 h při teplotě místnosti. Potom se promyje vodou, vysuší a odpaří. Zbytek se krystaluje z etanolu; 4,5 g (64 %) žádaného amidu, t.t. 181 až 184 °C.

P ř í k l a d 9

N,N-Dimetyl-3-(6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionamid (I; S, H, N(CH₃)₂)

Roztok 2,9 g chloridu kyseliny, popsáno v předešlém příkladu, v 10 ml benzenu se přikape během 10 min k míchanému a chlazenému (0 až 5 °C) roztoku 5,5 g dimethylaminu ve 20 ml benzenu. Směs se míchá 10 minut vaří se 10 minut pod zpětným chladičem, promyje se 50 ml vody, potom 25 ml 2% kyseliny chlorovodíkové, 25 ml 2% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a znovu vodou, vysuší se a odpaří. Olejovitý zbytek (3,2 g) se chromatografuje na sloupci 25 g silikagelu. Benzenem se eluuje malá frakce málo polárních znečištěnin a chloroformem se potom vymyje 3,0 g (100 %) homogenního olejovitého dimethylamidu, který odolává pokusům o krystalisaci, avšak je použitelný ke všem uvedeným účelům.

P ř í k l a d 10

3-(2-Metyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionamid (I; S, CH₃, NH₂)

Podobně, jak je to popsáno v příkladu 8, se provede reakce 6,5 g kyseliny 3-(2-metyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionové s 3,6 g thionylchloridu v 35 ml benzenu a získá se 6,45 g (94 %) 3-(2-metyl-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yliden)propionylchloridu, který taje při 108 až 110 °C (toluen-hexan).

Celé kvantum tohoto chloridu (6,45 g) se podobně jako v příkladu 8 podrobí působení 6,5 g amoniaku v 55 ml chloroformu. Získá se 3,5 g (57 %) žádaného amidu, t.t. 210 až 211 °C (metanol).

P ř í k l a d 11

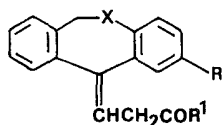
3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo/a,d/cyklohepten-5-yliden)propionamid (I; CH₂, H, NH₂)

K míchané suspenzi 6,0 g kyseliny 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/cyklohepten-5-yliden)-propionové v 30 ml benzenu se při 50 °C přikape roztok 3,75 g thionylchloridu v 7 ml benzenu během 20 min. Směs se vaří 5 h a zpracuje podobně jako v příkladu 8. Krystalisací surového produktu ze směsi 5 ml benzenu a 10 ml hexanu se získá 5,3 g (83 %) 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/cyklohepten-5-yliden)propionylchloridu, t.t. 69 až 73 °C. Analytický vzorek, t.t. 74 až 76 °C (benzen-hexan).

Celé kvantum tohoto chloridu (5,3 g) se podrobí působení 4,5 g amoniaku ve 40 ml chloroformu podobně jako v předešlých příkladech. Získá se 2,3 g (47 %) žádaného amidu, který krystalisuje z etanolu a taje při 148 až 150 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Tricyklické nenasycené kyseliny a jejich amidy obecného vzorce I



(I),

ve kterém X značí skupinu CH₂, atom síry, skupinu SO nebo SO₂, R značí atom vodíku nebo metylovou skupinu a R¹ značí skupinu OH, NH₂, nebo N(CH₃)₂.