



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

214 574 B

(21) A bejelentés ügyszám: 7249/90

(22) A bejelentés napja: 1990. 11. 22.

(30) Elsőbbségi adatok:

89/15407 1989. 11. 23. FR

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 209/44

(40) A közzététel napja: 1991. 06. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1998. 04. 28.

(72) Feltalálók:

Dubroeuq, Marie-Christine, Enghien les Bains
(FR)

Moutonnoier, Claude, Le Plessis Robinson (FR)

Peyronel, Jean-Francois, Palaiseau (FR)

Tabart, Michel, Párizs (FR)

Truchon, Alain, Lyon (FR)

(73) Szabadalmas:

Rhone-Poulenc Santé, Antony (FR)

(74) Képvisező:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

Eljárás izoindolonszármazékok előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű, új izoindolonszármazékok és sóik előállítására; a képletben

R jelentése hidrogénatom vagy a kettő együtt szén-szén kötést képez;

R' jelentése hidrogénatom vagy allilcsoport és (Ia) általános képletű csoport közül kiválasztott, könnyen eltávolítható csoport, amelyben

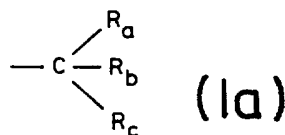
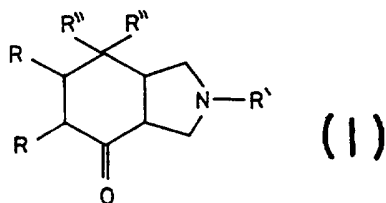
R_a és R_b jelentése hidrogénatom vagy adott esetben halogénatommal, alkil-, alkoxi- vagy nitro-csoporttal szubsztituált fenilcsoport és

R_c jelentése azonos R_a és R_b jelentésével vagy alkil vagy alkoxi-alkilcsoport, és

R_a, R_b és R_c legalább egyike adott esetben szubsztituált fenilcsoportot jelent, és az említett alkil- és alkoxicsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak és 1–4 szénatomosak;

R'' jelentése azonos fenilcsoport, amely adott esetben orto- vagy meta-helyzetben egy halogénatommal vagy egy metilcsoporttal szubsztituált.

A vegyületek intermedierek gyógyszeriatilag értékes P-faktor antagonisták szintéziséhez.



A találmány tárgya eljárás I általános képletű, új izoindolonszármazékok és sóik előállítására; a képletben R jelentése hidrogénatom vagy a kettő együtt szén-szén kötést képez;

R' jelentése hidrogénatom vagy allilcsoport és (Ia általános képletű csoport közül kiválasztott, könnyen eltávolítható csoport, amelyben

R_a és R_b jelentése hidrogénatom vagy adott esetben halogénatommal, alkil-, alkoxi- vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport és

R_c jelentése azonos R_a és R_b jelentésével vagy alkil- vagy alkoxi-alkilcsoport, és

R_a, R_b és R_c legalább egyike adott esetben szubsztituált fenilcsoportot jelent, és

az említett alkil- és alkoxicsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak és 1–4 szénatomosak;

R'' jelentése azonos fenilcsoport, amely adott esetben orto- vagy meta-helyzetben egy halogénatommal vagy egy metilcsoporttal szubsztituált.

Az US-A 4 042 707 számú szabadalmi leírás az (A általános képletű izoindolonszármazékokat ismerteti, amelyek gyógyszerészetileg hatásos vegyületek.

A találmány szerint előállított izoindolonszármazékok a P-faktor antagonistáinak előállításában intermediereként értékes vegyületek (T/56.064 számon közzétett magyar szabadalmi bejelentés).

Ha R'' halogénatommal szubsztituált fenilcsoport, a halogénatom előnyösen fluor- vagy klóratom.

Az I általános képletű vegyületek sztereoizomerek alakjában is létezhetnek, vagyis a izoindolonszármazékok cisz-formája (3aR, 7aR) tiszta alakban vagy a cisz-forma (3aRS, 7aRS) keverékeinek alakjában állíthatók elő. Ezek előállítása is a találmány körébe tartozik.

A találmány szerinti eljárással Az I általános képletű izoindolonszármazékokat cikloaddíciós reakcióval állíthatjuk elő, mégpedig úgy, hogy egy II általános képletű szililezett származékot, ahol R' jelentése a fentiek szerint meghatározott könnyen eltávolítható csoport, (R')₃ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoportok vagy alkilcsoport(ok) és fenilcsoport(ok), és R'' jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-csoport, cianocsoport vagy fenil-tio-csoport reagáltatunk egy III általános képletű ciklohexenonnal, ahol R és R'' jelentése a fentiek szerinti, ezt követően az R' könnyen eltávolítható csoportot eltávolítjuk, amennyiben olyan I általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, ahol R' jelentése hidrogénatom.

Cikloaddíciós reakciót katalitikus mennyiségű sav jelenlétében végezzük, szerves oldószerben, mint klórozott oldószerben (diklór-metánban, diklór-etánban) aromás szénhidrogénben, nitrilben (acetonitrilben) vagy éterben 0 °C és a reakcióelegy forráspontjának hőmérséklete között.

Előnyösen az alábbi savak közül választunk: trifluor-ecetsav, ecetsav, metánszulfonsav, vagy az alábbiakban a szililezett II általános képletű származékok előállításánál említett savak közül.

Az R' könnyen eltávolítható csoport eltávolítását, amennyiben olyan izoindolonszármazékot kívánunk előállítani, ahol R' jelentése hidrogénatom, bármely is-

mert módszerrel elvégezhetjük, amely a molekula többi részét nem változtatja meg.

Amennyiben R jelentése hidrogénatom és R' jelentése allilcsoporttól eltér, az R' csoportot katalitikus hidrogénezéssel távolíthatjuk el, palládium jelenlétében. A reakciót általában savas közegben végezzük oldószerben, mint alkoholban (metanolban, etanolban), vízben vagy közvetlenül ecetsavban vagy hangyasavban, 20 és 60 °C közötti hőmérsékleten.

Amennyiben R' jelentése benzhidrilcsoport vagy tritilcsoport, az eltávolítását savas közegben való kezeléssel végezzük 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, alkoholban, éterben, vízben vagy közvetlenül ecetsavban, hangyasavban vagy trifluor-ecetsavban. Az R' csoport eltávolítását vinil-klór-formiáttal, 1-klór-etil-klór-formiáttal vagy fenil-klór-formiáttal végezhetjük, és intermediereként egy IV általános képletű vegyületet kapunk, ahol R és R'' jelentése a fentiek szerinti, és R_d jelentése vinilcsoport, 1-klór-etilcsoport vagy fenilcsoport, és az R_d csoportot savas kezeléssel távolítjuk el.

A klór-formiáttal a reagáltatást szerves oldószerben, mint klórozott oldószerben (diklór-metánban, diklór-etánban, kloroformban), éterben (tetrahidrofuránban, dioxánban) vagy egy ketonban (mint acetonban) vagy ezen oldószerek elegyében, 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük. Az R_d csoport eltávolítását savas közegben végzett kezeléssel, mint trifluor-ecetsavval, hangyasavval, metánszulfonsavval, para-toluolszulfonsavval, hidrogén-kloriddal vagy hidrogén-bromiddal végezzük oldószerben, mint alkoholban, éterben, észterben, nitrilben vagy ezen oldószerek elegyében vagy vízben, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

Az R' csoport fent említett eltávolítási művelete során az I általános képletű izoindolonszármazékot az alkalmazott sav sója alakjában kapjuk. A terméket sójából a szokásos módszerrel tesszük szabadá.

A II általános képletű szililezett származékot az alábbi módszerek szerint állíthatjuk elő:

– Terao, Y. és munkatársai, Chem. Pharm. Bull., [33, 2762 (1985)];

– Hosomi, A. és munkatársai, Chem. Lett., [1117 (1984)];

– Padwa, A. és munkatársai, Chem. Ber., [119, 813 (1986)] vagy

– Tetrahedron, [41, 3529 (1985)].

A III általános képletű ciklohexenon-származékot a példákban ismertett módszerek szerint állíthatjuk elő.

A találmány szerinti eljárással az I általános képletű izoindolonszármazékot úgy is előállíthatjuk, hogy egy V általános képletű oxazolidinont, ahol R' jelentése a fentiek szerint meghatározott könnyen eltávolítható csoport, reagáltatunk egy III általános képletű ciklohexenonnal, ezt követően a könnyen eltávolítható R' csoportot elimináljuk, amennyiben olyan I általános képletű izoindolonszármazékot kívánunk előállítani, ahol R' jelentése hidrogénatom.

A reakciót úgy végezzük el, hogy a reakcióelegyet hevítjük 80 °C és az elegy forráspontja közötti hőmér-

sékleten oldószerben, mint aromás szénhidrogénben, (toluolban vagy xilolban), éterben [dioxánban vagy diglimben (2-metoxi-etil-éter)] vagy halogénezett oldószerben (triklór-etánban, klór-benzolban).

Az R' csoport adott esetben elvégzendő eliminálását a fentiekben ismertetett módon végezzük.

Az V általános képletű oxazolidinont előállíthatjuk a Joucla, M. és munkatársai által a Bull. Soc. Chim. Fr.-ben [579 (1988)] ismertetett módszer szerint vagy ennek analógiájára.

A találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű izoindolonszármazékok, ahol R jelentése hidrogénatom és R' jelentése a fentiek szerinti, tritilcsoport kivételével, Mannich-reakcióval állíthatjuk elő egy VI általános képletű vegyületből kiindulva, ahol R' és R'' jelentése itt megadott.

A reakciót savas közegben végezzük formaldehid jelenlétében 20 °C hőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, oldószerben, mint alkoholban [metanolban, etanolban, izopropanolban, poli(etilén-glikol)-ban], éterben, (dioxánban, tetrahydrofuranban, diglimben).

Előnyösen ásványi vagy szerves sav jelenlétében dolgozunk, mint kénsav, hidrogén-klorid, metánszulfonsav vagy para-toluolszulfonsav.

Amennyiben R' jelentése hidrogénatomtól eltérő, a VI általános képletű aminált származékot egy olyan származékból kiindulva állíthatjuk elő, ahol R' jelentése hidrogénatom, bármely ismert módszerrel, amelynek segítségével az amino-védőcsoport bevitelle nem változtatja meg a molekula többi részét.

Általában az alábbi irodalmi helyeken ismertetett módszerek szerint dolgozunk: Green, T. W.: Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, A.: Interscience Publication (1981) vagy McOmie: Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

Amennyiben R' jelentése benzilcsoport vagy helyettesített benzilcsoport, előnyös egy VII általános képletű amidot előállítani, ahol R_c jelentése fenilcsoport vagy helyettesített fenilcsoport, úgy, hogy egy megfelelő sav-kloridot reagáltatunk egy VI általános képletű aminnal, ahol R' jelentése hidrogénatom, ezt követően a kapott amidot reagáltatjuk lítium-alumínium-hidriddel vízmentes közegben.

Az amid előállítását nitrogéntartalmú bázis, mint trietil-amin jelenlétében végezzük, vízmentes szerves oldószerben (mint diklór-metánban) -20 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten.

A redukálást szerves oldószerben, mint éterben (tetrahydrofuranban) 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük.

A VI általános képletű amint, ahol R' jelentése hidrogénatom, úgy állíthatjuk elő, hogy egy III általános képletű ciklohexenonból indulunk ki, és amelyet a példák ismertetnek.

A találmány szerinti eljárással Az I általános képletű izoindolonszármazékot, ahol R és R' jelentése hidrogénatom, úgy is előállíthatjuk, hogy egy VIII általános képletű 2-formil-3-nitro-metil-ciklohexanont katalitikusan hidrogénezünk, ahol R'' jelentése a fentiek szerinti.

A reakciót savas közegben végezzük palládium jelenlétében.

Előnyös nyomás alatt dolgozni ecetsavban, 20 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten.

5 A VIII általános képletű 2-formil-3-nitro-metil-ciklohexanont 4,4-difenil-ciklohexenonból kiindulva állíthatjuk elő, amely eljárást a példákban ismertetjük.

10 Az I általános képletű vegyület (3aR, 7aR) formáját kívánjuk előállítani, akkor ezt bármely ismert módszerrel elvégezhetjük, amely a molekulával összeegyeztethető. A példák szerint az I általános képletű izoindolonszármazékok izomerjének az elkülönítését, ahol R' jelentése hidrogénatom, úgy végezhetjük el, hogy optikailag aktív savval a sóját állítjuk elő (mint L(+)) – vagy 15 D(-)-mandulasavval vagy dibenzoil-borkósavval, ezt követően az izomereket kristályosítással választjuk szét. A keresett izomert sójából bázisos kezeléssel tesszük szabaddá.

20 Az új I általános képletű vegyületek és sóik köztitermékként használhatók izoindolonszármazékok előállítása során, amelyek P-faktor hatását antagonizálják és IX általános képletűek, ahol

R jelentése azonos és hidrogénatom vagy együtt kötésképeznek,

25 R'' jelentése a fentiek szerinti,

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy =N-R₃ általános képletű csoport, ahol R₃ jelentése hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több karboxilcsoporttal, dialkil-amino-csoporttal, acil-amino-csoporttal, karbamoil-csoporttal, alkil-karbamoil-csoporttal, dialkil-karbamoil-csoporttal, alkil-oxi-karbonil-csoporttal (ezen csoportok alkilrészei még adott esetben dialkil-amino-csoporttal vagy fenilcsoporttal lehetnek helyettesítve), fenilcsoporttal vagy helyettesített fenilcsoporttal (halogén-atommal, alkilcsoporttal, alkil-oxi-csoporttal vagy dialkil-amino-csoporttal) naftil-csoporttal, tienilcsoporttal, furilcsoporttal, piridil-csoporttal vagy imidazolilcsoporttal szubsztituált vagy dialkil-amino-csoport,

30 R₁ jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal, vagy hidroxilcsoporttal, alkilcsoporttal, mely utóbbi még szubsztituálva lehet (halogénatommal, aminocsoporttal, alkil-amino-csoporttal vagy dialkil-amino-csoporttal), alkil-oxi-csoporttal vagy alkil-tio-csoporttal, amely szintén szubsztituálva lehet (hidroxilcsoporttal, dialkil-amino-csoporttal, amelynek az alkilrésze a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 5-6 tagú heterociklusos gyűrűt képez, amely még egy heteroatomot tartalmazhat, mint oxigénatomot, kénatomot vagy nitrogénatomot, amely adott esetben alkil-csoporttal szubsztituált), vagy aminocsoporttal, alkil-amino-csoporttal, dialkil-amino-csoporttal szubsztituált, amelynek az alkilrésze a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, a fentiek szerint meghatározott heterociklusos gyűrűt képez, vagy ciklohexadienilcsoport, naftilcsoport vagy 5-9 tagú telített vagy telítetlen mono- vagy policiklusos heterociklusos csoport és egy vagy több hetero-

50 55 60

atomot tartalmaz, mint oxigénatomot, nitrogénatomot vagy kénatomot és

R_2 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, hidroxil-csoport, alkilcsoport, amino-alkil-csoport, alkil-amino-alkil-csoport, dialkil-amino-alkil-csoport, alkil-oxi-csoport, alkil-tio-csoport, alkil-oxi-csoport, karboxi csoport, alkil-oxi-karbonil-csoport, dialkil-amino-alkil-oxi-karbonil-csoport, benzil-oxi-karbonil-csoport, aminocsoport, acil-amino-csoport vagy alkil-oxi-karbonil-amino-csoport.

A IX általános képletű vegyületben az alkil-csoportok és az acilcsoportok egyes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos csoportok; amennyiben

R_1 vagy R_3 halogénatomot tartalmaz, ez utóbbi lehet klóratom, brómatom, fluoratom vagy jódatom; ha R_1 jelentése mono- vagy policiklusos, telített vagy telítetlen heterociklusos csoport, a következő csoportok lehetnek: tienilcsoport, furilcsoport, piridilcsoport, ditiinil-csoport, indolilcsoport, izoindolilcsoport, tiazolil-csoport, izotiazolilcsoport, oxazolilcsoport, imidazolil-csoport, pirrolilcsoport, triazolilcsoport, tiadiazolil-csoport, kinolil-csoport, izokinolilcsoport vagy naftiridinil-csoport.

IX általános képletű izoindolonszármazékot úgy állíthatjuk elő, hogy egy X általános képletű savat vagy ennek reakcióképes származékát, ahol R_1 és R_2 jelentése a fentiek szerinti, reagáltatunk egy I általános képletű izoindolonszármazékkal, ahol R' jelentése hidrogénatom és R'' jelentése a fentiek szerinti, ezt követően egy kapott amidot tioamiddá vagy amidinná alakítunk, ahol X jelentése $=N-R_3$ általános képletű csoport, R_3 jelentése a fentiek szerinti.

Természetesen ha R_1 és/vagy R_2 szubsztituens aminocsoporttal alkil-amino-csoporttal vagy karboxil-csoporttal helyettesített, előnyös előzetesen védőcsoporttal ellátni. A védőcsoport bármely olyan csoport lehet, amelynek bevitelére és eltávolítása nem változtatja meg a molekula többi részét.

Az alábbi irodalmi helyeken ismertetett módszerek szerint dolgozunk: Green, T. W.: Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, A.: Interscience Publication (1981), vagy McOmie: Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

A példák alapján az aminocsoport és az alkil-amino-csoportokat védő csoportok a következők: metoxi-karbonil-csoport, etoxi-karbonil-csoport, terc-butoxi-karbonil-csoport, allil-oxi-karbonil-csoport, vinil-oxi-karbonil-csoport, triklór-etoxi-karbonil-csoport, triklór-acetil-csoport, trifluor-acetil-csoport, klór-acetil-csoport, tritilcsoport, benzhidrilcsoport, benzilcsoport, allilcsoport, formilcsoport, acetilcsoport, benzil-oxi-karbonil-csoport vagy ezen csoportok szubsztituált származékai.

Az acilcsoportokat a következő védőcsoportokkal láthatjuk el: metilcsoport, etilcsoport, terc-butyl-csoport, benzilcsoport, szubsztituált benzilcsoport vagy benzhidrilcsoport.

Amennyiben R_2 jelentése hidroxil-csoport, előnyös ezt a csoportot védőcsoporttal ellátni. A védőcsoport lehet acetoxics csoport, trialkil-szilil-csoport, benzilcsoport vagy karbonát alakjában.

A kondenzálást a II általános képletű vegyület sav alakjában végezzük (az adott esetben jelen lévő aminocsoport, alkil-amino-csoport, karboxilcsoport és/vagy hidroxilcsoport szubsztituenseket előnyös előzetesen védőcsoporttal ellátni) általában kondenzálószer jelenlétében, mint karbodiimid (mint d ciklohexil-karbodiimid), N,N'-karbonil-diimidazol vagy 2-etoxi-1-etoxi-karbonil-1,2-dihidro-kinolin jelenlétében dolgozni szerves oldószerben, mint klórozott oldószerben (diklór-metánban, diklór-etánban, kloroformban) éterben, (tetrahydrofuránban, dioxánban) észterben, (mint etil-acetátban), amidban (dimetil-acetamidban, dimetil-formamidban), nitrilben (acetonitrilben) ketonban (mint acetonban), vagy aromás szénhidrogénben, mint toluolban $-20\text{ }^\circ\text{C}$ és $40\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten, ezt követően adott esetben egy kapott terméket tioamiddá vagy amidinná alakítunk és kívánt esetben a védőcsoportokat eltávolítjuk.

Ha a II általános képletű vegyület kondenzációját ennek reakcióképes származéka alakjában végezzük, előnyös a sav-klorid, savanhidrid vagy vegyes anhidrid, vagy reakcióképes észter (amelynek észtermaradék szukcinimidocsoport, benzotiazol-1-il-csoport, 4-nitro-fenil-csoport, 2,4-dinitro-fenil-csoport, pentaklór-fenil-csoport és ftálimidocsoport) alkalmazása.

A reakciót általában $-40\text{ }^\circ\text{C}$ és $+40\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük klórozott oldószerben, éterben, amidban, ketonban vagy ezen oldószerek elegyében, savakceptor, mint nitrogéntartalmú szerves bázis, epoxid vagy karbodiimid jelenlétében, vagy vizes szerves közegben, alkálifém kondenzálószer jelenlétében, és kívánt esetben egy kapott amidot a fentiek szerint meghatározott tioamiddá és/vagy amidinná alakítunk át.

Az I általános képletű új izoindolonszármazékokat kívánt esetben fizikai módszerekkel, mint kristályosítással vagy kromatográfiás eljárással tisztíthatjuk. A találmány szerinti eljárással előállított új vegyületeket savakkal addíciós sóvá alakítjuk. példaként megemlítjük az ásványi savakkal képzett sókat (hidroklorid, hidrobromid, szulfát, nitrát, foszfát, tetrafluor-borát, fluor-szulfonát) vagy szerves savakkal képzett sókat (szukcinát, fumarát, tartarát, acetát, propionát, maleát, citrát, metánszulfonát, para-toluolszulfonát, trifluor-metilszulfonát, metil-szulfát, etil-szulfát, etanol-szulfonát, és ezen vegyületek szubsztituált származékai).

Különösen értékesek azok az I általános képletű vegyületek, ahol R jelentése hidrogénatom vagy együtt kötést képeznek, R' jelentése hidrogénatom vagy benzilcsoport és R'' jelentése fenilcsoport, amely adott esetben orto- vagy meta-helyzetben fluoratommal vagy klóratommal vagy metilcsoporttal szubsztituált.

Különösen értékesek az alábbi vegyületek: (3aR,7aR)- vagy (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-perhidro-izoindol-4-on, valamint savakkal képzett addíciós sói; (3aR,7aR)- vagy (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-fluor-fenil)-perhidroizoindol-4-on, valamint savval képzett addíciós sói;

(3aR,7aR)- vagy (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(2-fluor-fenil)-perhidroizoindol-4-on, valamint savakkal képzett addíciós sói;

(3aR,7aR)- vagy (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-klór-fenil)-perhidroizoindol-4-on, valamint savakkal képzett addíciós sói;

(3aR,7aR)- vagy (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-tolil)-perhidroizoindol-4-on, valamint savakkal képzett addíciós sói.

A következő példák a találmány szerinti eljárás bemutatására szolgálnak korlátozó jelleg nélkül.

A példákban, hacsak más említés nem történik, a ¹H-NMR spektrumot 250 MHz-nél vizsgáltuk dimetil-szulfoxidban; a kémiai eltolódást ppm-ben fejezzük ki.

1. példa

155 g 4,4-difenil-2-ciklohexén-1-on és 202 ml N-(butoxi-metil)-N-(trimetil-szilil-metil)-benzil-amin 1000 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához 5 csepp trifluor-ecetsavat adunk és a reakcióelegyet 45 percen keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával. 50 ml N-(butoxi-metil)-N-(trimetil-szilil-metil)-benzil-amint és 3 csepp trifluor-ecetsavat adunk hozzá, 45 percen keresztül keverjük visszafolyató alkalmazásával.

Ismét 25 ml N-(butoxi-metil)-N-(trimetil-szilil-metil)-benzil-amint és 3 csepp trifluor-ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 45 percen keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával keverés közben, majd 50 g kálium-karbonáttal kezeljük, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 200 ml diizopropil-éterben oldjuk, és az oldatot 0 °C-on lehűtve tartjuk 1 órán keresztül. A keletkezett kristályokat leszívátjuk, kétszer 15-15 ml diizopropil-éterrel mossuk, majd szárítjuk, és így 193 g (3aRS,7aRS)-2-benzil-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-ont kapunk fehér kristályként, amely 132 °C-on olvad.

A N-(butoxi-metil)-N-(trimetil-szilil-metil)-benzil-amint Terao, Y. és munkatársai által a Chem. Pharm. Bull.-ben [33, 2762 (1985)] ismertett módszer szerint állítjuk elő.

2. példa

15 g 10%-os szénre felvitt palládiumhoz 150 g (3aRS,7aRS)-2-benzil-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-ont, 1500 ml metanolt és 450 ml 1n hidrogén-klorid-oldatot adunk. A reakcióelegyet hidrogénezzük keverés közben szobahőmérsékleten, légköri nyomáson. 5 óra alatt a vegyület az elméleti térfogatú hidrogént felvette; a reakcióelegyet szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), szárazra betöményítjük; a maradékot 200 ml etanolban kikristályosítjuk; a kapott kristályokat leszívátjuk, 50 ml etanolal mossuk és szárítjuk. Így 110 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-on-hidrokloridot kapunk, amely 270 °C-on olvad bomlás közben.

¹H-NMR spektrum: 2,03 (Mt, 1H, a H 1H-je 5-ös vagy 6-os helyzetben); 2,3 (Mt, 1H, a H 1H-je 5-ös vagy 6-os helyzetben); 2,48 (DD, átfedésben, a -CH₂- 1H-je 1-es helyzetben); 2,69 (DD, 1H, a -CH₂- 1H-je 1-es helyzetben); 2,8 (Mt, 2H, a -CH₂- 6-os vagy 5-ös helyzetben); 3,34 (DD, átfedésben, a -CH₂- 1H-je 3-as helyzetben); 3,5 (Mt, 1H, -CH- 3-as helyzetben);

3,82 (DD, 1H, a -CH₂- 1H-je 3-as helyzetben); 3,95 (Mt, 1H, -CH- 7a-helyzetben); 7,15-7,65 (Mt, 10H, aromás); 9,43 (Mf, 2H, -NH₂-Cl).

IR-spektrum (KBr) jellemző sávok: cm⁻¹

5 3600-3300, 3100-3000, 3000-2850, 3100-2400, 1715, 1595, 1580, 1495, 1445, 1470, 775, 750, 705.

3. példa

193 g (3aRS,7aRS)-2-benzil-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-ont 1225 ml 1,2-diklór-etánnal készített és +5 °C-ra lehűtött oldatához cseppenként 10 perc alatt 56 ml vinil-klór-formiátot adunk. 30 percen keresztül keverjük 10 °C és 20 °C közötti hőmérsékleten, majd a reakcióelegyet 90 percen keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával, ezt követően csökkentett nyomáson (először 2,7 kPa, majd 1 kPa) szárazra betöményítjük. A kristályos masszát 200 ml hideg diizopropil-éterrel eldörzsöljük. A kapott kristályokat leszívátjuk, kétszer 100-100 ml diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 177 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-2-vinil-oxi-karbonil-perhidroizoindol-4-ont kapunk, op.: 178 °C.

177 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-2-vinil-oxi-karbonil-perhidroizoindol-4-ont 1000 ml vízmentes dioxános 5,7n hidrogén-klorid-oldattal kezelünk 30 percen keresztül 20 °C hőmérsékleten. A kapott oldatot csökkentett nyomáson (2,7 kPa), szárazra betöményítjük és a maradékot 500 ml etanolal felvesszük. A reakcióelegyet 60 °C-on keverjük 30 percen keresztül, majd +5 °C-ra lehűtjük. A kapott kristályokat leszívátjuk, 50 ml etanolal mossuk és szárítjuk. Így 130 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-on-hidrokloridot kapunk, amely 270 °C-on olvad bomlás közben.

4. példa

35 3,4 g 2-benzil-7,7-difenil-2,3,3a,4,7,7a(1H)-hexahidroizoindol-4-on és 0,92 ml vinil-klór-formiát 80 ml 1,2-diklór-etánnal készített elegyet visszafolyató alkalmazásával forraljuk 1 órán keresztül; a reakcióelegyet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 20 ml etil-éterben kikristályosítjuk. Így 2,6 g 7,7-difenil-2-vinil-oxi-karbonil-2,3,3a,4,7,7a(1H)-hexahidroizoindol-4-ont kapunk, amely 162 °C-on olvad.

2,6 g 7,7-difenil-2-vinil-oxi-karbonil-2,3,3a,4,7,7a-(1H)-hexahidroizoindol-4-ont 30 ml dioxános 3n hidrogén-klorid-oldatban keverünk szobahőmérsékleten 30 percen keresztül; a reakcióelegyet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 50 ml etanolal felvesszük és visszafolyató alkalmazásával forraljuk 30 percen keresztül; ezt követően az elegyet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) ismét szárazra betöményítjük. A maradékot 20 ml etil-éterben kikristályosítjuk; a kapott kristályokat leszívátjuk, és szárítjuk. Így 2 g 7,7-difenil-2,3,3a,4,7,7a(1H)-hexahidroizoindol-4-ont kapunk, amely 260 °C fölött olvad.

55 A (3aRS,7aRS)-2-benzil-7,7-difenil-2,3,3a,4,7,7a-(1H)-hexahidroizoindol-4-ont a következőképpen állíthatjuk elő:

60 7,7 g 4,4-difenil-ciklohexa-2,5-dién-1-on és 11 ml N-(butoxi-metil)-N-(trimetil-szilil-metil)-benzil-amin

80 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához 2 csepp trifluor-ecetsavat adunk és a reakcióelegyet 1,5 órán keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával. 5 ml N-(butoxi-metil)-N-(trimetil-szilil-metil)-benzil-amint adunk még hozzá, és 2 csepp trifluor-ecetsavat és a reakcióelegyet 1,5 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet 3 g kálium-karbonáttal kezeljük, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 15 ml diizopropil-éterben kikristályosítjuk. A kapott kristályokat leszívátjuk, kétszer 5-5 ml diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 4,4 g (3aRS,7aRS)-2-benzil-7,7-difenil-2,3,3a,4,7,7a(1H)-hexahidroizoindol-4-ont kapunk, amely 132 °C-on olvad.

A 4,4-difenil-ciklohexa-2,5-dién-1-ont Zimmermann, H. E. és Schuster, D. I. által a J. Am. Chem. Soc.-ben [84, 527, (1962)] ismertetett módszer szerint állítjuk elő.

5. példa

90,3 g 4,4-bisz(3-fluor-fenil)-ciklohexenon és 123 ml N-(butoxi-metil)-N-(trimetil-szilil-metil)-fenil-amin 1000 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához 3 ml trifluor-ecetsavat adunk. A reakcióelegyet forraljuk visszafolyató alkalmazásával, majd 2 órán keresztül keverjük és hőmérsékletét 25 °C-ra hagyjuk lehűlni. 15 percig keverjük 60 g kálium-karbonát hozzáadása után.

Szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük, a kristályos maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöljük, leszívátjuk, és 300 ml ciklohexánban átkristályosítjuk. A kristályokat leszívátjuk, kétszer 15-15 ml ciklohexánnal mossuk, és szárítjuk. Így 92 g (3aRS,7aRS)-2-benzil-7,7-bisz(3-fluor-fenil)-perhidroizoindol-4-ont kapunk fehér kristályként. Op.: 124 °C.

144,5 g bisz(3-fluor-fenil)-acetaldehid 500 ml etil-éterrel készített oldatához 50,4 ml butenont adunk, majd 0 °C-ra lehűtjük és cseppenként 13,9 g kálium-hidroxid 89 ml etanollal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük 0 °C-on, majd 16 órán keresztül 25 °C-on, 300 ml etil-acetáttal és 500 ml vízzel hígítjuk. A vizes fázist 300 ml etil-acetáttal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és 500 ml telített; nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) betöményítjük. A maradékot kétszer tisztítjuk kromatográfias eljárással, szilikagélt (granulometria 0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 8,5 cm, magassága 34 cm. Eluensként 0,5 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. Így 90,3 g 4,4-bisz(3-fluor-fenil)-ciklohexenont kapunk fehér kristályként. Op.: 95 °C.

156,7 g 1,1-bisz(3-fluor-fenil)-2-metoxi-etanol (amelyet úgy állítunk elő, hogy 3-fluor-fenil-magnézium-bromidot reagáltatunk metil-2-metoxi-acetáttal tetrahidrofuranban) 160 ml hangyasavval készített oldatát 16 órán keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával, lehűtjük, és 800 ml telített nátrium-karbonát-oldat

és 500 ml etil-acetát elegyébe öntjük. A szerves fázist kétszer 500-500 ml vízzel és 500 ml telített, nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 144,5 g bisz(3-fluor-fenil)-acetaldehidet kapunk sárga olajként.

6. példa

92,2 g (3aRS,7aRS)-2-benzil-7,7-bisz(3-fluor-fenil)-perhidroizoindol-4-on 860 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát 26,3 ml vinil-klor-formiáttal kezelünk és 3 órán keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kétszer tisztítjuk kromatográfias eljárással szilikagélt (granulometria 0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 8 cm és magassága 35 cm. Eluensként 0,5 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és metil-acetát 75:25 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott habot diizopropil-éterben kikristályosítjuk és így 50,3 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-fluor-fenil)-2-vinil-oxi-karbonil-perhidroizoindol-4-ont kapunk. Op.: 152 °C.

64,5 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-fluor-fenil)-2-vinil-oxi-karbonil-perhidroizoindol-4-ont 330 ml dioxános, 6n hidrogén-klorid-oldattal kezelünk 30 percen keresztül 25 °C hőmérsékleten. A kapott oldatot csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük, és a maradékot 500 ml etanollal felvesszük. Az oldatot 60 °C-on hevítjük 6 órán keresztül keverés közben, majd 16 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten. Ezt követően a felére betöményítjük csökkentett nyomáson (2,7 kPa) és a keletkezett kristályokat leszívátjuk, diizopropil-éterrel mossuk, majd szárítjuk. Így 48,7 g 7,7-bisz(3-fluor-fenil)-perhidroizoindol-4-ont kapunk. Op.: 264 °C.

7. példa

4,3 g 4,4-bisz(2-fluor-fenil)-ciklohexenon és 5,8 ml N-(butoxi-metil)-N-(trimetil-szilil-metil)-benzil-amin 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához 3 csepp trifluor-ecetsavat adunk. A reakcióelegyet visszafolyató alkalmazásával forraljuk 16 órán keresztül keverés közben, majd hagyjuk lehűlni 25 °C hőmérsékletre. Ekkor 2,5 ml N-(butoxi-metil)-N-(trimetil-szilil-metil)-benzil-amint és 3 csepp trifluor-ecetsavat adunk, 3 órán keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával keverés közben. A reakcióelegyet 3 g kálium-karbonáttal kezeljük és 15 percen keresztül keverjük. Szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük, a kapott maradékot kromatográfias eljárással tisztítjuk szilikagélt (granulometria 0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4 cm és magassága 32 cm. 0,5 bar nitrogénnyomáson eluensként ciklohexán és etil-acetát 85:15 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 13–22. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 2,28 g (3aRS,7aRS)-2-benzil-7,7-bisz(2-fluor-fenil)-perhidroizoindol-4-ont kapunk. Op.: 138 °C.

A 4,4-bisz(2-fluor-fenil)-ciklohexenont a következőképpen állíthatjuk elő:

30,8 g bisz(2-fluor-fenil)-acetaldehid 135 ml 1,2-dimetoxi-etánnal készített oldatához 26,9 g kálium-

karbonátot adunk, majd cseppenként, és $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtve 19,9 ml butenont. A reakcióelegyet 12 órán keresztül keverjük $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, majd 6 órán keresztül $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, 250 ml etil-acetáttal és 200 ml vízzel hígítjuk. A szerves fázist háromszor 200-200 ml vízzel, majd 200 ml telített, nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt (granulometria 0,04–0,63 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 5,5 cm, magassága 50 cm). 0,5 bar nitrogénnyomáson eluensként ciklohexán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. Így 9 g 2,2-bisz(2-fluor-fenil)-5-oxo-hexanalt kapunk sárga olajként. A vegyület 6,65 grammjának 100 ml toluollal készített oldatát, amely 1,5 g para-toluolszulfonsavat tartalmaz, visszafolyató alkalmazásával forraljuk 3 órán keresztül, majd kétszer 100-100 ml vízzel és 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt (granulometria 0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4 cm, magassága 30 cm). 0,5 bar nitrogénnyomáson eluensként ciklohexán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk, 15 ml-es frakciókat szedünk. A 21–26. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 2,83 g 4,4-bisz(2-fluor-fenil)-ciklohexenont kapunk sárga olajként.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (DMSO- d_6) adatai: 2,6 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$ 5-ös helyzetben); 2,8 (dd, széles, 2H, $-\text{CH}_2-$ 6-os helyzetben); 6,2 (d, 1H, H 2-es helyzetben); 6,9–7,4 (m, 9H, aromás és H 3-as helyzetben).

A bisz(2-fluor-fenil)-acetaldehidet a következőképpen állíthatjuk elő:

26,3 g 1,2-bisz(2-fluor-fenil)-oxirán 500 ml toluollal készített oldatát 7 ml bór-trifluor-éteráttal kezelünk úgy, hogy cseppenként adjuk hozzá és 2 órán keresztül keverjük $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, majd 50 ml vízzel és 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 25 g bisz(2-fluor-fenil)-acetaldehidet kapunk sárga olajként.

Az 1,2-bisz(2-fluor-fenil)-oxiránt Mark, V. által a J. Am. Chem. Soc.-ben [85, 1884 (1963)] ismertetett módszer szerint állítjuk elő.

8. példa

2,34 g (3aRS,7aRS)-2-benzil-7,7-bisz(2-fluor-fenil)-perhidroizoindol-4-on 100 ml metanollal készített oldathoz. 6,2 ml 1n hidrogén-klorid-oldatot adunk és légköri nyomáson 0,4 g 10%-os szénre felvitt palládium jelenlétében hidrogénezzük 5 órán keresztül $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on. A reakcióelegyet szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) betöményítjük. Így 2 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(2-fluor-fenil)-perhidroizoindol-4-on-hidrokloridot kapunk fehér szilárd anyagként.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (DMSO- d_6) adatai: 2–2,4 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$ 5-ös 2 helyzetben); 2,7–3 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$ 1-es és 6-os helyzetben); 3,5 (dd, széles, 1H, 1H 3-as helyzet-

ben); 3,7 (dd, széles; 1H, H 3-as helyzetben); 3,9 (d széles, 1H, 1H 3-as helyzetben); 4,2 (m, 1H, H 7a-helyzetben); 7,1–8 (m, 8H aromás).

9. példa

26,8 g 4,4-bisz(3-klór-fenil)-ciklohexenon és 33 ml N-(butoxi-metil)-N-(trimetil-szilil-metil)-benzil-amin 200 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldathoz 15 csepp trifluor-ecetsavat adunk. A reakcióelegyet visszafolyató alkalmazásával forraljuk, majd $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hagyjuk lehűlni és 16 órán keresztül keverjük. Ezután 16 g kálium-karbonátot adunk hozzá és még 15 percen keresztül keverjük. Szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt (granulometria 0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 7 cm, magassága 40 cm. 0,5 bar nitrogénnyomáson eluensként ciklohexán és etil-acetát 75:25 térfogatarányú elegyét használjuk, 500 ml-es frakciókat szedünk. A 12–18 frakciót egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 16,2 g (3aRS,7aRS)-2-benzil-7,7-bisz(3-klór-fenil)-perhidroizoindol-4-ont kapunk sárga olajként.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (DMSO- d_6) adatai: 1,75 (dd, 1H) és 2,1–2,45 (m, 3H); $-\text{CH}_2-$ 5-ös és 6-os helyzetben); 2,7–2,9 (m, 4H: $-\text{CH}_2-$ 1-es és 3-as helyzetben); 3,1 (m, 1H, H 3a-helyzetben); 3,5 (AB, 2H, $-\text{CH}_2-$ benzil); 3,8 (dd széles, 1H, H a 7a-helyzetben); 7,1–7,5 (m, 13H aromás).

36,9 g bisz(3-klór-fenil)-acetaldehid 200 ml etil-éterrel készített oldathoz 11,3 ml butenont adunk, majd $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük és cseppenként 3,1 g kálium-hidroxid 20 ml etanollal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, majd $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 16 órán keresztül, 100 ml etil-acetáttal és 200 ml vízzel hígítjuk. A vizes fázist 100 ml etil-acetáttal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és háromszor 100-100 ml telített, nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt (granulometria 0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 7 cm, magassága 42 cm. 0,5 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk eluensként. Így 27,7 g 4,4-bisz(3-klór-fenil)-ciklohexenont kapunk sárga olajként.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (DMSO- d_6) adatai: 2, 3 (dd széles, 2H, $-\text{CH}_2-$ 5-ös helyzetben); 2,7 (dd széles, 2H, $-\text{CH}_2-$ 6-os helyzetben); 6,2 (d, 1H, H 2-es helyzetben); 7,2–7,4 (m, 8H aromás); 7,6 (d, 1H, H 3-as helyzetben).

47 g 1,1-bisz(3-klór-fenil)-2-metoxi-etanol (amelyet úgy állítunk elő, hogy 3-klór-fenil-magnézium-bromidot reagáltatunk metil-2-metoxi-acetáttal tetrahydrofuranban) 44 ml hangyasavval készített oldatát visszafolyató alkalmazásával forraljuk 5 órán keresztül, lehűtjük, és 500 ml telített nátrium-karbonát és 300 ml etil-acetát elegyébe öntjük. A szerves fázist háromszor 250-250 ml vízzel és 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, és csökkentett nyomáson

(2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 36,9 g bisz(3-klór-fenil)-acetaldehidet kapunk sárga olajként.

10. példa

11,5 g (3aRS,7aRS)-2-benzil-7,7-bisz(3-klór-fenil)-perhidroizoindol-4-on 250 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát 2,8 ml vinil-klór-formiáttal kezeljük és 16 órán keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt (granulometria 0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 6 cm, magassága 32 cm. 0,5 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk eluensként, 25 ml-es frakciókat szedünk. A 19–27. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott habot diizopropil-éterrel eldörzsöljük, a keletkezett csapadékot leszívátjuk, diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 6,7 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-klór-fenil)-2-vinil-oxi-karbonil-perhidroizoindol-4-ont kapunk fehér szilárd anyagként.

¹H-NMR spektrum (DMSO-d₆) adatai: 2,1 és 2,3 (2 ddd széles, 2H, -CH₂- 5-ös helyzetben); 2,7–3 (m, 4H, -CH₂- 1-es és 6-os helyzetben); 3,3 (m, 1H, H 3a-helyzetben); 3,45 (dd széles, 1H, 1H 3-as helyzetben); 4,1 (m, 2H, H 7a- és 1H 3-as helyzetben); 4,45 és 4,70 (2 d széles, 2H, a =CH₂ vinilcsoport); 7,05 (dd, 1H, a vinilcsoport OCH=ja); 7,2–7,7 (m, 8H aromás).

1,5 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-klór-fenil)-2-vinil-oxi-karbonil-perhidroizoindol-4-ont 7,4 ml dioxános 6n hidrogén-klorid-oldattal kezelünk 2 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten. Az oldatot csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük és a maradékot 60 °C-on hevítjük etanolban 1 órán keresztül, majd 6 órán keresztül keverjük 25 °C hőmérsékleten. Az oldatot csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük, a kapott habot diizopropil-éterben eldörzsöljük. A keletkezett csapadékot leszívátjuk és diizopropil-éterrel mossuk, majd szárítjuk. Így 1 g 7,7-bisz(3-klór-fenil)-perhidroizoindol-4-on-hidrokloridot kapunk.

¹H-NMR spektrum (DMSO-d₆) adatai: 2–2,4 (m, 2H, -CH₂- 5-ös helyzetben); 2,55–2,9 (m, 2H, -CH₂- 6-os helyzetben); 3,3 (dd széles, 1H, 1H 3-as helyzetben); 3,5 (m, 1H, H 3-as helyzetben); 3,85 (d széles, 1H, 1H 3-as helyzetben); 3,95 (m, 1H, H 7a-helyzetben); 7,1–7,76 (m, 8H aromás).

11. példa

16,7 g 4,4-bisz(3-tolil)-ciklohexenon és 18,7 ml N-(butoxi-metil)-N-(trimetil-szilil-metil)-benzil-amin 150 ml vízmentes, diklór-metánnal készített oldatához 12 csepp trifluor-ecetsavat adunk. A reakcióelegyet visszafolyató alkalmazásával forraljuk, majd 3 órán keresztül keverjük és a hőmérsékletét 25 °C-ra hagyjuk lehűlni, 12 g kálium-karbonát hozzáadása után 10 percen keresztül keverjük. Szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt (granulometria 0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 5 cm, magassága 50 cm. 0,7 bar nitrogén-

nyomáson ciklohexán és etil-acetát 85:15 térfogatarányú elegyét használjuk eluensként, 25 ml-es frakciókat szedünk. A 14–30. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 13,9 g (3aRS,7aRS)-2-benzil-7,7-bisz(3-tolil)-perhidroizoindol-4-ont kapunk színtelen olajként.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃) adatai: 1,98 (ddd, 1H) és 2,2–2,5 (m, 3H): -CH₂- 5-ös és 6-os helyzetben); (s, 6H, ArCH₃); 2,5–3,05 (m, 4H, -CH₂- 1-es és 3-as helyzetben); 3,2 (m, 1H, H 3a-helyzetben); 3,45 és 3,65 (AB, 2H, -CH₂- Ar); 3,7 (m, 1H, H 7a-helyzetben); 6,9–7,4 (m, 13H aromás).

A 4,4-bisz(3-tolil)-ciklohexenont a következőképpen állíthatjuk elő:

20,4 g bisz(3-tolil)-acetaldehid 110 ml etil-éterrel készített oldatához 7,23 ml butenont adunk, majd 0 °C-ra lehűtjük, és cseppenként 2 g kálium-hidroxid 12,7 ml etanollal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük 0 °C-on, majd 16 órán keresztül 25 °C-on. 200 ml etil-acetáttal és 200 ml vízzel hígítjuk. A vizes fázist kétszer 250-250 ml etil-acetáttal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és kétszer 250-250 ml vízzel, majd 250 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt (granulometria 0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 5,4 cm és magassága 40 cm. 0,5 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 85:15 térfogatarányú elegyét használjuk eluensként. Így 16,7 g 4,4-bisz(3-tolil)-ciklohexenont kapunk sárga olajként.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃) adatai: 2,36 (s, 6H, ArCH₃); 2,45 (dd széles, 2H, -CH₂- 6-os helyzetben); 2,72 (dd széles, 2H, -CH₂- 5-ös helyzetben); 6,23 (d, 1H, H 2-es helyzetben); 7–7,3 (m, 8H aromás); 7,34 (d, 1H, H 3-as helyzetben).

A bisz(3-tolil)-acetaldehidet a következőképpen állíthatjuk elő:

24,66 g 1,1-bisz(3-tolil)-2-metoxi-etanol (amelyet úgy állítunk elő, hogy 3-tolil-magnézium-bromidot reagáltatunk metil-2-metoxi-acetáttal tetrahidrofuránban) 30 ml hangyasavval készített oldatát 12 órán keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával, lehűtjük és 400 ml telített nátrium-karbonát-oldat és 400 ml etil-acetát elegyébe öntjük. A szerves fázist háromszor 300-300 ml vízzel és 300 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 20,45 g bisz(3-tolil)-acetaldehidet kapunk sárga olajként.

12. példa

13,7 g (3aRS,7aRS)-2-benzil-7,7-bisz(3-tolil)-perhidroizoindol-4-on 150 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát 3,7 ml vinil-klór-formiáttal kezelünk és 3 órán keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt (granulometria 0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 5,4 cm és magassága

39 cm. 0,5 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk eluensként. A 23–39. frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 7,4 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-tolil)-2-vinil-oxi-karbonil-perhidroizindol-4-ont kapunk fehér habként.

¹H-NMR spektrum (DMSO-d₆/AcOD 90/10) adatai: A 2 rotamer keverékét szobahőmérsékleten vizsgáltuk. 1,95–2,4 (m, 2H, –CH₂– 5-ös helyzetben); 2,27 és 2,32 (2s, 6H, ArCH₃); 2,4–2,95 (m, 4H, –CH₂– 1-es és 6-os helyzetben); 3,2–3,5 (m, 2H, H 3a- és 1H 3-as helyzetben); 4,03 (m, 1H, H 7a-helyzetben); 4,09 és 4,16 (2d széles, 1H, H 3-as helyzetben); 4,35–4,85 (4d széles, 2H, a vinil =CH₂-je); 6,9–7,5 (m, 9H, aromás és a vinil –OCH=–ja).

7,4 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-tolil)-2-vinil-oxi-karbonil-perhidroizindol-4-ont 39 ml dioxános, 6n hidrogén-klorid-oldattal kezelünk 30 percen keresztül 25 °C-on. Az oldatot csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük és a maradékot 100 ml etanollal felvesszük. Az oldatot 60 °C-on hevítjük 2 órán keresztül és 16 órán keresztül keverjük 25 °C-on, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöljük, a szilárd anyagot leszívátjuk és mossuk. Így 6,36 g 7,7-bisz(3-tolil)-perhidroizindol-4-on-hidrokloridot kapunk sárga szilárd anyagként.

¹H-NMR spektrum (DMSO-d₆/AcOD 90/10) adatai: 1,95–2,35 (m, 2H, –CH₂– 5-ös helyzetben); 2,24 és 2,3 (2s, 6H, ArCH₃); 2,4–2,9 (m, 4H, –CH₂– 6-os és 1-es helyzetben); 3,3 (dd széles, 1H, 1H 3-as helyzetben); 3,48 (m, 1H, H 3a-helyzetben); 3,85 (d széles, 1H, 1H 3-as helyzetben); 3,90 (m, 1H, H 7a-helyzetben); 6,9–7,4 (m, 8H aromás).

13. példa

25 g 4,4-difenil-2-ciklohexén-1-on és 2,5 g 3-benzil-oxazolidin-5-on 100 ml vízmentes toluollal készített oldatát visszafolyató alkalmazásával forraljuk 2 óra 30 percen keresztül. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfias eljárással tisztítjuk szilikagélt (0,2–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4,5 cm, magassága 23 cm. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk 0,5 bar nitrogénnyomáson és 50 ml-es frakciókat szedünk. A 13–17. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 0,9 g (3aRS,7aRS)-2-benzil-7,7-difenil-perhidroizindol-4-ont kapunk fehér kristályként, amely 132 °C-on olvad.

A 3-benzil-oxazolidin-5-ont a Joucla, M. és Mortier, J.: által a Bull. Soc. Chim. Fr.-ban [579 (1988)] ismertett módszer szerint állítjuk elő.

14. példa

0,14 g paraformaldehid 20 ml 2%-os, vizes kénsav-oldattal készített oldatához, amelyet visszafolyató alkalmazásával forralunk, 0,41 g (RS)-7-benzil-amino-metil-8,8-difenil-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekán 0,4 ml etanollal készített oldatát adjuk és a forralást 48 órán

keresztül folytatjuk. A reakcióelegyet +25 °C-ra lehűtjük, 5 ml vizes, 4n nátrium-hidroxid-oldattal lúgossá tesszük; négyszer 40–40 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, 100 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfias eljárással tisztítjuk szilikagélt (0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm, magassága 15 cm enyhe nitrogéntúlnyomáson. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 60:40 térfogatarányú elegyét használjuk, 20 ml-es frakciókat szedünk. A 4–5 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. 0,23 g (3aRS,7aRS)-2-benzil-7,7-difenil-perhidroizindol-4-ont kapunk fehér kristályként, amely 132 °C-on olvad.

A (RS)-7-benzil-amino-metil-8-8-difenil-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekánt a következőképpen állíthatjuk elő:

1,9 g lítium-alumínium-hidrid 60 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített szuszpenziójához, amelyet +5 °C-ra lehűtünk, cseppenként 1,5 óra alatt és a reakcióelegy hőmérsékletét +5 °C-on tartva 8,1 g (RS)-7-benzamido-metil-8-8-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dekán 150 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát adjuk, majd 24 órán keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával. Ezt követően +5 °C-ra iehűtjük, 2,1 ml desztillált vízzel kezeljük, majd 1,9 ml vizes, 5n nátrium-hidroxid-oldattal, és 5,8 ml desztillált vízzel, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfias eljárással tisztítjuk szilikagélt (0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek magassága 29 cm, átmérője 5 cm, enyhe nitrogéntúlnyomáson, eluensként etil-acetátot használunk és 120 ml-es frakciókat szedünk. A 3–12. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 6,6 g (RS)-7-benzil-amino-metil-8,8-difenil-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekánt kapunk sárga olajként.

A (RS)-7-benzamido-metil-8,8-difenil-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekánt a következőképpen állíthatjuk elő:

16,2 g (RS)-7-amino-metil-8,8-difenil-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekán és 5,6 g trietil-amin 150 ml vízmentes diklór-metánnal készített és +5 °C-ra lehűtött oldatához cseppenként 40 perc alatt, és a reakcióelegy hőmérsékletét +5 °C-on tartva 7,7 g benzoil-klorid 10 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát adjuk. Ezt követően a reakcióelegyet 4 órán keresztül keverjük 25 °C hőmérsékleten, majd 125 ml 5 °C-ra lehűtött desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 50 ml acetonitril és diizopropil-éter 50:50 térfogatarányú elegyében átkristályosítjuk. A kapott kristályokat leszívátjuk és szárítjuk. Így 16 g (RS)-7-benzamido-metil-8,8-difenil-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekánt kapunk fehér kristályként, amely 162 °C-on olvad.

A (RS)-7-amino-metil-8,8-difenil-1,4-dioxa-spiro-[4,5]dekánt a következőképpen állíthatjuk elő:

8,13 g lítium-alumínium-hidrid 250 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített és 5 °C-ra lehűtött szusz-

penziójához cseppenként, 1 óra alatt 63 g (RS)-7-nitro-metil-8,8-difenil-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekán 300 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk, a reakcióelegy hőmérsékletét +5 °C-on tartjuk, majd 2 órán keresztül visszafolyató alkalmazásával forraljuk. Ezt követően +5 °C-ra lehűtjük, 8,93 ml desztillált vízzel, majd 8 ml vizes, 5n nátrium-hidroxid-oldattal és végül 25 ml desztillált vízzel kezeljük, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradé-
5 kot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, enyhe nitrogén-túlnyomáson, szilikagélt (0,04–0,063 mm) tartalma-
10 zó oszlopon, amelynek átmérője 6,5 cm, magassága 45 cm. Eluensként diklór-metán és metanol 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk, 120 ml-es frakciókat szedünk. A 10–31. frakciót egyesítjük, és csökkentett nyo-
15 máson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 16,5 g (RS)-7-amino-metil-8,8-difenil-1,4-dioxa-spiro[4,5]-dekánt kapunk narancssárga olajként.

A (RS)-7-nitro-metil-8,8-difenil-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekánt a következőképpen állíthatjuk elő:

69 g 3-nitro-metil-4,4-difenil-ciklohexanon és 30,48 g etilén-glikol, valamint 106,8 g klór-trimetil-szilán 1 liter vízmentes diklór-metánnal készített oldatát 2 órán keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával, majd +25 °C-ra lehűtjük, 600 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 300 ml vizes, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson 2,7 (kPa) szárazra betöményítjük. A maradé-
20 kot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, szilikagélt (0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 6,5 cm, magassága 45 cm, enyhe nitrogéngáz-túlnyomáson. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk, 500 ml-es frakciókat szedünk. A 1–3. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 63,3 g (RS)-7-nitro-metil-8,8-difenil-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekánt kapunk fehér kristályként, amely 148 °C-on olvad.

A (RS)-3-nitro-metil-4,4-difenil-ciklohexanont a következőképpen állíthatjuk elő:

60 g 4,4-difenil-ciklohexén-2-on, 14,75 g nitro-metán 400 ml 2-metil-propán-2-ollal és 200 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához 11,45 g benzil-trimetil-ammónium-hidroxid metanolos oldatát adjuk és a reakcióelegyét +25 °C hőmérsékleten keverjük 144 órán keresztül: lassan kristályos szilárd anyag válik ki. A szuszpenziót szűrjük, a kristályokat 50 ml 0 °C-ra lehűtött petroléterrel mossuk, leszívjuk és szárítjuk. Így 69,1 g (RS)-3-nitro-metil-4,4-difenil-ciklohexanont kapunk fehér kristályként, amely 164 °C-on olvad.

15. példa

0,09 g paraformaldehid 5 ml 2%-os, vizes kénsavval készített oldatát visszafolyató alkalmazásával forraljuk és 1 g (RS)-7-amino-metil-8,8-difenil-1,4-dioxa-spiro[4,5]dekán 2 ml etanollal készített oldatát adjuk, és visszafolyató alkalmazásával forraljuk 48 órán keresztül. A reakcióelegyét ezt követően +5 °C-ra lehűtjük, vizes, 4n nátrium-hidroxid-oldattal lúgossá tesszük, háromszor

50-50 ml diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, 100 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradé-
5 kot 8 ml acetanban oldjuk, ezt az oldatot 2 ml éteres, 3,6n hidrogén-klorid-oldattal savassá tesszük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradé-
10 kot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, szilikagélt (0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,5 cm, magassága 35 cm, enyhe nitrogéngáz-túlnyomáson. Eluensként diklór-metán és metanol 85:15 térfogatarányú elegyét használjuk, 15 ml-es frakciókat szedünk. A 9 frakciót csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük, 10 ml vízben oldjuk, és ezt a vizes oldatot vizes, 4n nátrium-hidroxid-oldattal lúgossá tesszük, háromszor 30-30 ml diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, 50 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson szárazra betöményítjük. Így 0,07 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-ont kapunk fehér hab-
20 ként.

¹H-NMR-spektrum adatok: 2,15 és 2,4 (2 Mt, 1H mindegyike, –CH₂– 6-os helyzetben); 2,75 (Mt, 4H, >CH₂– 1-es helyzetben és –CH₂– 5-ös helyzetben); 3,3–3,6 (Mt, 2H, a CH₂– 1H-je 3-as helyzetben és >CH– 3a-helyzetben); 3,95–4,2 (Mt, 2H, a –CH₂– 1H-ja 3-as helyzetben és >CH– 7a-helyzetben); 7–7,5 (Mt; 10H, aromás).

30 IR-spektrum (CHBr₃) jellemző sávok: (cm⁻¹) 3350, 3100–3000, 3000–2800, 1705, 1600, 1580, 1495, 1460, 1445, 755.

16. példa

35 1,7 g 4,4-difenil-2-formil-3-nitro-metil-ciklohexanon 50 ml ecetsavval készített oldatát hidrogénezzük 0,2 g 10%-os szénre felvitt palládium jelenlétében, 50 °C hőmérsékleten és 50 bar nyomáson. 5 óráig hidrogénezzük, majd a reakcióelegyét szűrjük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradé-
40 kot 100 ml etil-acetáttal felvesszük, ezt az oldatot 100 ml vízzel és 100 ml telített, nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, hidrogén-klorid gáz diizopropil-éterrel készített oldatával kezeljük. A keletkezett olajat leöntjük és 30 ml acetanban kikristályosítjuk. A kristályokat leszívjuk, acetonnal mossuk és szárítjuk. Így 0,55 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-on-hidrokloridot kapunk, amely 270 °C-on olvad bomlás közben.

50 A 4,4-difenil-2-formil-3-nitro-metil-ciklohexanont a következőképpen állíthatjuk elő:

29 g 4,4-difenil-2-formil-2-ciklohexén-1-on, 5,7 ml nitro-metán 250 ml tetrahidrofurán és 500 ml terc-butanol elegyével készített oldatát 6,93 ml metanolos, 35%-os benzil-trimetil-ammónium-hidroxid-oldattal kezeljük és 20 °C hőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyét 500 ml etil-acetáttal és 2000 ml vízzel hígítjuk, 4n hidrogén-klorid-oldattal a pH értékét 2-re állítjuk be. A vizes fázist 200 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük,

500 ml vízzel és 250 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott kristályokat 100 ml ciklohexán és etil-acetát 80:20 térfogatarányú elegyében keverjük, a kristályokat leszívjuk, 20 ml fenti eleggyel mossuk, majd kétszer 50-50 ml diizopropil-éterrel. Így 24,7 g 4,4-difenil-2-formil-3-nitro-metil-ciklohexanont kapunk krémszínű kristályként, amely 188 °C-on olvad.

A 4,4-difenil-2-formil-2-ciklohexán-1-ont a következőképpen állíthatjuk elő:

44,5 g 4,4-difenil-2-formil-ciklohexanon és 38 g 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinon 650 ml dioxánnal készített oldatát 30 percen keresztül keverjük 25 °C hőmérsékleten, majd 0 °C-ra lehűtjük; a keletkezett szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk, és a szűrletet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt (0,2–0,06 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 6 cm, magassága 63 cm. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk, 50 ml-es frakciókat szedünk. A 7–12. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A keletkezett kristályokat 200 ml diizopropil-éterrel eldörzsöljük, a kapott kristályokat leszívjuk, és kétszer 50-50 ml diizopropil-éterrel mossuk. Így 12 g 4,4-difenil-2-formil-2-ciklohexán-1-ont kapunk, amely 126 °C-on olvad.

A 4,4-difenil-2-formil-ciklohexanont a következőképpen állíthatjuk elő:

40 g 4,4-difenil-ciklohexanont 66,5 g kálium-terc-butilát 500 ml terc-butanollal készített oldatához adunk, majd cseppenként 47,6 ml etil-formiát 500 ml terc-butanollal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 50 °C hőmérsékleten keverjük 8 órán keresztül, majd lehűtjük és 3000 ml vízzel és 750 ml etil-acetáttal hígítjuk, 4n hidrogén-klorid-oldattal savassá tesszük úgy, hogy a pH értéke 2 legyen. A vizes fázist kétszer 250-250 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük és 250 ml vízzel, valamint 250 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 48 g 4,4-difenil-2-formil-ciklohexanont kapunk, amelyet tisztítás nélkül használhatunk fel a további műveletek során.

17. példa

200 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-on-hidroklorid 2000 ml etil-acetáttal készített szuszpenziójához lassan, keverés közben 500 ml vizes, 4n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A keverést addig folytatjuk, amíg a kiindulási anyagok el nem tűnnek. A szerves oldatot 250 ml desztillált vízzel, 250 ml vizes, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. Az így kapott oldathoz keverés közben 92,8 g L-(+)-mandulasav 1000 ml etil-acetáttal készített oldatát adjuk. 4 órán keresztül keverjük, a keletkezett kristályokat leszívjuk, kétszer 250-250 ml etil-acetáttal mossuk és szárítjuk. A kristályokat 2000 ml desztillált vízzel felvesszük, az

elegyet visszafolyató alkalmazásával forraljuk keverés közben 15 percen keresztül; a nem oldódó kristályokat leszívjuk, kétszer 100-100 ml desztillált vízzel mossuk és szárítjuk. 1100 ml acetonitril és 500 ml desztillált víz elegyében átkristályosítjuk. A kapott kristályokat leszívjuk, háromszor 40-40 ml acetonitrillel mossuk és szárítjuk. Így 80 g (3aR,7aR)-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-on-(L)-mandelátot kapunk.

$\alpha_D^{20} = -164^\circ$ (c=1, metanol).

80 g (3aR,7aR)-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-on-(L)-mandeláthoz 400 ml vizes, 1n nátrium-hidroxid-oldatot és 600 ml etil-acetátot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük a kiindulási anyag eltűnéséig; a szerves oldatot 250 ml desztillált vízzel és 250 ml vizes, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és szűrjük. Savassá tesszük keverés közben 30 ml 9n hidrogén-klorid-oldat hozzáadásával. A kapott kristályokat leszívjuk; kétszer 50-50 ml etil-acetáttal és 50 ml diizopropil-éterrel mossuk, és szárítjuk. Így 52,3 g (3aR,7aR)-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-on-hidrokloridot kapunk, amely 270 °C-on olvad bomlás közben.

$\alpha_D^{20} = -282^\circ$ (c = 0,5, metanol).

25. 1. hivatkozási példa

1,34 g fenil-ecetsav 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített és +5 °C-ra lehűtött oldatához 1,7 g N,N'-karbonil-diimidazolt adunk. 1 órán keresztül keverjük +5 °C-on, majd 3,27 g 7,7-difenil-4-perhidroizoindolon-4-on és 1,7 ml trietil-amin 30 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül keverjük +5 °C hőmérsékleten, és ezt követően 1 órán keresztül 20 °C-on. A reakcióelegyet 50 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 15 ml acetonitrilben kikristályosítjuk. A kristályokat leszívjuk, 10 ml diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 2,7 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-2-(fenil-acetil)-perhidroizoindol-4-ont kapunk, amely 216 °C-on olvad.

2. hivatkozási példa

10 g (3aR,7aR)-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-on-hidroklorid 80 ml vízmentes diklór-metánnal készített és +5 °C-ra lehűtött oldatához cseppenként 4 ml fenil-acetil-klorid és 8,6 ml trietil-amin 10 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük +5 °C-on, majd 20 órán keresztül 20 °C-on. A reakcióelegyet 30 ml vizes, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeljük; a szerves fázist kétszer 50-50 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 15 ml acetonitrilben kikristályosítjuk. A kristályokat leszívjuk, 10 ml acetonitrillel és 10 ml diizopropil-éterrel mossuk, majd szárítjuk. 5,7 g (3aR,7aR)-7,7-difenil-2-(fenil-acetil)-perhidroizoindol-4-ont kapunk, amely 173 °C-on olvad.

$\alpha_D^{20} = -282^\circ$ (c = 1, metanol).

3. hivatkozási példa

20 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-2-fenil-acetil-perhidroizoidol-4-on 50 ml diklór-metánnal készített oldatához 10,45 g trietil-oxonium-tetrafluoro-borátot adunk. A reakcióelegyet 20 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten. A keletkezett csapadékot leszívjuk, 10 ml vízmentes diklór-metánnal, és 10 ml vízmentes éterrel mossuk és szárítjuk; így 111, g (3aRS,7aRS)-2-[(1-etoxi-2-fenil)-etilidén]-4-oxo-7,7-difenil-perhidroizoindolium-tetrafluoro-borátot kapunk fehér porként, amelyet a további műveletekben tisztítás nélkül felhasználhatunk.

3,75 g (3aRS,7aRS)-2-[(1-etoxi-2-fenil)-etilidén]-4-oxo-7,7-difenil-perhidroizoindolium-tetrafluoro-borát 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített és -20 °C-on tartott szuszpenziójához 8,8 ml ammónium-hidroxidos, 0,8n diklór-metán-oldatot adunk keverés közben. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és ezt követően 5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 30 ml vizes, 10%-os kálium-karbonát-oldattal kezeljük. A keletkezett csapadékot szűréssel eltávolítjuk, a szerves fázist 15 ml desztillált vízzel, 15 ml vizes, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 22 ml acetonitrilben átkristályosítjuk. A kapott kristályokat leszívjuk és szárítjuk. Így 1,3 g (3aRS,7aRS)-2-(α -imino-fenetil)-7,7-difenil-perhidroizoidol-4-ont kapunk, amely 202 °C-on olvad.

4. hivatkozási példa

A 3. hivatkozási példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban kiindulási anyagként a 2. hivatkozási példa szerint előállított anyagokból indulunk ki és a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

- (3aRS,7aRS)-2-(α -benzil-imino-fenetil)-7,7-difenil-perhidroizoidol-4-on, op.: 165 °C.
- (3aRS,7aRS)-2-(α -(2-fluor-benzil)-imino-fenetil)-7,7-difenil-perhidroizoidol-4-on, op.: 160 °C.
- (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-2-[(2-tienil-metil)-iminofenetil]-perhidroizoidol-4-on, op.: 114 °C.
- (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-2-[(2-piridil-metil)-imino-fenetil]-perhidroizoidol-4-on, op.: 180 °C.

5. hivatkozási példa

1,06 g 2-hidroxi-fenil-ecetsav 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített és +5 °C-ra lehűtött oldatához 1,14 g N,N'-karbonil-diimidazolt adunk. 30 percen keresztül keverjük +5 °C hőmérsékleten, majd 2,23 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-perhidroizoidol-4-on-hidroklorid és 1,96 ml trietil-amin 20 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 20 °C-on keverjük 16 órán keresztül, majd kétszer 100-100 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfias eljárással tisztítjuk szilikagél (0,2–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4 cm, magassága 40 cm, eluensként 0,7 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyét használjuk. 125 ml-es frakciókat szedünk, a 4–11. frakciót egyesít-

jük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 15 ml acetonitril és 30 ml diizopropil-éter elegyében kikristályosítjuk. A kristályokat leszívjuk, diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 0,8 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-2-[(2-hidroxi-fenil)-acetil]-perhidroizoidol-4-ont kapunk fehér kristályként, amely 232 °C-on olvad.

6. hivatkozási példa

1,16 g 2-metoxi-fenil-ecetsav 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített és 5 °C-ra lehűtött oldatához 1,13 g N,N'-karbonil-diimidazolt adunk. 15 percen keresztül keverjük +5 °C hőmérsékleten, majd 2,28 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-perhidroizoidol-4-on-hidroklorid és 1,96 ml trietil-amin 20 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten keverjük 16 órán keresztül, majd kétszer 150-150 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott habot 30 ml acetonitril és 30 ml diizopropil-éter elegyében kikristályosítjuk. A kristályokat leszívjuk, 25 ml diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 2 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-2-[(2-metoxi-fenil)-acetil]-perhidroizoidol-4-ont kapunk fehér kristályként, amely 163 °C-on olvad.

7. hivatkozási példa

5 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-2-[(2-metoxi-fenil)-acetil]-perhidroizoidol-4-on 10 ml diklór-metánnal készített oldatához 2,35 g trietil-oxonium-tetrafluoro-borátot adunk. A reakcióelegyet 20 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten, majd 100 ml éterrel kezeljük, a kapott csapadékot leszívjuk, 100 ml éterrel mossuk és szárítjuk. Így 5,75 g (3aRS,7aRS)-2-[[1-etoxi-2-(2-metoxi-fenil)]-etilidén]-4-oxo-7,7-difenil-perhidroizoidolium-tetrafluoro-borátot kapunk sárga porként, amelyet a további műveletek során tisztítás nélkül felhasználhatunk.

5,7 g (3aRS,7aRS)-2-[[1-etoxi-2-(2-metoxi-fenil)]-etilidén]-4-oxo-7,7-difenil-perhidroizoidolium-tetrafluoroborát 15 ml vízmentes diklór-metánnal készített -10 °C-ra lehűtött szuszpenziójához keverés közben 1,3 ml etanos 5,4n ammónium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és ezt követően 20 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 20 ml diklór-metánnal hígítjuk és 20 ml vizes, 10%-os kálium-karbonát-oldattal kezeljük. A keletkezett csapadékot szűréssel elkülönítjük, a szerves fázist 25 ml desztillált vízzel és 25 ml vizes, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 10 ml acetonitrilben kikristályosítjuk. A kapott kristályokat leszívjuk, 10 ml acetonitrillel mossuk és szárítjuk. Így 1 g (3aRS,7aRS)-2-[1-imino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-7,7-difenil-perhidroizoidol-4-ont kapunk, amely 260 °C fölött olvad.

8. hivatkozási példa

1 g 2-metoxi-fenil-ecetsav 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített és +5 °C-ra lehűtött oldatához 1 g

N,N'-karbonil-diimidazolt adunk. 40 percig keverjük +5 °C hőmérsékleten, majd 2 g (3aR,7aR)-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-on-hidroklorid és 1,7 ml trietil-amin 40 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten keverjük 16 órán keresztül, majd kétszer 50-50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt (0,2–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 1,8 cm, magassága 13 cm, eluensként etil-acetátot használunk, 25 ml-es frakciókat szedünk. A 3–5. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 5 ml acetonitril és 10 ml diizopropil-éter elegyében kikristályosítjuk. A kristályokat leszívátjuk, 25 ml diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 1,7 g (3aR,7aR)-(-)-7,7-difenil-2-[(2-metoxi-fenil)-acetyl]-perhidroizoindol-4-ont kapunk fehér kristályként, amely 200 °C-on olvad;
 $\alpha_D^{20} = -274^\circ$ (c = 0,49; ecetsav).

9. hivatkozási példa

7,7 g (3aR,7aR)-7,7-difenil-2-[(2-metoxi-fenil)-acetyl]-perhidroizoindol-4-on 13 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához 4 g trietil-oxonium-tetrafluoroborátot adunk. A reakcióelegyet 20 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten; ezt követően –15 °C-ra lehűtjük és 2,6 ml etanolos, 5,4n ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni és 5,5 órán keresztül keverjük ezen a hőmérsékleten. A reakcióelegyet 20 ml vizes, 10%-os kálium-karbonát-oldattal kezeljük; a keletkezett csapadékot leszívátjuk, és 10 ml diklór-metánnal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 10 ml acetonitrilben kikristályosítjuk; a kapott kristályokat leszívátjuk, 5 ml acetonitrillel és 10 ml diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Ezt követően kromatográfiás eljárással tisztítjuk semleges alumínium-oxidot (Péchiney CBT1 jelzésű) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4,5 cm, magassága 28 cm, eluensként 200 ml 1,2-diklór-etán és metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk, majd 1,2-diklór-etán és metanol 90:10 térfogatarányú elegyét, 25 ml-es frakciókat szedünk. A 8–31. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 10 ml acetonitrilben kikristályosítjuk; a kapott kristályokat leszívátjuk és szárítjuk. Így 1,6 g (3aR,7aR)-2-[1-imino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-ont kapunk, amely 190 °C-on olvad.
 $\alpha_D^{20} = -254^\circ$ (c = 1, metanol).

10. hivatkozási példa

2,51 g 2-terc-butoxi-karbonil-amino-fenil-ecetsav 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített és +5 °C-ra lehűtött oldatához 1,62 g N,N'-karbonil-diimidazolt adunk. 45 percen keresztül keverjük +5 °C hőmérsékleten, majd 3,27 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-perhidroizo-

-indol-4-on-hidroklorid és 2,8 ml trietil-amin 30 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük, majd háromszor 100-100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, szilikagélt (0,2–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4 cm, magassága 40 cm. Eluensként 0,7 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 60:40 térfogatarányú elegyét használjuk, 125 ml-es frakciókat szedünk. A 22–34. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük, és így 1,5 g (3aRS,7aRS)-2-[(2-terc-butoxi-karbonil-amino-fenil)-acetyl]-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-ont kapunk sárga habként.

1,5 g (3aRS,7aRS)-2-[(2-terc-butoxi-karbonil-amino-fenil)-acetyl]-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-ont 15 ml dioxános, 5,7n hidrogén-klorid-oldattal kezelünk 20 °C hőmérsékleten 4 órán keresztül. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A kapott maradékot 20 ml acetonitrilben oldjuk és 30 ml diizopropil-étert hozzáadva csapadék keletkezik. A szilárd anyagot leszívátjuk, diizopropil-éterben mossuk és szárítjuk. Így 1,1 g (3aRS,7aRS)-2-[(2-amino-fenil)-acetyl]-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-ont kapunk halvány rózsaszínű szilárd anyagként.

¹H-NMR spektrum: Szobahőmérsékleten figyeltük meg a két rotameralegy adatait. 2,1 és 2,27 (2Mt, mindegyike 1H, –CH₂– 5-ös vagy 6-os helyzetben); 2,65–3,35 (Mt, 4H, –CH₂– 6-os vagy 5-ös helyzetben és –CH₂– 1-es helyzetben); 3,4–3,75 (Mt, a 3-as helyzetben –CH₂– 1H-ja és –CH– 3a-helyzetben); 3,55 és 3,84 (2S, –N–CO–CH₂–); 3,9–4,2 (Mt, 7a-helyzetben –CH–); 4,15–4,4 (Mt, a –CH₂– 1H-ja 3-as helyzetben); 7–7,7 (Mt, 14H, aromás).

IR-spektrum (KBr) jellemző sávok: (cm⁻¹) 3430, 3085, 3055, 3025, 3000–1900, 2965, 2880, 1715, 1630–1520, 1625, 1595, 1580, 1492, 1455, 1445, 755, 703.

A 2-terc-butoxi-karbonil-amino-fenil-ecetsavat a következőképpen állíthatjuk elő:

18,1 g 2-nitro-fenil-ecetsav 120 ml 1n nátrium-hidroxid-oldattal készített oldatát autoklávban hidrogénezük 5 bar nyomáson 2,5 órán keresztül 20 °C hőmérsékleten, 1,5 g 3%-os szénre felvitt palládium jelenlétében. A 2-amino-fenil-ecetsav így kapott nátriumsójának oldatát +5 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 26,16 g diterc-butyl-dikarbonát 100 ml tetrahidrofuranal készített oldatával kezeljük, majd 80 ml 1n nátrium-hidroxid-oldattal. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten keverjük 80 órán keresztül, csökkentett nyomáson (2,7 kPa) részlegesen betöményítjük, 200 ml vízzel hígítjuk és háromszor 200-200 ml dietil-éterrel mossuk. A vizes fázis pH-értékét 4n hidrogén-klorid-oldattal 3-ra állítjuk be és kétszer 200-200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és kétszer 150-150 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 25 g 2-terc-butoxi-karbonil-amino-fenil-ecetsavat kapunk fehéres krémszínű szilárd anyagként.

11. hivatkozási példa

1,85 g 2-N-terc-butoxi-karbonil-2N-metil-amino-fenil-ecetsav 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített és +5 °C-ra lehűtött oldatához 1,13 g N,N'-karbonil-diimidazolt adunk. 30 percen keresztül keverjük +5 °C hőmérsékleten, majd 2,29 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-on-hidroklorid és 1,9 ml trietil-amin 20 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, kétszer 200-200 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt (0,2–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 4 cm, magassága 50 cm, eluensként 0,7 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 30:70 térfogatarányú elegyét használjuk. 125 ml-es frakciókat szedünk, a 22–34. frakciót egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 2,8 g (3aRS,7aRS)-2-[(2-N-terc-butoxi-karbonil-N-2-metil-amino-fenil)-acetil]-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-ont kapunk fehér habként.

2,8 g (3aRS,7aRS)-2-[(2-N-terc-butoxi-karbonil-N-2-metil-amino-fenil)-acetil]-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-ont 30 ml vízmentes dioxános, 5,7n hidrogén-klorid-oldattal kezelünk 20 °C hőmérsékleten, 4 órán keresztül. Ezt követően 100 ml diizopropil-étert adunk hozzá, a szilárd anyagot leszívjuk, diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 2,1 g (3aRS,7aRS)-2-[(2-metil-amino-fenil)-acetil]-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-on-hidrokloridot kapunk fehér szilárd anyagként.

¹H-NMR spektrum: szobahőmérsékleten figyeltük meg a két rotamer elegyét. 2,1–2,27 (2Mt, mindegyike 1H, –CH₂– 5-ös vagy 6-os helyzetben); 2,65–3,35 (Mt, –CH₂– 6-os vagy 5-ös helyzetben és –CH₂– 1-es helyzetben); 2,82 és 2,87 (2S, –NCH₃); 3,4–3,75 (Mt, 3-as helyzetben a –CH₂– 1H-je és 3a-helyzetben a –CH–); 3,55 és 3,85 (2S, –N–CO–CH₂–); 3,9–4,2 (Mt, –CH–7a-helyzetben); 4,15–4,45 (Mt, a –CH₂– 1H-je 6-os vagy 5-ös helyzetben); 7–7,7 (Mt, 14H, aromás).

IR-spektrum (KBr) jellemző sávok: (cm⁻¹) 3600–3300, 3100–3000, 3000–2850, 3100–2200, 1712, 1640–1610, 1595, 1495, 1475–1410, 1445, 755, 702.

A N-terc-butoxi-karbonil-N-metil-amino-fenil-ecetsavat a következőképpen lehet előállítani:

3,5 g metil-N-terc-butoxi-karbonil-N-2-metil-amino-acetát 50 ml etanollal készített oldatát 15 ml 1n nátrium-hidroxid-oldattal, amelynek hőmérséklete 80 °C, kezelünk 4 órán keresztül. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) betöményítjük. A maradékot 100 ml vízzel felvesszük, és az oldat pH-értékét 4n hidrogén-klorid-oldattal 1-re állítjuk be, kétszer 100-100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 2,85 g N-terc-butoxikarbonil-N-2-metil-amino-fenil-ecetsavat kapunk fehér szilárd anyagként.

A metil-N-terc-butoxi-karbonil-N-2-metil-amino-fenil-acetátot a következőképpen állíthatjuk elő:

5 g 2-terc-butoxi-karbonil-amino-fenil-ecetsav 50 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát 1,2 g nátrium-hidrid (80%-os olajos diszperzió) 20 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenzió-jához adjuk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten hevítjük, ezt követően 20 °C-ra lehűtjük. 2,51 g metil-jodidot adunk hozzá és 20 °C-on keverjük 16 órán keresztül. 200 ml vízzel hígítjuk és kétszer 200-200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt (0,2–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek az átmérője 4 cm, magassága 48 cm. Eluensként 0,7 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk, 125 ml-es frakciókat szedünk. A 9–17. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 3,5 g metil-N-terc-butoxi-karbonil-N-2-metil-amino-acetátot kapunk sárga olajként.

12. hivatkozási példa

1,1 g 2-dimetil-amino-fenil-ecetsav 30 ml vízmentes diklórmetánnal készített és +5 °C-ra lehűtött oldatához 1 g N,N'-karbonil-diimidazolt adunk. 30 percen keresztül keverjük +5 °C hőmérsékleten, majd 2,03 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-on-hidroklorid és 1,68 ml trietil-amin 20 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten keverjük 24 órán keresztül, majd háromszor 200-200 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt (0,2–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3 cm, magassága 25 cm. Eluensként 0,7 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 40:60 térfogatarányú elegyét használjuk, 125 ml-es frakciókat szedünk. A 8–26. frakciót egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 40 ml diizopropil-éterben kikristályosítjuk. A kristályokat leszívjuk, diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 0,9 g (3aRS,7aRS)-2-[2-(2-dimetil-amino-fenil)-acetil]-perhidroizoindol-4-ont kapunk fehér kristályként, amely 150 °C-on olvad.

A 2-dimetil-amino-fenil-ecetsavat Lee, D-U., Mayer, K. K. és Wiegrebe, W. által az Arch. Pharm.-ban [Weinheim, 321, 303, (1988)] ismertetett módszer szerint állítjuk elő.

13. hivatkozási példa

2,68 g 2-dimetil-amino-fenil-ecetsav 50 ml vízmentes diklór-metánnal készített és +5 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához 2,43 g N,N'-karbonil-diimidazolt adunk. 90 percen keresztül keverjük +5 °C hőmérsékleten, majd 4,9 g (3aR,7aR)-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-on-hidroklorid és 4,2 ml trietil-amin 50 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten keverjük 16 órán keresztül, majd kétszer

100-100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagél (0,2–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 5 cm, magassága 50 cm. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 40:60 térfogatarányú elegyét használjuk 0,7 bar nitrogénnyomáson, 125 ml-es frakciókat szedünk. Az 5–20 frakciót egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 40 ml acetonitril és 200 ml diizopropil-éter elegyében kikristályosítjuk. A kristályokat leszívátjuk, diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 2,58 g (3aR,7aR)-7,7-difenil-2-[2-(2-dimetil-amino-fenil)-acetil]-perhidroizoindol-4-ont kapunk fehér kristályként, amely 190 °C-on olvad; $\alpha_D^{20} = -242^\circ$ (c = 1, 18, kloroform).

14. hivatkozási példa

0,62 g (S)-2-fenil-propionsav 30 ml vízmentes diklór-metánnal készített és +5 °C-ra lehűtött oldatához 0,66 g N,N'-karbonil-diimidazol adunk. 40 percen keresztül keverjük 20 °C-on, majd 1,35 g (3aR,7aR)-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-on-hidroklorid és 0,57 ml trietil-amin 40 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten keverjük 16 órán keresztül, majd kétszer 50-50 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagél (0,2–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 1,8 cm, magassága 15 cm. Eluensként etil-acetátot használunk és 15 ml-es frakciókat szedünk. Az 1. frakciót csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 1 g (3aR,7aR)-7,7-difenil-2-[(S)-2-fenil-propionil]-perhidroizoindol-4-ont kapunk fehér habként. $\alpha_D^{20} = 231^\circ$ ($\chi = 1$, metanol).

¹H-NMR spektrum: Szobahőmérsékleten a két rotamer keverékét figyeltük meg. 1,16 és 1,26 (2D, 3H összesen, -CH₃); 1,95–2,3 (Mt, 2H, -CH₂- 5-ös vagy 6-os helyzetben); 2,65–2,9 (Mt, 4H, -CH₂- 6-os vagy 5-ös helyzetben és -CH₂- 1-es helyzetben); 3,05–3,35 (Mt, 2H, a -CH₂- 1H-je 3-as és a -CH- 3a-helyzetben); 3,4 és 3,8–4 (Mt, -N-CO-CH- és -CH- 7a-helyzetben); 4,2–4,4 (Mt, 1H, a -CH₂- 1H-ja 3-as helyzetben); 6,9–7,6 (Mt, 15H, aromás). IR-spektrum (KBr) jellemző sávok: (cm⁻¹) 3600–3300, 3100–3000, 3000–2870, 1715, 1640, 1600, 1580, 1495, 1455, 1445, 1420, 1370, 755, 700.

15. hivatkozási példa

84% optikai tisztaságú, 0,75 g (S)-2-[2-metoxi-fenil]-propionsav, amelyet Matsumoto, T. és munkatársai által a Bull. Chem. Soc. Jpn.-ben ismertetett módszere szerint állítunk elő [58, 340 (1985)] 15 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához 0,59 g 1-hidroxi-benzotriazol adunk, majd az oldatot 0 °C-ra lehűtjük. Ekkor 0,91 g N,N'-diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá és ezen a hőmérsékleten keverjük 1 órán keresztül, majd 1,44 g (3aR,7aR)-7,7-difenil-

-perhidroizoindol-4-on-hidroklorid és 0,76 ml N,N'-diizopropil-etil-amin 10 ml dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten keverjük 16 órán keresztül, majd 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, a keletkezett csapadékot kiszűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagél (0,2–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3 cm, magassága 40 cm. Eluensként 0,7 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk, 125 ml-es frakciókat szedünk. A 4–7. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 60 ml forrásban lévő diizopropil-éterben oldva tisztítjuk, majd 30 ml hexánt adunk hozzá. Az oldatot lehűtjük és szűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 1,2 g (3aR,7aR)-7,7-difenil-2-[(S)-2-(2-metoxi-fenil)-propionil]-perhidroizoindol-4-ont kapunk fehér habként, amely 10% (3aR,7aR)-7,7-difenil-2-[(R)-2-(2-metoxi-fenil)-propionil]-perhidroizoindol-4-ont tartalmaz.

$\alpha_D^{20} = -181^\circ$ (c = 0,81, kloroform).

¹H-NMR-spektrum: Szobahőmérsékleten mindkét diasztereoizomer két rotamerjének keverékét figyeltük meg. A két diasztereoizomer aránya 90:10. 1,10 és 1,20 (2Mt, 3H összesen, -CH₃); 1,9–2,4 (Mt, 2H, -CH₂- 5-ös vagy 6-os helyzetben); 2,55–2,95 (Mt, -CH₂- 1-es és -CH₂- 6-os vagy 5-ös helyzetben); 2,95–3,4 (Mt, -CH₂- 1H-je 3-as és -CH- 3a-helyzetben); 3,20–3, 32–3,50 és 3,83 (4S, -OCH₃); 3,65–4,3 (Mt, -CH- 7a-helyzetben, -N-O-CH-, a -CH₂- 1H-je 3-as helyzetben); 6,7–7,65 (Mt, 14H, aromás). IR-spektrum (KBr), jellemző sávok: (cm⁻¹) 3430, 3100–3000, 3000–2800, 1715, 1640, 1595, 1585, 1490, 1460, 1445, 1420, 1365, 1240, 1030, 755, 703.

16. hivatkozási példa

1 g (RS)-2-[2-dimetil-amino-fenil]-propionsav 30 ml diklór-metánnal készített és 5 °C-ra lehűtött oldatához 0,85 g N,N'-karbonil-diimidazol adunk, majd 30 percen keresztül keverjük ezen a hőmérsékleten. 1,7 g (3aR,7aR)-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-on-hidroklorid és 1,4 ml trietil-amin 30 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten keresztül keverjük 16 órán keresztül, kétszer 100-100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagél (0,2–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 3 cm, magassága 50 cm. 0,5 bar nitrogénnyomáson eluensként etil-acetátot alkalmazunk, és 125 ml-es frakciókat szedünk. A 4–6. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 1,4 g (3aR,7aR)-2-[(RS)-2-(2-dimetil-amino-fenil)-propionil]-7,7-difenil-perhidroizoindol-4-ont kapunk fehér habként.

¹H-NMR-spektrum: Szobahőmérsékleten mindkét diasztereoizomer két rotamerjének keverékét figyeltük meg. 1,15–1,35 (Mt, 3H, -CH₃); 1,9–2,4 (Mt, -CH₂-

5-ös vagy 6-os helyzetben); 2,1–2,19–2,62–2,64 (45, –N(CH₃)₂); 2,55–3,4 (Mt, –CH₂ 6-os vagy 5-ös helyzetben, –CH₂– 1-es helyzetben, –CH– 3a- és a –CH₂–1H-je 3-as helyzetben); 3,5–4,5 (Mt, –N–CO–CH–, a –CH₂– 1H-je 3-as és a –CH 7a-helyzetben); 7–7,7 (Mt, 15H, aromás).

IR-spektrum (KBr) jellemző sávok: (cm⁻¹) 3600–3300, 3100–3000, 3000–2780, 1715, 1640, 1595, 1580, 1490, 1460, 1445, 1410, 750, 702.

1,8 g 2-[2-dimetil-amino-fenil]-ecetsav 10 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát 10 °C hőmérsékletű litium-diizopropil-amid-oldathoz adjuk (amelyet úgy állítunk elő, hogy 2,6 ml hexános 1,6 mólos butillitium-oldatot reagáltatunk 2,8 g diizopropil-amin 30 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített, 10 °C hőmérsékletű oldatával). A reakcióelegyet 30 percen keresztül keverjük 20 °C hőmérsékleten, majd 30 percen át 35 °C-on. 20 °C-ra lehűtjük és 0,63 ml metil-jodidot adunk hozzá és 1 órán keresztül hevítjük 35 °C-on. Lehűtjük, 20 ml vízzel és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. A vizes fázist 100 ml etil-acetáttal mossuk, hidrogén-klorid-oldattal a pH-értékét 5-re állítjuk be és kétszer 100-100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 1 g (RS)-2-[2-dimetil-amino-fenil]-propionsavat kapunk sárga olajként.

17. hivatkozási példa

2 g 7,7-difenil-2,3,3a,4,7,7a(1H)-hexahidro-izindol-4-on-hidroklorid és 1,7 ml trietil-amin 20 ml vízmentes diklór-metánnal készített és +5 °C-ra lehűtött oldatához 0,82 ml fenil-acetil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül keverjük +5 °C hőmérsékleten és 1 órán keresztül szobahőmérsékleten. Kétszer 20-20 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot 15 ml acetónitrilben kikristályosítjuk. A kapott kristályokat leszívjuk, 10 ml diizopropil-éterrel mossuk, szárítjuk, majd 20 ml acetónitrilben átkristályosítjuk. A kapott kristályokat leszívjuk és szárítjuk. Így 2,7 g (3aRS,7aRS)-7,7-difenil-2-(fenil-acetil)-2,3,3a,4,7,7a-(1H)-hexahidroizindol-4-ont kapunk, amely 188 °C-on olvad.

18. hivatkozási példa

1,5 g 7,7-bisz(3-fluor-fenil)-perhidroizindol-4-on-hidroklorid 30 ml diklór-metánnal készített és +4 °C-ra lehűtött szuszpenzióját 1,15 ml trietil-ammal, majd 0,63 g fenil-acetil-kloriddal kezeljük. A reakcióelegyet 5 órán keresztül keverjük 25 °C-on, majd háromszor 100-100 ml vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagél (granulometria 0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,3 cm, magassága 25 cm. Eluensként 0,5 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 55:45 térfogatarányú elegyét használjuk, és így 1,21 g habot kapunk,

amely 10 ml diizopropil-éter hozzáadása után kikristályosodik. A kristályokat leszívjuk, diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 0,76 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-fluor-fenil)-2-fenil-acetil-perhidroizindol-4-ont kapunk, amely 108 °C-on olvad.

19. hivatkozási példa

0,46 g 2-metoxi-fenil-ecetsav 15 ml vízmentes diklór-metánnal készített és 0 °C-ra lehűtött oldatát 0,45 g N,N'-karbonil-diimidazollal kezeljük és 1 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten keverjük. Cseppenként 1 g 7,7-bisz(3-fluor-fenil)-perhidroizindol-4-on-hidroklorid és 0,75 ml trietil-amin 20 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán keresztül keverjük 25 °C-on, kétszer 50-50 ml vízzel és 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagél (granulometria 0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,2 cm, magassága 23 cm. Eluensként ciklohexán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyét használjuk 0,5 bar nitrogénnyomáson, 15 ml-es frakciókat szedünk. A 4–9. frakciót egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) betöményítjük. A kapott terméket acetónitrilben átkristályosítjuk, a kristályokat leszívjuk, diizopropil-éterrel mossuk, és szárítjuk. Így 0,76 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-fluor-fenil)-2-(fenil-acetil)-perhidroizindol-4-ont kapunk. Op.: 194 °C.

20. hivatkozási példa

0,9 g 2-metoxi-fenil-acetamid 3 ml vízmentes diklór-metánnal készített szuszpenzióját 1,14 g trietil-oxónium-tetrafluoroboráttal kezelünk és a kapott oldatot 20 órán keresztül keverjük 25 °C hőmérsékleten. 0 °C-ra lehűtjük, és 1,5 g 7,7-bisz(3-fluor-fenil)-dihidroizindol-4-on-hidroklorid és 1,4 ml trietil-amin 9 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 30 percen keresztül keverjük 25 °C-on, majd visszafolyató alkalmazásával forraljuk 5 órán keresztül és végül 16 órán keresztül keverjük 25 °C-on. 50 ml telített nátrium-karbonát-oldatot adunk hozzá, keverjük, szűrjük, és a szerves fázist kétszer 50-50 ml vízzel mossuk. Magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk alumínium-oxidot tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,6 cm, magassága 24 cm. 0,5 bar nitrogénnyomáson eluensként 1,2-diklór-etán és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk, 15 ml-es frakciókat szedünk. A 7–25. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 0,54 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-fluor-fenil)-2-[1-imino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-perhidroizindol-4-ont kapunk halvány-sárga habként.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃): 2,20 és 2,45 (2m, 2H, –CH₂– 5-ös helyzetben); 2,8 (m, 2H, –CH₂– 6-os helyzetben); 3,08 (m, 2H, –CH₂– 1-es helyzetben); 3,23 (m, 1H, H 3a-helyzetben); 3,53 (dd, J=11 és 6,5, 1H, a –CH₂– 1H-je 3-as helyzetben); 3,6 (s, 2H, –CH₂–Ar);

3,8 (m, 1H, H 7a-helyzetben); 3,8 (s, 3H, OCH₃); 4,43 (d, J=11, a -CH₂- 1H-je 3-as helyzetben); 6,8–7,5 (m, 14H aromás).

IR-spektrum (jellemző sávok cm⁻¹): 3425, 3100–3000, 3000–2850, 2835, 1715, 1592, 1610, 1595, 1460, 1250, 1030, 780, 755, 695.

21. hivatkozási példa

0,65 g 2-dimetil-amino-fenil-ecetsav 20 ml diklór-metánnal készített és +4 °C-ra lehűtött oldatához 0,59 g N,N'-karbonil-diimidazol adunk. Az elegyet 90 percen keresztül keverjük 25 °C-on, majd cseppenként 1,3 g 7,7-bisz(3-fluor-fenil)-perhidroizindol-4-on-hidroklorid és 1,02 ml trietil-amin 25 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 16 órán keresztül keverjük 25 °C-on és kétszer 250–250 ml vízzel, majd 250 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagél (granulometria 0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,3 cm, magassága 23 cm. 0,5 bar nitrogénnyomáson eluensként ciklohexán és etil-acetát 55:45 térfogatarányú elegyét használjuk, 15 ml-es frakciókat szedünk. A 6–18. frakciót egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékhoz diizopropil-étert adunk és így 0,6 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-fluor-fenil)-2-(2-dimetil-amino-fenil)-acetil-perhidroizindol-4-ont kapunk, amelynek hidrokloridját úgy állítjuk elő, hogy 1 ml etil-acetátban oldjuk és diizopropil-éteres 3n hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. A keletkezett csapadékot leszívjuk, diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 0,48 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-fluor-fenil)-2-(2-dimetil-amino-fenil)-acetil-perhidroizindol-4-on-hidrokloridot kapunk fehér szilárd anyagként.

¹H-NMR spektrum (DMSO-d₆/AcOD 90/10): A két rotamer keverékét szobahőmérsékleten figyeltük meg. 2–2,32 (m, 2H, -CH₂- 5-ös helyzetben); 2,37 és 2,6 (2s, 3H mindegyik, -N(CH₃)₂); 2,65–3 (m, 4H, -CH₂- 6-os és -CH₂- 1-es helyzetben); 3,35 és 3,5 (2d, J=15, egyik rotamer ArCH₂CO-ja); 3,67 (s, a másik rotamer ArCH₂CO-ja); 4 (m, 1H, H 7a-helyzetben); 4,2 és 4,25 (2m, J=11, 1H, 1H-ja 3-as helyzetben); 6,9–7,6 (m, 12H, aromás).

IR-spektrum (jellemző sávok cm⁻¹): 3500–3150, 3100–3000, 3000–2850, 1712, 1650, 1615, 1595, 1580, 1495, 1445, 1535, 755, 700.

22. hivatkozási példa

0,49 g 2-dimetil-amino-fenil-ecetsav 20 ml vízmentes diklór-metánnal készített és +4 °C-ra lehűtött oldatához 0,44 g N,N'-karbonil-diimidazol adunk. Az elegyet 1 órán keresztül keverjük 25 °C hőmérsékleten, majd cseppenként 1 g 7,7-bisz(2-fluor-fenil)-perhidroizindol-4-on-hidroklorid és 0,76 ml trietil-amin 20 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 20 órán keresztül keverjük 25 °C hőmérsékleten, és kétszer 100–100 ml vízzel és 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát fe-

lett szárítjuk és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagél (granulometria 0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2 cm, magassága 23 cm. 0,5 bar nitrogénnyomáson eluensként ciklohexán és etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk, 10 ml-es frakciókat szedünk. A 14–36. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. Így 1 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(2-fluor-fenil)-2-(2-dimetil-amino-fenil)-acetil-perhidroizindol-4-ont kapunk, amelynek hidroklorid sóját úgy állítjuk elő, hogy 2 ml etil-acetátban oldjuk és diizopropil-éteres, 3n hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. A keletkezett csapadékot leszívjuk, diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 0,87 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-fluor-fenil)-2-(2-dimetil-amino-fenil)-acetil-perhidroizindol-4-on-hidrokloridot kapunk fehér szilárd anyagként.

¹H-NMR spektrum (DMSO-d₆/AcOD 90/10): A két rotamer keverékét szobahőmérsékleten figyeltük meg. 2,1–2,35 (m, 2H, -CH₂- 5-ös helyzetben); 2,8–3,4 (m, 10H, -CH₂ 1-es és 6-os helyzetben, N(CH₃)₂); 3,7 és 3,5 (2 dd széles, 1H, H 3a-helyzetben); 3,8 (dd széles, 1H, 1H 3-as helyzetben); 4,05 (s széles, 2H, -CH₂-CO); 4,1 (m széles, 1H, H 7a-helyzetben); 4,2 és 4,45 (d, 1H, 1H 3-as helyzetben); 7–8 (m, 12H aromás).

23. hivatkozási példa

1,06g 7,7-bisz(3-klór-fenil)-perhidroizindol-4-on-hidroklorid 20 ml diklór-metánnal készített és +4 °C-ra lehűtött oldatához 0,45 ml trietil-amint adunk, majd 0,49 g fenil-acetil-kloridot. A reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük 25 °C hőmérsékleten, majd háromszor 30–30 ml vízzel és háromszor 30–30 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagél (granulometria 0,04–0,063 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 2,2 cm, magassága 23 cm. 0,5 bar nitrogénnyomáson ciklohexán és etil-acetát 55:45 térfogatarányú elegyét használjuk, 15 ml-es frakciókat szedünk. A 7–18. frakciót csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot acetónitrilben kikristályosítjuk. A kristályokat leszívjuk, diizopropil-éterrel mossuk, és szárítjuk. Így 0,21 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-klór-fenil)-2-(fenil-acetil)-perhidroizindol-4-ont kapunk. Op.: 160 °C.

24. hivatkozási példa

1,5 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-tolil)-perhidroizindol-4-on-hidroklorid 30 ml diklór-metánnal készített és +4 °C-ra lehűtött szuszpenzióját 1,15 ml trietil-aminnal, majd 0,63 g fenil-acetil-kloriddal kezeljük. A reakcióelegyet 5 órán keresztül keverjük 25 °C hőmérsékleten, majd háromszor 100–100 ml vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük. A maradékot kétszer acetónitrilben kikristályosítjuk, és így 0,36 g (3aRS,7aRS)-7,7-bisz(3-tolil)-2-(fenil-acetil)-perhidroizindol-4-ont kapunk. Op.: 207 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

Eljárás (I) általános képletű izoindolonszármazékok – a képletben

R jelentése hidrogénatom vagy a kettő együtt szén-szén kötést képez;

R' jelentése hidrogénatom vagy allilcsoport és (Ia) általános képletű csoport közül kiválasztott, könnyen eltávolítható csoport, amelyben

R_a és R_b jelentése hidrogénatom vagy adott esetben halogénatommal, alkil-, alkoxi- vagy nitro-csoporttal szubsztituált fenilcsoport és

R_c jelentése azonos R_a és R_b jelentésével vagy alkil vagy alkoxi-alkilcsoport, és

R_a, R_b és R_c legalább egyike adott esetben szubsztituált fenilcsoportot jelent, és

az említett alkil- és alkoxicsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak és 1–4 szénatomosak;

R'' jelentése azonos fenilcsoport, amely adott esetben orto- vagy meta-helyzetben egy halogénatommal vagy egy metilcsoporttal szubsztituált –,

(3aR, 7aR) formáik és a (3aRS, 7aRS) formák keverékei, valamint addíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (II) általános képletű szililezett származékot a képletben R' a fentiek szerint meghatározott könnyen eltávolítható csoport, (R^o)₃ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoportok, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportok és fenilcsoportok és R^{oo} jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-

ciano- vagy fenil-tio-csoport – egy (III) általános képletű ciklohexenon-származékkal – a képletben R és R'' a fenti jelentésűek – reagáltatunk, majd kívánt esetben olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelynek képletében R' jelentése hidrogénatom, az R' könnyen eltávolítható csoportot eltávolítjuk; vagy

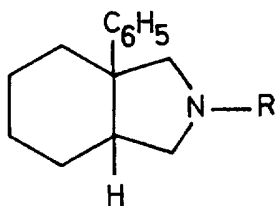
b) egy (V) általános képletű oxazolidinon-származékot – a képletben R' a fentiek szerint meghatározott könnyen eltávolítható csoport – egy (III) általános képletű ciklohexenon-származékkal – a képletben R és R''

a fenti jelentésűek – reagáltatunk, majd kívánt esetben olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelynek képletében R' jelentése hidrogénatom, az R' könnyen eltávolítható csoportot eltávolítjuk; vagy

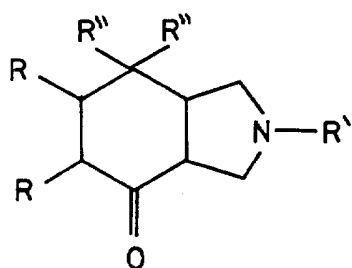
c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R jelentése hidrogénatom, R' jelentése a tritilcsoport kivételével a fentiekben meghatározott és R'' a fenti jelentésű, egy (VI) általános képletű vegyületet – ahol R' jelentése az itt meghatározott – Mannich-reakciónak vetünk alá; vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R és R' jelentése hidrogénatom és R'' jelentése a fentiekben magadott, egy (VIII) általános képletű 2-formil-3-(nitro-metil)-ciklohexanont – a képletben R'' a fenti jelentésű – katalitikusan hidrogénezünk,

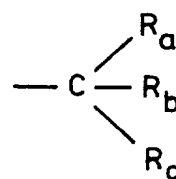
majd kívánt esetben az a)–d) eljárással kapott vegyületet izomerjeire szétválasztjuk és/vagy kívánt esetben addíciós sójává átalakítjuk.



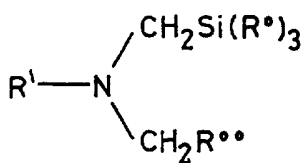
(A)



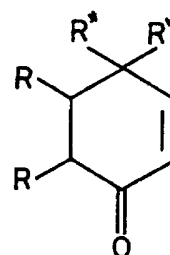
(I)



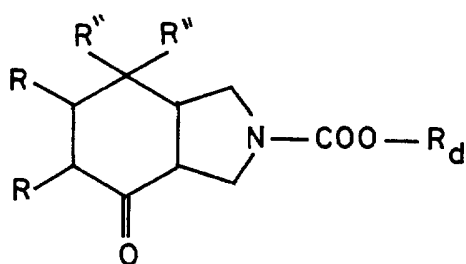
(Ia)



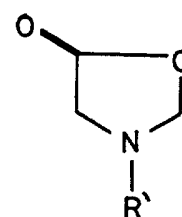
(II)



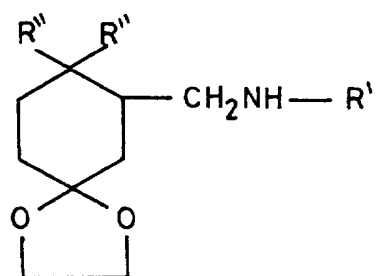
(III)



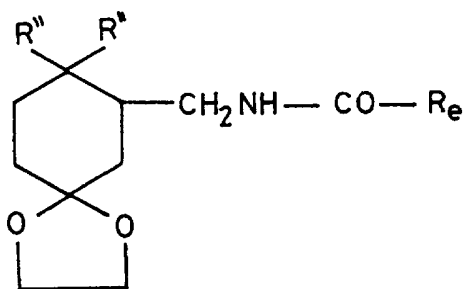
(IV)



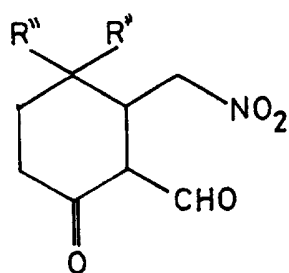
(V)



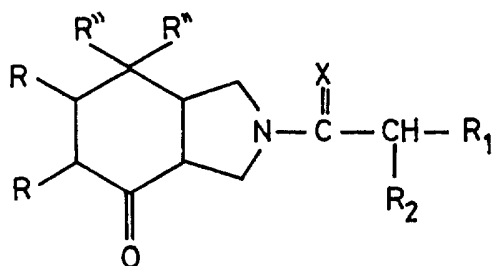
(VI)



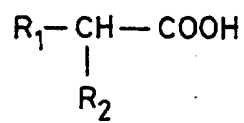
(VII)



(VIII)



(IX)



(X)