

Diss. B 1141

FARMAKOLÓGIAILAG AKTIV

CISZ- ÉS TRANSZ-2-AMINO-1-CIKLOHEXÁNKARBOXAMIDOK ÉS
4a,5,6,7,8,8a-HEXAHIDROKINAZOLIN-4/3H/-ONOK SZINTÉZISE

DOKTORI DISSZERTÁCIÓ

GERA LAJOS

okl. vegyész

Készült:

A József Attila Tudományegyetem

Szerves Kémiai Tanszékén

SZEGED, 1974

T A R T A L O M

	Oldal
I. BEVEZETÉS	1
II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	2
III. KISÉRLETI EREDMÉNYEK	8
III.1. Bevezetés	8
III.2. Kiindulási vegyületek szintézise .	8
III.3. <u>N</u> -Szubsztituált- <u>cisz</u> - és <u>transz</u> -2- -amino-1-ciklopentán- és ciklohexán- karboxamidok	13
III.4. <u>cisz</u> - és <u>transz</u> -2-/Acil-amino/-1- -ciklohexánkarboxamidok	19
III.5. Sztereoegységes 2-/szubsztituált- -amino/-1-cikloalkánkarbonsav-szár- mazékok	22
III.6. 2-Szubsztituált-4a,5,6,7,8,8a-hexa- hidrokinazolin-4/ <u>3H</u> /-onok és ana- lógjaik	24
IV. FARMAKOLÓGIAI EREDMÉNYEK	46
V. KISÉRLETI RÉSZ	50
VI. ÖSSZEFOGLALÁS	82
VII. IRODALOM	84
Köszönetnyilvánítás	90

I. B E V E Z E T É S

A JATE Szerves Kémiai Tanszékén hosszabb ideje foglalkoznak az 1,3-difunkciós vegyületek sztereospecifikus szintézisével a reakcióik összehasonlító vizsgálatával [1-3]. Ezeknek a sztereokémiai célkitűzésű vizsgálatoknak jelentős farmakológiai vonatkozásai is voltak. A kémiai és sztereokémiai szerkezet, valamint a farmakológiai hatás közötti összefüggés vizsgálatához a ciklusos 1,3-aminoalkoholokból és főként az /amino-metil/-ciklopentán és /amino-metil/-ciklohexán vázelemet tartalmazó rokon származékokból farmakológiai kipróbálásra több savamid típusú sorozatot készítettek [4-6].

E munkát folytatva, hasonló céllal szintetizáltuk az aliciklusos-2-amino-1-karboxamidok számos szubsztituált származékát [7, 8]. Ez utóbbi vegyülettípus ciklohexánvázis képviselői biciklussá zárt származékoknak tekinthetők a 4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-onok [9, 10], melyek - és analógjaik - elkészítése reakciómechanizmus vizsgálat, konformációs analízis és farmakológiai szempontból egyaránt érdekesnek tűnt.

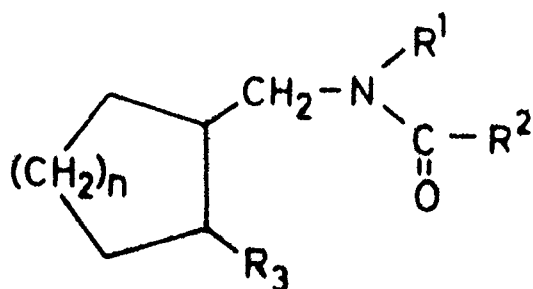
II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Számos savamid típusú vegyület altató, antikonvulzív, antidepresszív, hipotenzív, vagy más értékes farmakológiai hatása ismert [11, 12]. Az /amino-metil/-ciklohexán és a vázban helyettesített rokonaik N-alkil- és N-dialkil-származékai igen széles körben vizsgált analgetikumok [13]. Jóllehet számos analóg vegyület farmakológiai hatását tanulmányozták, azonban a rokon-szerkezetű N-acil-származékokat behatóbban nem vizsgálták.

Az N-/cikloalkil-metil/-savamidok /1/ /1. ábra/, melyek öt-, vagy hattagú cikloalkil-gyűrűje 2-es helyzetben hidroxilcsoportot, vagy halogénatomot tartalmaz, a központi idegrendszerre nyugtató hatásának bizonyultak és a gyógyászatban elsősorban az epilepszia kezelésére lehetnek alkalmasak. Különös előnyük, hogy terápiás indexük nagy [4-6].

Értekezésemben tárgyalt savamidokkal rokon származékok fordulnak elő köztiterméként egy közelmúltban közölt szabadalomban [14], amelyben célvegyületként számos 2-anilino- és 2-/anilino-metil/-1-cikloalkilamin származék előállítására van ismertetve, amelyek vizelethajtó és antidiabetikus anyagoknak bizonyultak.

Az aromás analógok közül megemlítendő az o-[3-



1

$n = 1, 2$

$\text{R}^1 = \text{H}, \text{C}_6\text{H}_4\text{X}, \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4\text{X}$

$\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{X}, \text{C}_6\text{H}_3\text{X}_2, \text{C}_6\text{H}_2\text{X}_3$

$\text{R}^3 = \text{H}, \text{OH}, \text{Cl}, \text{Br}$

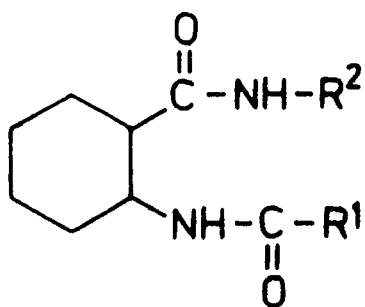
$\text{X} = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{OCH}_3, \text{NO}_2, \text{CH}_3, \text{NH}_2$

1. ábra

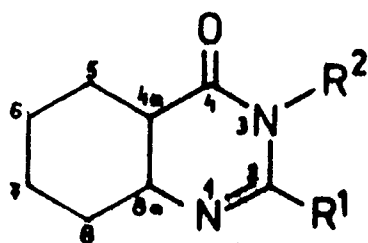
-trifluorometil-/fenil-amino/]-benzoesav, az u.n. flufenaminsav, mint jelentős antiflogisztikum [15, 16].

Mint a bevezetőben már említettük, a 2-/acil-amino/-1-ciklohexánkarboxamidokból /120-137/ viz-elvonással formailag levezethetők a 4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-on-származékok /146-162/ [9, 10].

Míg a kinazolinokat nagy elméleti és gyakor-



120-137

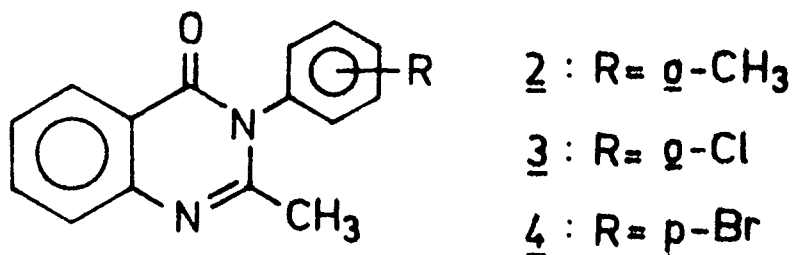


146-162

lati jelentőségük miatt igen széles körben tanulmányozták [17], a hidrogénezett származékaikat, illetve ezek analógjait kevésbé, vagy egyáltalán nem vizsgálták. A kinazolinonok között számos gyógyszerkémiail vonatkozású vegyület található. Indiai szerzők [18] a kinazolin-4/3H/-onok szintézisével egy nem barbiturát típusú hipnotikumhoz a 2-metil-3-/o-toluid/-kinazolin-4/3H/-onhoz /2/ jutottak el, amely "Methaqualon" néven vált ismertté a gyógyászatban. A közelmúltban kimutatták [19], hogy a methaqualon az N-oxidján keresztül bomlik le és metabolizmusának szervezetből kiürülő terméke a megfelelő 2-nitro-savamid, a 2-nitro-benzo-o-toluidid. A rokon kinazolinonok savamid típusú metabolitjainak vizsgálata napjainkban is előtérben van [20].

Előbbieik alapján a hidrogénezett analógok, a hexahidrokinazolin-4/3H/-onok és az N-cikloalkil-karboxamidok egymás melletti vizsgálata a formális szerkezeti rokonságon túlmenően is indokoltnak tűnt.

A methaqualon rokon származékai /pl. 3, 4/ hipnotikus [21] és antikonvulzív [22] hatásúaknak bizonyultak. A fenti szintézisek folytatásaként

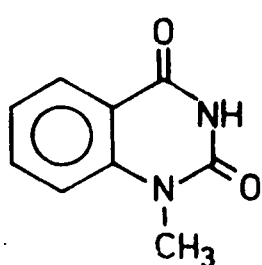


ZAHEER és munkatársai [23] számos kinazolin-4/3H/-ont szintetizáltak. A 3-as helyzetbe szubsztituált-/2-fenil-etil/-csoportokat építették be és vizsgálták a vegyületek központi idegrendszerre gyakorolt hatását.

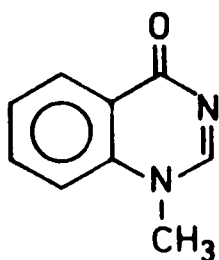
A tanulmányozott vegyületek közül a 2-metil-3-
-[o-klór-/2'-fenil-etil/]-kinazolin-4/3H/-on szedatív, trankvilláns, gyulladásgátló, köhögéscsillapító hatással rendelkezett. A kémiai szerkezet és farmakológiai hatás összefüggésének vizsgálata, valamint a központi idegrendszerre gyakorolt hatás kiértékelése céljából SATTUR és BHANULATI [24] a 3-as helyzetben szubsztituált-benzilcsoportot tartalmazó kinazolin-4/3H/-on-származékok szintézisét is elvégezték. Kintűnt, hogy a 3-as helyzetbe a fenil-, vagy 2-fenil-etilcsoport helyett a benzilcsoport bevitele a fiziológiai aktivitást nem fokozta.

ECSERY és munkatársai [25] antranilsavból kiindulva 2,3-diszubsztituált-kinazolin-4/3H/-onokat szintetizáltak, amelyek altató és görcsoldó hatással rendelkeztek.

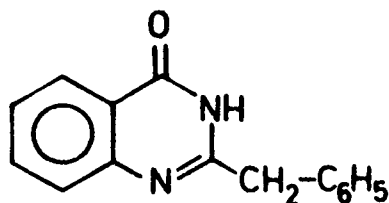
A kinazolin-4-onok jelentőségét mutatja PAKRASHI és munkatársainak [26] 1962-ben közzétett munkája, amelyben beszámolnak arról, hogy a Glicosmis arborea indiai növényből három mellék alkaloidot, a glikozmicint /5/, glikozint /6/ és a glikozminint /7/ sikerült izolálniok. Szerkezetüket későbbi közleményükben [27] igazolták.



5



6



7

O'DONOVAN és munkatársai [28] megvalósították az arborin nevű kinazolinon-alkaloid fenil-alaninból kiinduló bioszintézisét. Az arborin Glikosmis arboe-rea növény levelének fő alkaloidja 1-metil-2-benzil-kinazolin-4/1H/-on szerkezetű.

A 2-helyzetben szubsztituált kinazolin-4/3H/-on származékokból készítették azokat a triciklokinazolin-származékokat, amelyeknél először vizsgálták egy adott

szerves molekula elektroneloszlása és rákkeltő hatása közötti összefüggést [29].

E rövid irodalmi összefoglalásból is kitűnik, hogy számos természetes anyag kinazolinon vázat tartalmaz és az említett aminokarboxamidok és kinazolinonok elméleti, gyakorlati és farmakológiai szempontból egyaránt figyelemre méltó vegyületek.

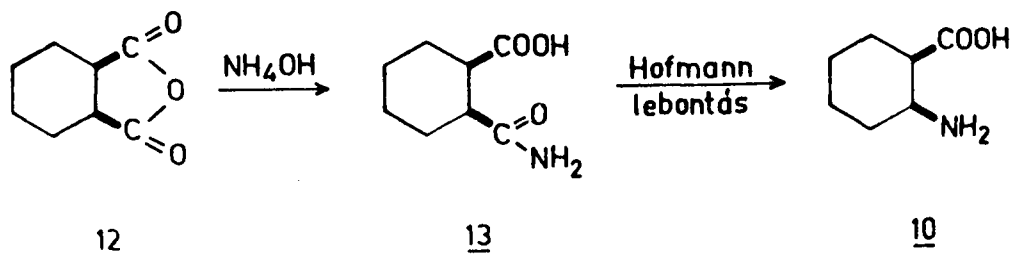
III. KISÉRLETI EREDMÉNYEK

III.1. Bevezetés

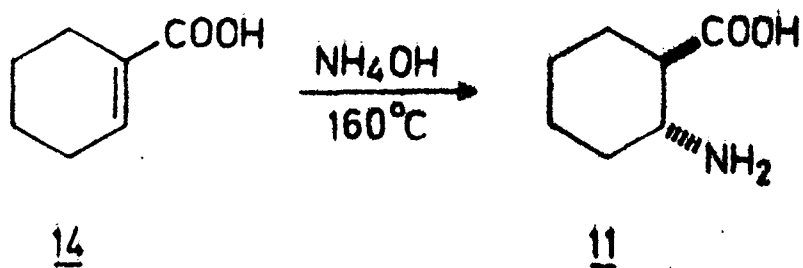
Az aliciklusos β -aminokarboxamidok és a hexahidrokinazolin-4/3H/-onok készítésénél sztereoeegységes cisz- és transz-vegyületek előállítására törekedtünk. Ezért szintézisüket sztereoeegységes cisz- és transz-2-amino-1-ciklopentán- és ciklohexán-karbonsavakból valósítottuk meg. Mivel ezen kiindulási vegyületeket már szintetizálták, előállításukat csak röviden ismertetem.

III.2. Kiindulási vegyületek szintézise

A cisz-2-amino-1-ciklohexánkarbonsav /10/ a cisz-hexahidroftálsavanhidridből /12/ cisz-2-karboxi-1-ciklohexánkarboxamidon /13/ át Hofmann lebontással nyerhető [30].



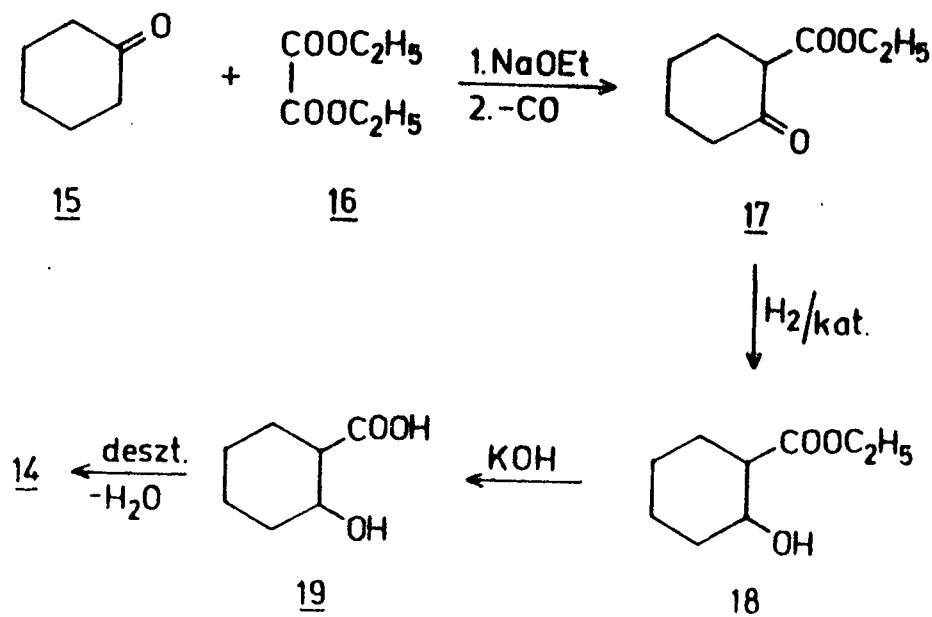
A transz-2-amino-1-ciklohexánkarbonsavat /11/ az 1-ciklohexén-1-karbonsavból /14/ ammónia addícióval állítottuk elő [30].



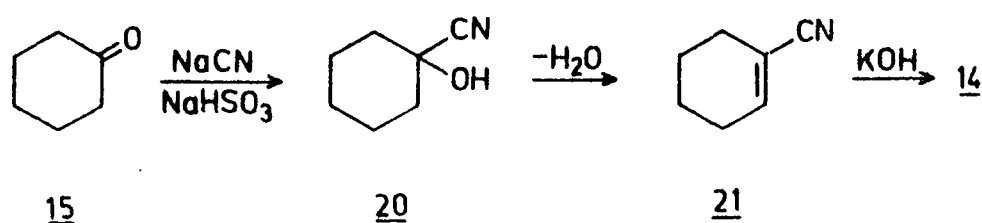
Az 1-ciklohexén-1-karbonsav /14/ nyerése kétféle eljárással történt.

Az egyik módszer szerint a ciklohexanon /15/ és dietil-oxalát /16/ Claisen-kondenzációjával, majd dekarbonilezésével etil-2-oxo-1-ciklohexánkarboxilátot /17/ állítottuk elő [31], amelyet Raney-nikkel katalizátor alkalmazásával hidrogénnel redukáltunk. Az így kapott etil-2-hidroxi-1-ciklohexánkarboxilátot /18/ kálium-hidroxid oldattal hidrolizálva a 2-hidroxi-1-ciklohexánkarbonsavat /19/ nyertük [32], amelyet légköri nyomáson desztillálva dehidratálással az 1-ciklohexén-1-karbonsav /14/ keletkezett [3].

A másik módszer szerint ciklohexanon /15/ és nátrium-cianid vizes elegyéhez só-jég hűtés mellett nátrium-hidrogén-szulfít vizes oldatát adagolva az 1-hidroxi-1-ciklohexánkarbonitrilhez /20/ jutottunk. A nyers termékből vízmentes piridin-benzolos oldatban foszfor-triklorid-oxidos vízelvonással az 1-ciano-1-ciklohexént /21/ kaptuk, amelynek kálium-hidroxid

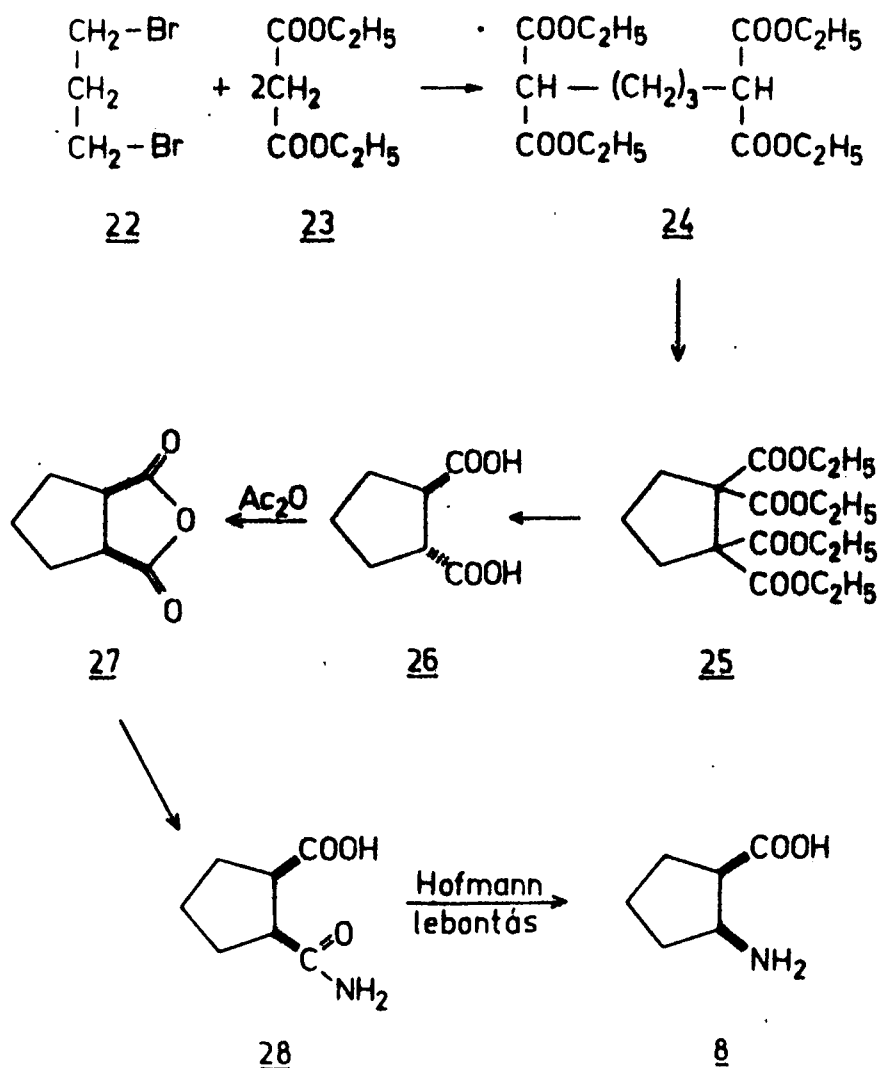


oldattal való hidrolizisével az 1-ciklohexén-1-karbonsav /14/ keletkezett [3, 33].

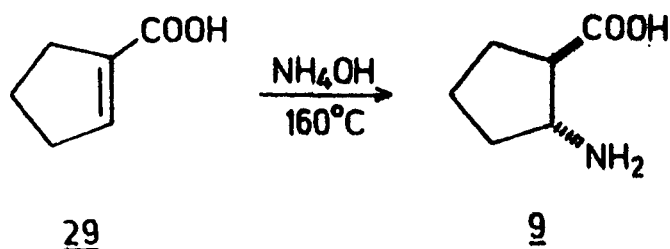


A cisz-2-amino-1-ciklopentánkarbonsavhoz /8/ vezető klasszikus szintézisút 1,3-dibróm-propánból /22/ és dietil-malonátból /23/ indul ki. A kapott tetraetil-1,1,5,5-pentántetrakarboxilát /24/ nátrium-etanolát abszolút etanolos oldatában brómmal tetraetil-1,1,2,2-ciklopentántetrakarboxiláttá /25/ ciklizálható, melynek vizes kénsavas-ecetsavas

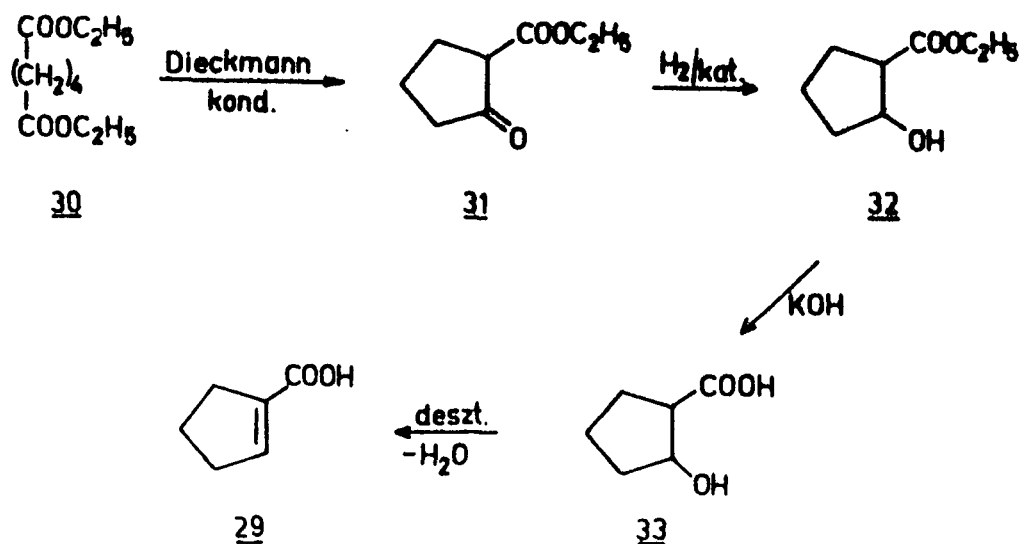
közegben végrehajtott hidrolizise és részleges dekarboxilezése ciklopentán-transz-1,2-dikarbonsavat /26/ eredményezett [34]. A 26-ból ecetsavanhidriddel ciklopentán-cisz-1,2-dikarbonsavanhidrid /27/ állítható elő [35], mely vizes ammóniával cisz-2-karboxi-1-ciklopentánkarboxamidot /28/ adott. A 28-ból a ciklohexán-vázis analógnál ismertetett úton Hofmann-lebontással [30] nyerhető a cisz-2-amino-1-ciklopentánkarbonsav /8/.



A transz-2-amino-1-ciklopentánkarbonsav /9/ az 1-ciklopentén-1-karbonsavból /29/ ammónia addícióval készíthető [30, 36].



Az 1-ciklopentén-1-karbonsav /29/ a 2-hidroxi-1-ciklopentánkarbonsav /33/ légköri nyomáson megvalósított desztillációjában bekövetkező dehidratálódással állítható elő. A 33-at az etil-/2-oxo-1-ciklopentánkarboxilát//31/ redukciójával /32/, majd annak hidrolízisével nyertük [37]. A 31 vegyület a

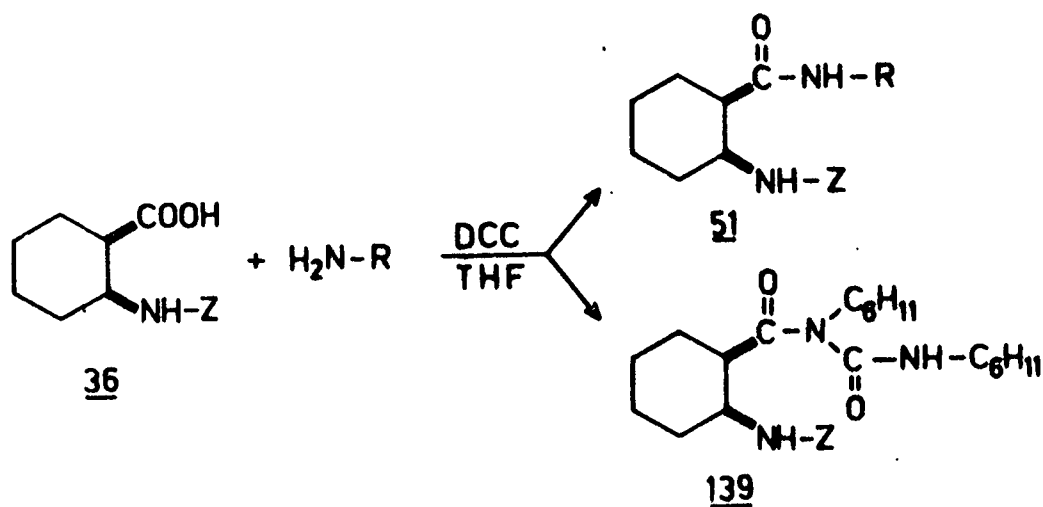


dietyl-adipát /30/ Dieckmann-kondenzációjával készíthető [38].

III.3. N-Szubsztituált-cisz- és transz-2-amino-1-ciklopentán- és ciklohexánkarboxamidok

Az N-szubsztituált-cisz- és transz-2-amino-1-cikloalkánkarboxamidok /83-115/ készítésére a peptidkémiában használatos módszereket alkalmaztuk. A β -aminosavakat /8-11/ benzil-/klór-formiát/-tal kezeltük [39] és az így nyert cisz- és transz-2-/karbobenzoxi-amino/-1-ciklopentán- és ciklohexánkarbonsavak /34-37/ közül a cisz- és transz-2-/Z-amino/-1-ciklohexánkarbonsavat /36, 37/ /Z=karbobenzoxi/ aminokkal diciklohexil-karbodiimid /DCC/ kondenzálószer alkalmazásával reagáltattuk. A butilamin és a 2-/m,p-dimetoxi-fenil/-etil-amin esetében csak sóképződés volt kimutatható, savamidképződés nem játszódott le.

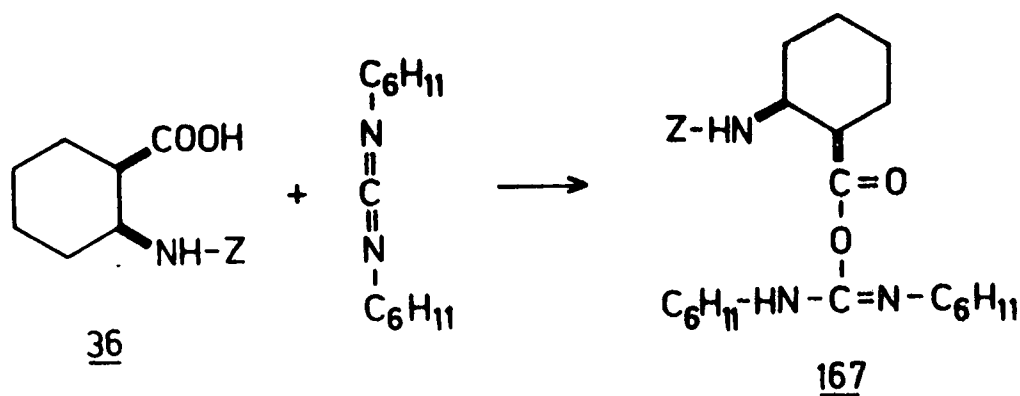
A 36 p-klór-anilinnel tetrahydrofuranban /THF/ azonban a cisz-2-/Z-amino/-1-ciklohexán-p-klór-karboxanilid /51/ képződése mellett N-acil-N,N'-diciklohexil-karbamid-származékot /139/ is szolgáltatott. Hasonló mellékreakció a peptidszintézisnél is ismert [40, 41].



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl (p)}$

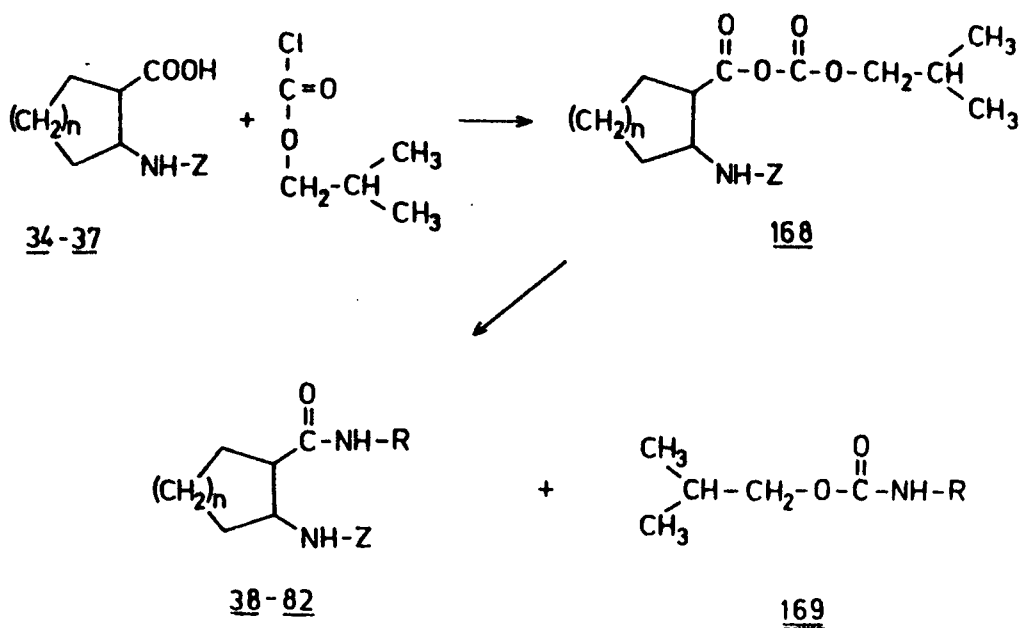
$\text{Z} = -\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

Az N-acil-karbamid-származék /139/ az elsődlegesen létrejövő addíciós termékből /167/ $0 \rightarrow \text{N}$ -acilvándorlással keletkezik.



A 2-amino-1-karboxamidok előállítására alkalmasabbnak bizonyult a vegyes anhidrides eljárás [42].

A Z-aminosavból /34-37/ tetrahydrofuranban trietil-amin /TEA/ jelenlétében izobutil-/klór-formiát/-tal képzett vegyes anhidridet /168/ a megfelelő aminokkal -10°C -on reagáltattuk. Az N-szubsztituált-cisz- és transz-2-/karbobenzoxi-amino/-1-ciklohexán- és ciklopentánkarboxamidok /38-71, 72-78 és 79-82/ /1., 2. és 3. táblázat/ 60-80%-os termeléssel képződtek.

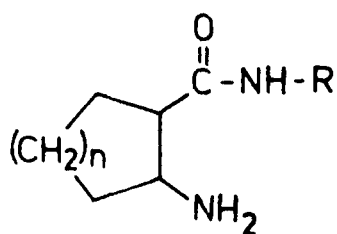


$n = 1, 2$

konfiguráció: cisz, vagy transz

Melléktermékként [43, 44] karbaminsav-észterek is /169/ keletkeztek. Szekunder aminokkal /dietil-amin, N-metil-benzil-amin/ és gyűrűs szekunder aminokkal /piperidin, morfolin/ ez a reakció sem vezetett a kívánt eredményre, hanem a szekunder aminoknak megfelelő karbaminsav-észterek képződtek. A vegyes anhidrides eljárás reakciómechanizmusát figyelembe véve az előbbieket ellentmondásosnak tűnhetnek. Ugyanis a bázikusabb szekunder aminok nukleofil szubsztituációja kedvezőbb lenne, mint a savamidképzésben alkalmazott primer aminoké. Elképzelhető azonban, hogy a szekunder aminok esetén a reakció a térbeli gátlás következtében a karbaminsav-észter képződése irányába tolódik el.

A 38-78 és 81 Z-védőcsoportját jégecetes hidrogén-bromiddal távolítottuk el [45], mivel a palládium-csontszénés hidrogenolízis [39, 46] nem vezetett a megfelelő eredményre. Az alkalmazott eljárásnak az is előnye, hogy farmakológiai vizsgálatra a 2-amino-1-karboxamidok hidrogén-bromidos sói kerülhettek. Néhány esetben /higroszkópos vegyület, tisztítási nehézségek/ a bázist Varion AD anioncserélő gyantán felszabadítottuk. A hidrogén-bromid eltávolítása nátrium-hidrogén-karbonáttal csak a tiszta sók esetében volt alkalmazható. Az előállított 2-amino-1-ciklohexán-karboxamidokról és hidrogén-bromidjaikról 2. ábra, valamint a 4. és 5. táblázat ad áttekintést.



115 : n=1, cisz

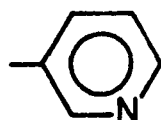
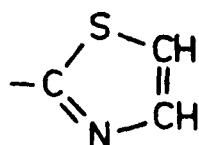
83-108 : n=2, cisz

109-114 : n=2, transz

a=bázis, b=HBr, c=HCl

R = CH₂(CH₂)₂CH₃, C₆H₄X, CH₂-C₆H₄X, CH₂CH₂-C₆H₅

CH₂CH₂-C₆H₃(OCH₃)₂ (m, p)

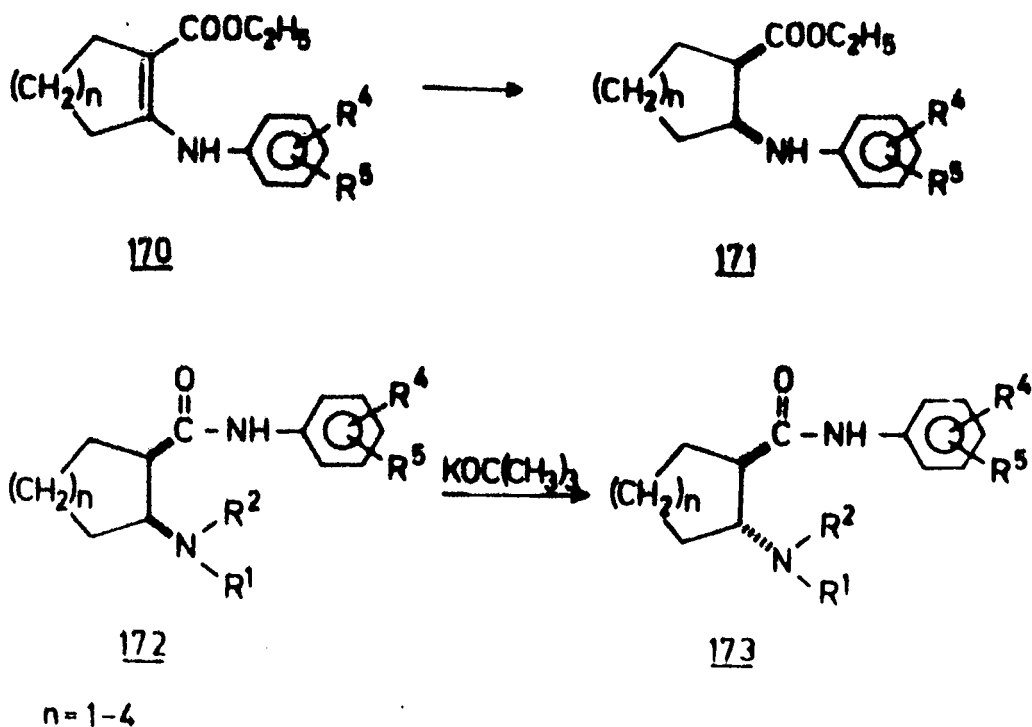


X = CH₃, F, Cl, Br, CF₃

2. ábra

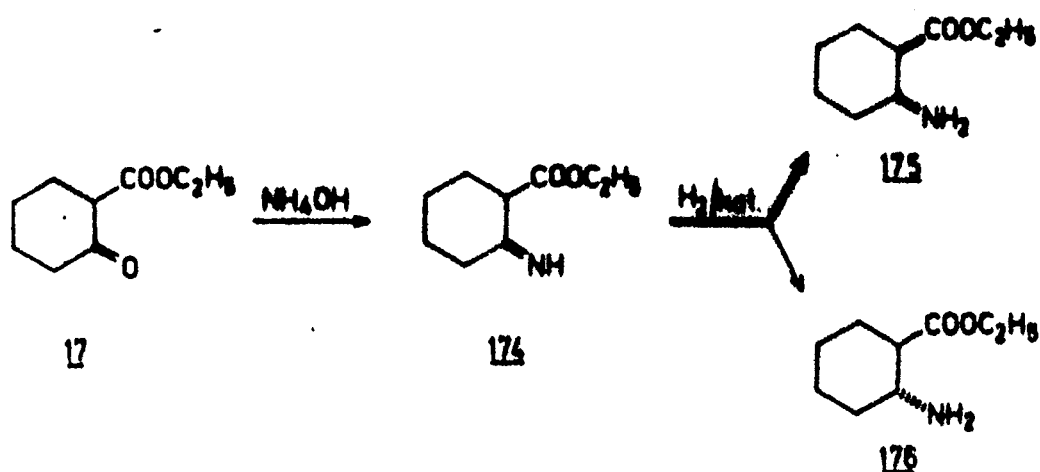
Mint az elméleti részben említettük, az általunk előállított cisz- és transz-2-amino-1-karboxamidokkal /83-115/ rokon származékok fordulnak elő köztiterméként egy közelmúltban közölt szabadalom-ban [14], amelyben célvegyületként számos 2-anilino- és 2-/anilino-metil/-1-ciklohexil-amin-származék előállítását közlik. SZMUSZKOVICZ az etil-2-oxo-1-ciklohexánkarboxilátból /17/ aminokkal készített énaminok /170/ redukciójával cisz-származékok /171/ képződését írja le, bár - mivel ezek csak közti-

termékként szerepeltek - a vegyületek sztereohomogenitását nem bizonyította. Az így nyert cisz-izomereket /172/ kálium-tero-butiláttal a megfelelő transz-vegyületekké /173/ izomerizálta, majd ezeket - szintén a sztereoegységesség bizonyítása nélkül - a célvegyületekké alakította.



BERNÁTH és munkatársai [3] kimutatták, hogy az etil-2-oxo-1-ciklohexánkarboxilátból /17/ ammónium-hidroxiddal igen könnyen képződő imino-származék /174/ katalitikus redukciója mindig a cisz- és transz-izomerek keverékét /175, 176/ szolgáltatja.

Az aliciklusos 1,2-diszubsztituált rendszerek izomerizációja egyensúlyra vezető reakció, amely

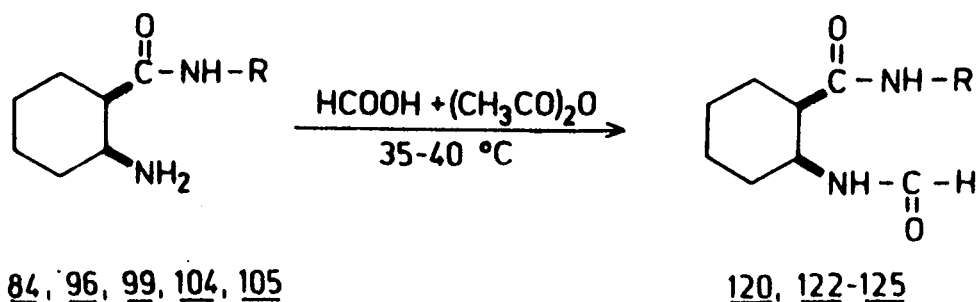


csak a transz-izomer fő mennyiségében való, de nem kizárólagos képződését biztosítja [47]. Ezért a SZMUSZKOVICZ által követett úton nyert vegyületek /170-173/ sztereoeegységessége csak fenntartással fogadható el.

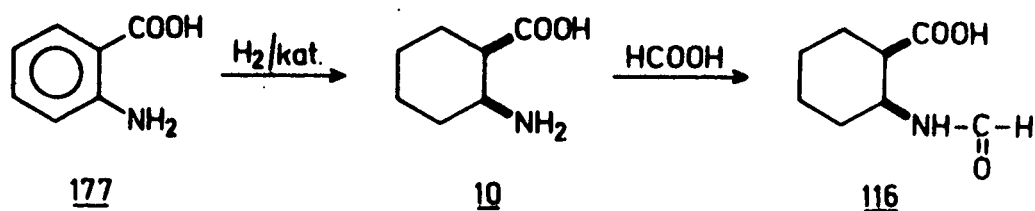
III.4. cisz- és transz-2-/Acil-amino/-1-ciklohexán- karboxamidok

A cisz-2-amino-1-ciklohexánkarbonsav /10/ formilezését hangyasav és ecetsavanhidrid elegyével végeztem [55]. Az így elkészített cisz-2-/formil-amino/-1-ciklohexánkarbonsavat /116/ vegyes anhidrides eljárással [42] nem sikerült 2-/formil-amino/-1-karboxamiddá alakítani.

A cisz-2-/formil-amino/-1-ciklohexánkarboxamidokat /120, 122-125/ /6. táblázat/ az előzőekben ismertetett megfelelő N-szubsztituált-cisz-2-amino-1-ciklohexánkarboxamidok formilezésével tudtuk előállítani. Ez az út azonban a vegyületek szintézisét hosszadalmasabbá tette.



LeBEL és munkatársai [48] a 116 formilszármazékot az antranilsav /177/ katalitikus hidrogénezésével nyert 10 hangyasavas melegítésével állították elő.

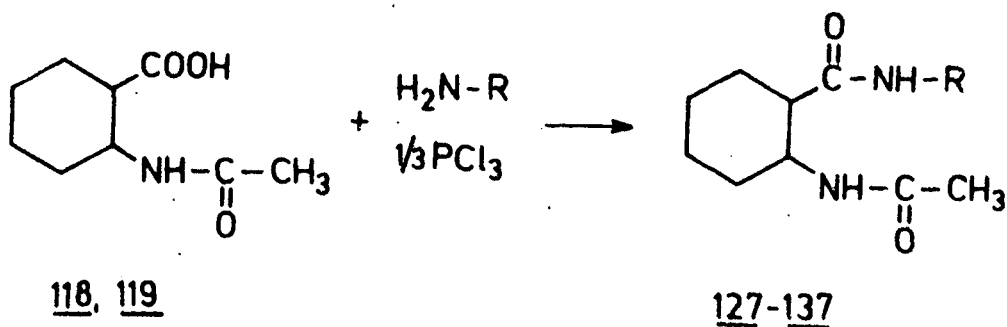


Az előbbieket alapján kétségbe vonható, hogy az antranilsav katalitikus hidrogénezésével sztereoegységes hexahidro-antranilsavat /10/ és belőle sztereoegységes 116 cisz-származékot kaptak volna. Erre lehet

következtetni a formilvegyület LeBEL által közölt /op.: 200-201 °C/ és az általunk talált olvadáspont-érték /op.: 206-208 °C/ jelentős különbsége alapján.

A cisz-2-/acetyl-amino/-1-ciklopentánkarbonsavat /119/ a cisz-2-amino-1-ciklopentánkarbonsav /8/ ecetsavanhidriddel történő acilezésével állítottuk elő [49]. A cisz- és transz-2-/acetyl-amino/-1-ciklohexánkarbonsavat /117, 118/ hasonló módon kaptuk.

A 117, 118 vegyületek aminosavakkal megkísérelt Grimmel-típusú [50] reakciója nem a várt hexahidrokinazolinon-származékokhoz, hanem N-szubsztituált-cisz- és transz-2-/acetyl-amino/-1-ciklohexánkarboxamidok /127-137/ 7. és 8. táblázat/ képződéséhez vezetett. A cisz vegyületből /117/ kiindulva a reakció kis mennyiségű /4-5%/ transz-származékot is eredményezett. A cisz-transz-izomerek frakcionált kristályosi-



konfiguráció: cisz (7. táblázat)

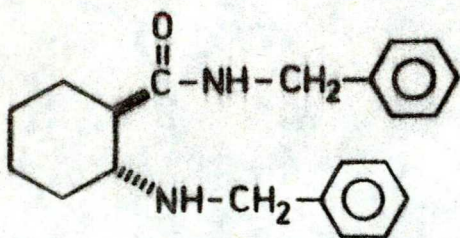
transz (8. táblázat)

tással könnyen szétválaszthatók voltak.

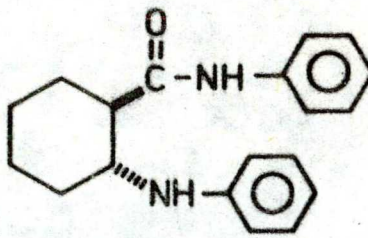
III.5. Sztereoeegységes 2-/szubsztituált-amino/-
-1-cikloalkánkarbonsav-származékok

McKEY és munkatársai [51] sztereokémiai vizsgálataik során megkísérelték PLIENINGER és SCHNEIDER módszerével [30] az 1-ciklohexén-1-karbonsavra /14/ a ciklohexil-aminok nukleofil addícióját. Minden esetben a kiindulási anyagokat kapták vissza.

Hasonló próbálkozásokat végeztünk anilinnel, benzil-ammal, 2-fenil-etil-ammal és homoveratril-ammal, amelyek csak részben vezettek a kívánt eredményre. A benzil-ammal és anilinnel megkísérelt reakciók során a 140, ill. 141 vegyületeket tudtuk izolálni.



140



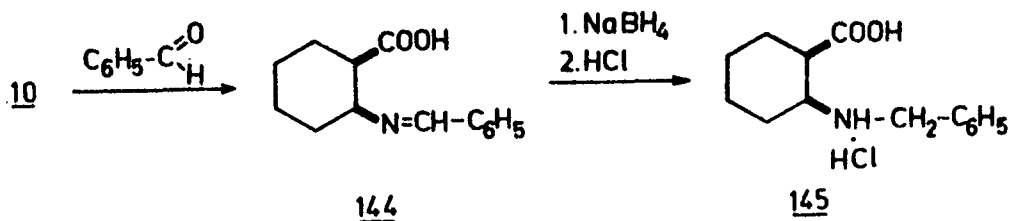
141

Amin feleslegben abszolút körülmények között az addíció mellett savamidképződés is lejátszódott.

A 141 képződése jóval kisebb mértékű volt, mint a 140 képződése, ami valószínűleg az aminok bázicitásbeli különbségével magyarázható.

Az 1-ciklopentén-1-karbonsavból /29/ benzil-
-aminnal az N-benzil-transz-2-/benzil-amino/-1-cik-
lopentánkarboxamid /142/ készítés azonban kevésbé
volt eredményes, mint a ciklohexénvázazs homológ azo-
nos reakciója. A 140 sósavas hidrolízisével a transz-
-2-/benzil-amino/-1-ciklohexánkarbonsavat /143/ kap-
tuk.

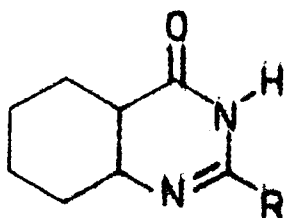
Sztereospecifikus úton előállítottuk a 143
cisz-izomerjét /145/. A cisz-2-amino-1-ciklohexán-
karbonsavból /10/ benzaldehiddel készített 144 Schiff-
-bázist [52] nátrium-[tetrahidro-borát/III/]-mal [53]
cisz-2-/benzil-amino/-1-ciklohexánkarbonsavvá /145/
redukáltuk.



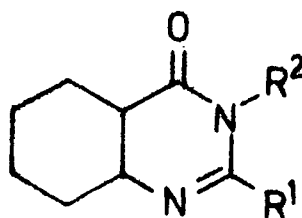
A /144/ Schiff-bázis hidrogénezése Raney-nikkel
katalizátor jelenlétében 60 °C-on, nem a kívánt 145-öt
eredményezte. A 10 izolálásából hidrogenolízisre lehe-
tett következtetni [54].

III.6. 2-Szubsztituált-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-
kinazolin-4/3H/-onok és analógjaik

ARMAREGO és munkatársai igazolták, hogy mind az 1-, mind a 3-helyzetben szubsztituált cisz- és transz-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-onok bomlékonyak [55]. Ezt figyelembe véve a 2-szubsztituált-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-onok /147-158/ szintézisét tűztük ki célul. E munka során felmerült szerkezeti kérdések megoldása céljából néhány 2,3-diszubsztituált-hexahidrokinazolin-4/3H/-ont /159-162/ is szintetizáltunk /3. ábra/.



147-158



159-162

konfiguráció: cisz, vagy transz (9. táblázat)

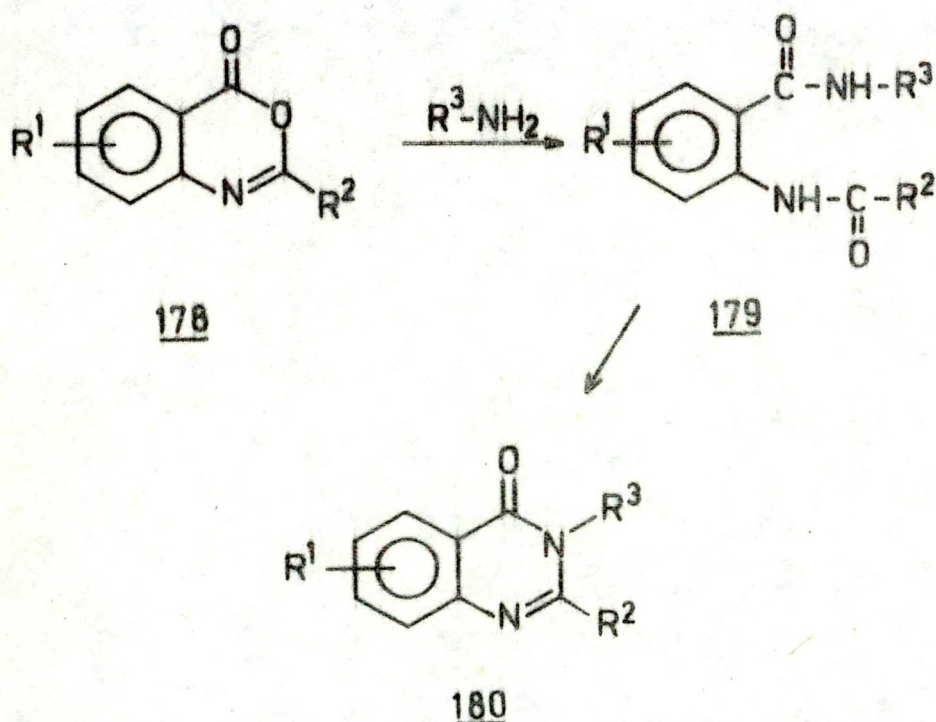
R: CH₃, C₆H₅, C₆H₄X(p), CH₂C₆H₅, CH₂-C₆H₄Cl(p)
CH₂-CH₂-C₆H₃(OCH₃)₂(m,p)

R¹: CH₃, C₆H₅

R²: H, CH₃, C₆H₅

X = Cl, Br, OCH₃, NO₂

Benzoxazinonokból /178/ alifás és aromás primer aminokkal 2,3-diszubsztituált-kinazolinonok /180/ készíthetők [56]. ZENTMYER és WAGNER [57] kimutatták, hogy a reakció első lépése a benzoxazinon /178/ gyűrű felnyílásával az N-szubsztituált-2-/acil-amino/-benzamid /179/ képződése, amelyből vizkilépéssel kinazolinon /180/ keletkezik.



A gyűrűzárás gyakran csak igen erélyes reakció-körülmények között valósítható meg vízelvonószerek /difoszfor-pentaoxid, cink-diklorid, ecetsavanhidrid/, vagy katalizátorok /rézpor, vaspor/ alkalmazásával.

A cisz- és transz-2-/acetil-amino/-1-ciklohexán-karbonsavból /117-118/ diciklohexil-karbodiimiddel elkészítettük a 2-metil-cisz- és transz-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrobenzoxazin-4/4H/-onokat /164, 165/, amelyeket

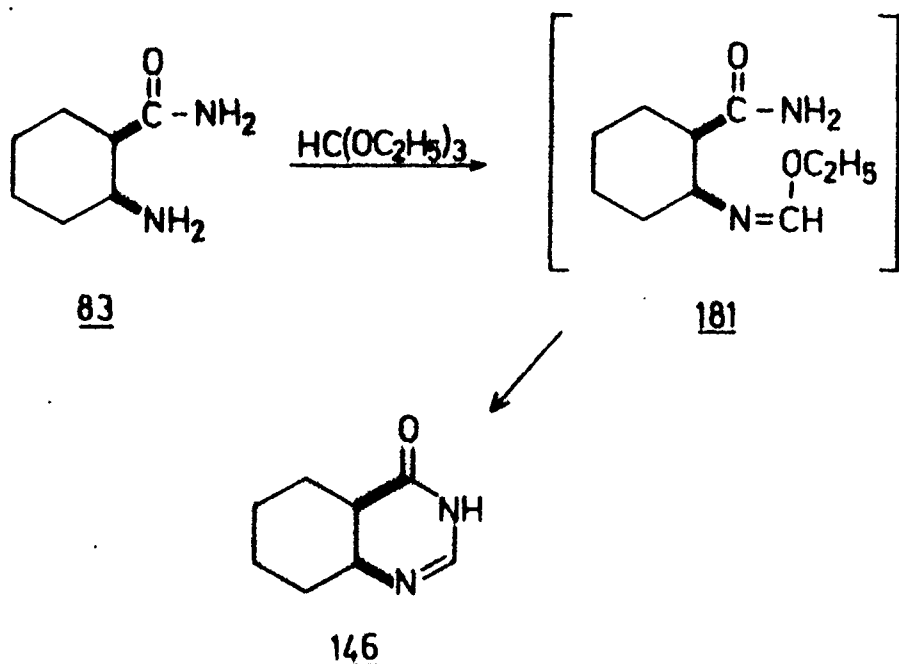
aminokkal reagáltatva az N-szubsztituált-cisz- és transz-2-/acetyl-amino/-1-ciklohexánkarboxamidokat /127, 131, 132, 137/ nyertük.

A cisz- és transz-2-/acetyl-amino/-1-ciklohexánkarboxamidokat /127-137/ megpróbáltuk vízelvonószerek alkalmazásával hexahidrokinazolinonokká alakítani. A legerélyesebb vízelvonószerek /foszfor-triklorid-oxid, difoszfor-pentaoxid, polifoszforsav-ecetsavanhidrid/, valamint katalitikus módszerek /rézpor, vaspor/ alkalmazása sem eredményezett gyűrűzáródást, hanem az acil-amidok többnyire dekomponálódtak, elszenesedtek. Az ecetsavanhidrides melegítésnél pedig a megfelelő acetyl-amin izolálásával átacileződés volt megfigyelhető.

A hexahidrokinazolin-4/3H/-onok szintézisének tehát az olyan reakciókat el kellett vetnünk, amelyek a 2-/acetyl-amino/-1-ciklohexánkarboxamid köztitermékén át vezetnek volna a kívánt termékhez.

A hexahidrokinazolin-4/3H/-onok alapvegyületének tekinthető transz-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-ont transz-2-amino-1-ciklohexánkarboxamid és trietil-ortoformiát reakciójával először csak 1969-ben állították elő [58]. 1971-ben a kinazolinonok tautomeriájának vizsgálatával kapcsolatban [55] 1-metil- és 3-metil-hexahidrokinazolinonokat szintetizáltak.

Az ortosavészteres reakciók esetén hexahidrokinazolinon /146/ gyűrűzárás valószínűleg a cisz-2-amino-1-ciklohexánkarboxamidból /83/ és a trietil-ortoformiátból képződő 181 köztiterméken át következik be [59].



Az általunk előállított cisz- és transz-2-amino-1-ciklohexán-p-klór-karboxanilid /95, 111/ trietil-ortoformiáttal megkísérelt reakciója azonban csak a cisz- és transz-2-/formil-amino/-1-ciklohexán-p-klór-karboxanilidet /121, 126/ szolgáltatotta. Ez összhangban van ARMAREGO eredményével [55], aki az orto-formiáttal végzett gyűrűzárásai során a reakciók melléktermékeként a megfelelő 2-/formil-amino/-1-karboxamidokat is elkülönítette. A formil-származékok ecetsavanhidriddel hexahidrokinazolinonná való átalakítását kataliti-

kus mennyiségű foszforsav, tömény kénsav, vagy poli-foszforsav alkalmazásával sem sikerült megvalósítanunk.

A 2-szubsztituált-hexahidrokinazolin-4/3H-onok előállítása céljából a cisz-2-amino-1-ciklohexán-karboxamidot /83/ alifás- és aromás-ortosavészterekkel reagáltattuk. A megfelelő hexahidrokinazolin-4/3H-onok /146-148/ képződése a trietil-ortoformiát, trietil-ortoacetát és a trietil-ortobenzoát sorrendben jelentős mértékben csökkent. Ez az ortosavészterek reaktivitásának azonos irányú változásával [60] magyarázható.

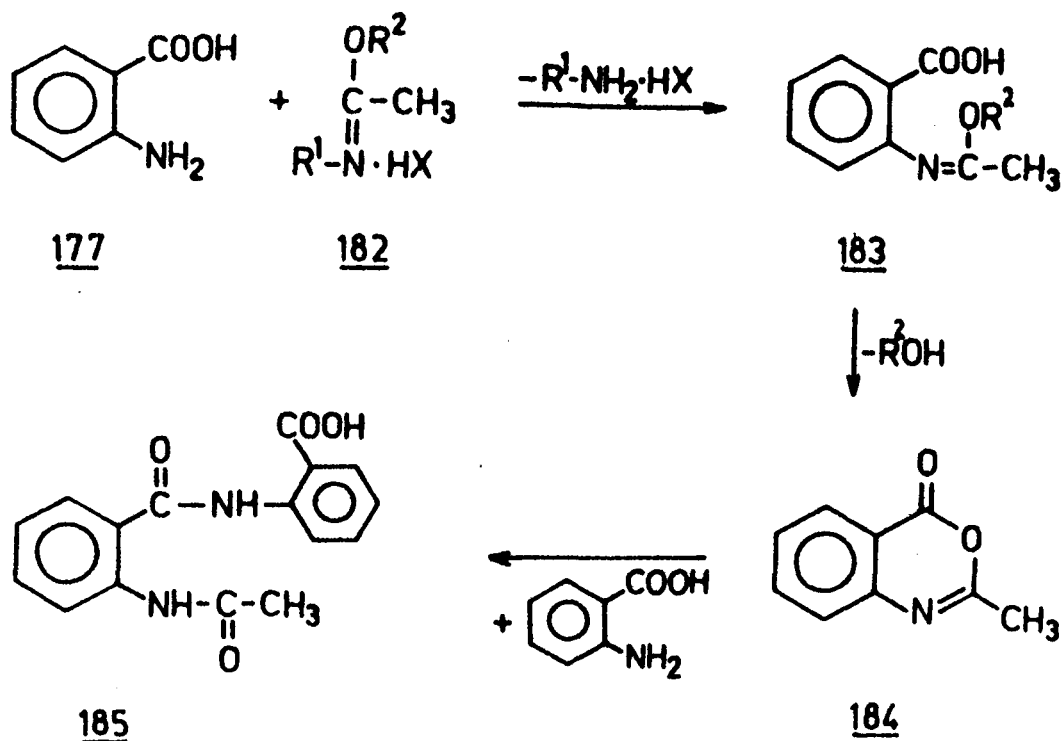
Mivel farmakológiai kipróbálás szempontjából éppen a különböző szubsztituált 2-arilszármazékok előállítását terveztük, ezek szintézise során pedig az ortosavészteres eljárás csak igen gyenge nyeredéket eredményezett, más szintézis lehetőségét kellett keresnünk.

ECSERY és KÓSA [61] az acetimidát sók és az antranilsav reakcióját tanulmányozva az antranilsavból /177/ és etil-metán-karboximidát-hidrokloridból /182/ etil-N-/o-karboxi-fenil/-metán-karboximidátot /183/ nyertek. A reakció mechanizmusát a WEYGAND és munkatársai által [62] az aminosavak és karboximidát-sók reakciójára levezetett mechanizmus analógiájára adják meg.

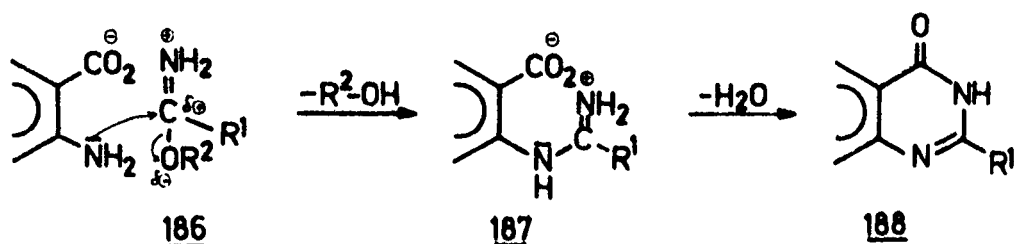
Az antranilsav /177/ aminocsoportja támad a karboximidát /182/ iminocsoportot hordozó szénatomjára és etil-N-/o-karboxi-fenil/-metán-karboximidát /183/ képződik, és az alkalmazott karboximidátból a megfelelő amin, ill. sója szabadul fel. A 183 közti állapot azonos az antranilsav trietil-ortoacetátos reakciójakor képződő köztitermékkel. A 183 alkohol kilépése közben 2-metil-4a,5,6,7,8,8a-benzoxazin-4/4H/-onná /184/ alakul át, amely a jelenlévő antranilsavval /177/ a 2-/acetyl-amino/-2'-karboxi-benzanilidet /185/ szolgáltatja. A 185 sósavtartalmú ecetsavban 2-metil-3-/2'-karboxi-fenil/-3,4-dihidrokinazolin-4-onná volt alakítható.

Mint a vázolt mechanizmus alapján látható, a karboximidát sókkal az antranilsav N-acil-karboxamid származékot /185/ ad. A köztitermék kinazolinonná alakítható, viszont a hexahidro-analóg - az előzőekben kifejtettek alapján - a hexahidrokinazolinonok szintézise céljára alkalmatlan. Ezért tanulmányozni kezdtük a cisz- és transz-2-amino-1-ciklohexánkarbonsav /10, 11/ és az imidátok [63-65], ill. N-szubsztituált-imidátok [66-69] gyűrűzárási reakcióját.

Hasonló szintézisről az aromás sorban RIED és STEPHAN [70] számoltak be. Az antranilsavat imidátokkal alkoholos oldatban reagáltatták és jó termeléssel



2-szubsztituált-kinazolin-4/3H/-onokat kaptak. Szerintük [71] a reakció első lépése az imidát protonálódása /186/, melyet az antranilsav nukleofil nitrogénatomjának támadása és egy mol etanol kilépése követ, miközben amidin /187/ képződik, mely gyűrűzárással a /188/ kinazolin-származékot adja /4. ábra/.



4. ábra

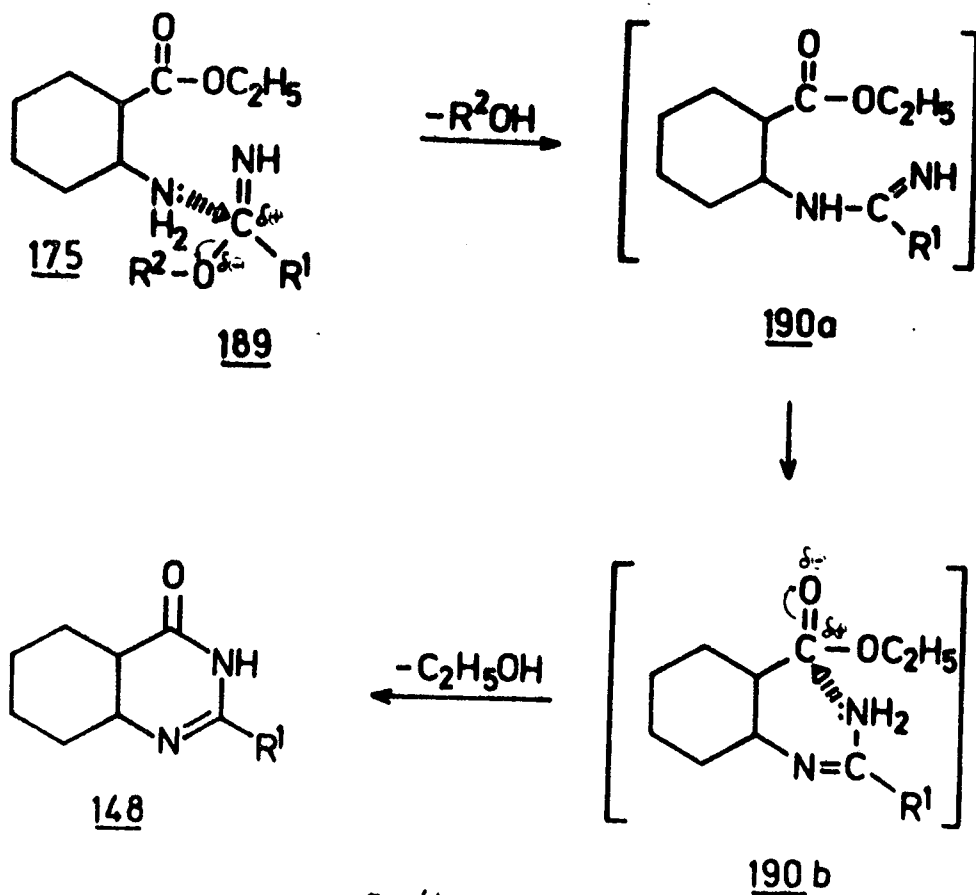
A feltételezett protonkatalizist megerősítette az etil-antranilát és imidát reakciója, amelynél azt találták, hogy a kinazolinon képződés magas hőmérsékleten is csak gyenge termeléssel játszódott le [70].

A cisz-2-amino-1-ciklohexánkarbonsav /10/ és az etil-cisz-2-amino-1-ciklohexánkarboxilát /175/ klór-benzol forráspontján /132 °C/ az aromás analógtól, az etil-antraniláttól eltérően etil-benzimidáttal /189, $R^1 = C_6H_5$ / nagyon jó termeléssel szolgáltatja a 2-fenil-cisz-hexahidrokinazolin-4/3H/-ont /148, $R^1 = C_6H_5$ /. Tehát protonkatalízis nélkül is lejátszódott a gyűrűzárás. A 189 imidát nem protonált, és így a C=N kötése kevésbé polarizált, a nagyobb nukleofilitású cikloalkil-aminocsoport nagyobb készséggel támad /5. ábra/, mint a jóval kisebb bázicitású aromás aminocsoport /4. ábra/.

Az etil-cisz-2-amino-1-ciklohexánkarboxilát etil-antranilátot meghaladó reakciókészsége előbbiek alapján nem meglepő. Megjegyzem, hogy RIED és STEPHAN korábban kimutatta [71], hogy az antranilsav és a 3-amino-2-naftoesav imidátokkal való reakciójakor a kinazolinon-termelés az antranilsav reakciójában minden esetben 1,4-1,5-faktorral nagyobb, amit az anilinnek a β -naftilamint meghaladó bázicitásával / $pK=9,42$, ill. $9,89$ / hoz

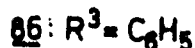
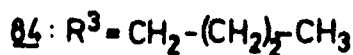
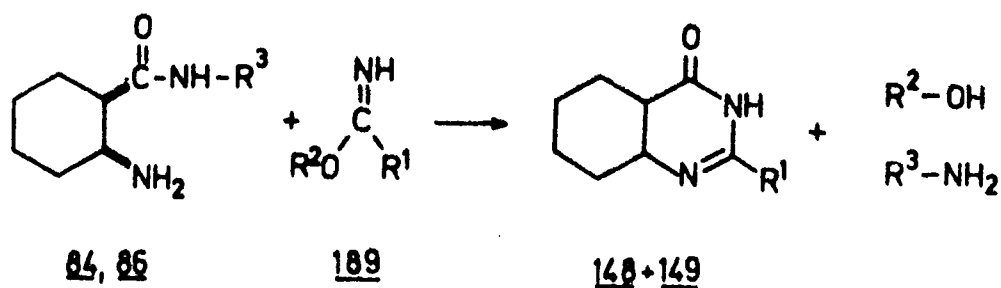
kapcsolatba. A ciklohexilamin bázicitása $pK=3,8$ viszont az előbbi aromás aminokét öt-hat nagyságrenddel felülmúlja.

A hexahidrokinazolin-4/3H-onok 2-amino-1-ciklohexánkarbonsavból /10/ és imidátokból /189/ való képződésének reakciómechanizmusát a RIED és STEPHAN által a kinazolinonok képződésére feltételezethez hasonló módon adhatjuk meg, viszont az etil-2-amino-1-ciklohexánkarboxilát /175/ reakciója esetében a mechanizmus az 5. ábra alapján értelmezhető.



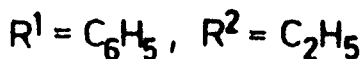
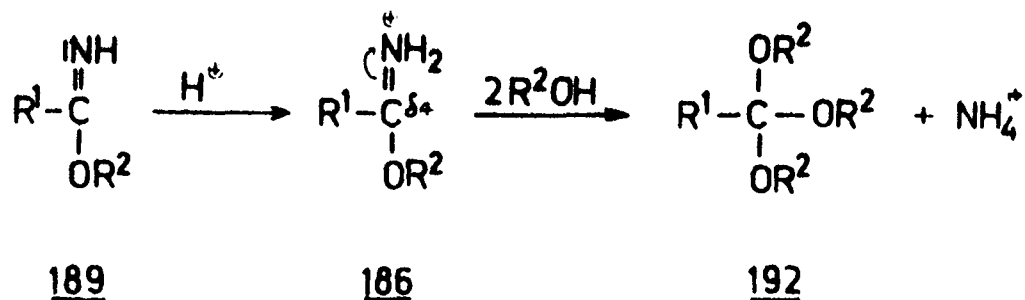
5. ábra

Az általunk feltételezett mechanizmust alátámasztotta, hogy az N-szubsztituált-2-amino-1-ciklohexánkarboxamidokat /84, 86/ etil-benzimidáttal /189, $R^1 = C_6H_5$ / reagáltatva a gyűrűzárási reakció során a 84, ill. 86 karboxamid nitrogénjéhez kapcsolódó R^3 -szubsztituens eliminációja következtében nem a megfelelő 2,3-diszubsztituált-hexahidrokinazolinonok, hanem a 2-szubsztituált-hexahidrokinazolinonok /148, 149/ keletkeztek.



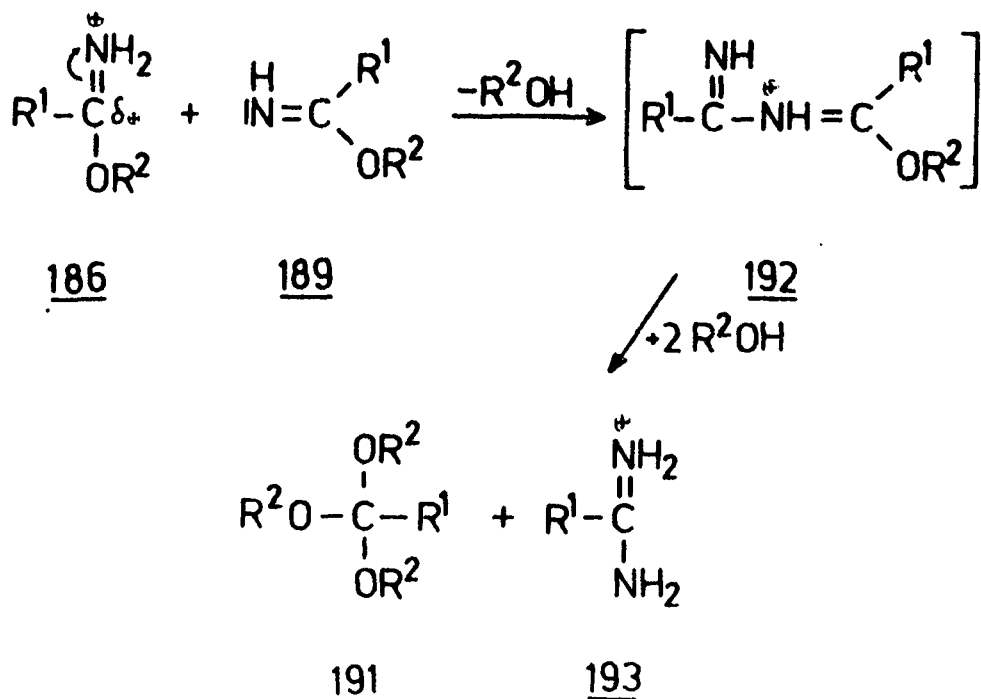
Kezdetben a reakciókat etanolos közegben végeztük. A kívánt hexahidrokinazolinonokat rossz termeléssel számos melléktermék mellett kaptuk. A gyenge nyeredék azzal magyarázható [72], hogy alkoholos közegben az etil-benzimidátnak /186/ a 2-amino-1-ciklohexán-

karbonsav /10/ által protonált, és így erősen polarizált C=N kötésére két etanol molekula adicionálódik és ammóniumion leválásával ortosavészter /191/ képződik.



Az ortosavészter viszont a hexahidrobenzoxazin-4/4H/-on irányába vezeti a reakciót, amelyről már az előzőekben bebizonyítottuk, hogy nem kedvező a hexahidrokinazolin-4/3H/-onok képződéséhez. Ezért a későbbiekben klór-benzolban végeztük a reakciót és β -aminosavakból /10, 11/ imidátokkal /189/ jó termeléssel kaptuk a hexahidrokinazolin-4/3H/-onokat /148-158/. Az imidátok mellékreakcióival azonban itt is számolni kell.

Alkoholmentes közegben a protonált imidát /186/ polarizált C=N kötésén nem alkohol adicionálódik - mint az előző mechanizmusnál - hanem az imidát molekula /189/ jóval erősebben bázisos nukleofil nitrogénatomja támad és R²-OH alkohol szabadul fel [72].

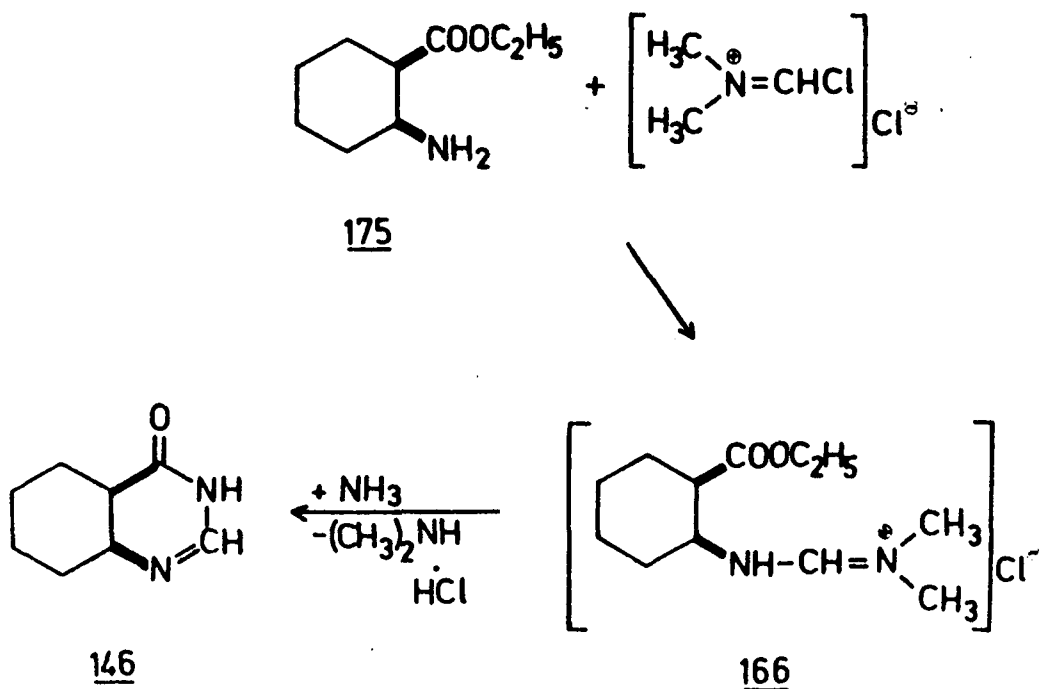


Ez a reakció azonban a 2-amino-1-ciklohexán-karbonsavaknál /10, 11/ az antranilsavhoz /177/ viszonyítva háttérbe kerül, mivel az aliciklusos β -aminosav aminocsoportja erősebben bázisos, mint az imidát iminocsoportja. Így nem két imidát molekula kondenzálódik /192/, hanem az imidátból és a 2-amino-1-ciklohexánkarbonsavból /10, 11/ inkább a megfelelő amidin képződik. Az amidinek pedig - az előbbiek alapján - a hexahidrokinazolin-4/3H/-onokká alakulnak.

FUKS [73] 1973-ban a metil-antranilát, alkil- és aril-nitrilium-sók reakciója során izolálta a kinazolinon-gyűrűzárás amidin-köztitermékét. A reak-

ciót kiméletes körülmények között, szobahőmérsékleten végezte. Az aromás analógok reakciója alapján [74] a 2-amino-1-ciklohexánkarbonsavak /10, 11/ imidátos reakciója során képződő amidin-köztitermék izolálását azonban mi nem is várhattuk, mivel a gyűrűzárást igen erélyes körülmények között, a klórbenzol forráspontját /132 °C/ végeztük.

A CSÜRÖS és munkatársai által kinazolinonok szintézisére használt eljárás [75] alapján azonban sikerült az amidin-köztiterméket /166/ előállítanunk. Az etil-cisz-2-amino-1-ciklohexánkarboxilátból /175/ N,N'-dimetil-formamid-kloriddal az N,N-dimetil-N'-cisz-[2-/etoxi-karbonil/-ciklohexil]-formamidin-



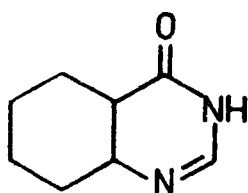
-hidrokloridot /166/ kaptunk, amelyből ammóniával 20%-os termeléssel képződött a cisz-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-on /146/.

Az alacsony termelés oka, hogy az ammonolizist szobahőmérsékleten végeztük, mivel magasabb hőmérsékleten számos mellékreakció játszódott le.

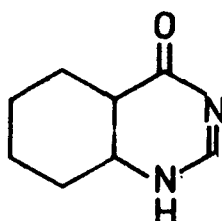
Szobahőmérsékleten azonban a reakció nagy ammónia felesleggel sem tehető teljessé. Az amidin-strukturából a kinazolin-4/3H/-onok, ill. hexahidrokinazolin-4/3H/-onok csak a N-C=N kötési rendszer átrendeződésével jöhetnek létre. Az aromás származékoknál a kötési rendszer megváltozásával a kettőskötés az aromás rendszerrel konjugációba kerül, ezért a gyűrűzáródás az aromásoknál könnyebben bekövetkezik, mint az aliciklusos származékoknál. Az aliciklusos amidinek esetén a kettőskötési rendszer átizomerizálódása csak erőlyesebb melegítésre következhet be. A magasabb hőmérséklet azonban elősegíti a melléktermékképződést is.

A cisz- és transz-2-amino-1-ciklopentánkarbonsavból /8, 9/ etil-benzimidáttal /189, R=C₆H₅/ végeztünk gyűrűzárási kísérleteket. Csak a 2-fenil-cisz-5,6-trimetilén-5,6-dihidropirimidin-4/3H/-ont /163/ sikerült előállítanunk.

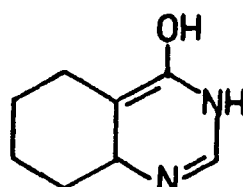
ARMAREGO és KOBAYASHI [55] cisz-2-amino-1-
-ciklohexánkarboxamidból /83/ trietil-ortoformiát-
tal cisz-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-ont
/146/ készített. A vegyület UV-spektruma metanolban
226 m μ -nál maximumot mutatott, pH 9,2 pufferben vi-
szont 260 m μ -nál inflexió tapasztalható. Ebből arra
következtettek, hogy abszolút oldószerekben nem, de
vizes oldatban a tautomerek keveréke lehet jelen.
Az említett vegyületre 5 tautomer határszerkezet
megadása lehetséges.



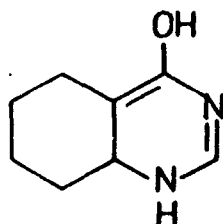
146 a



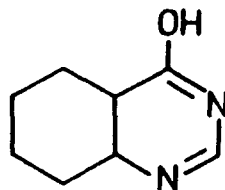
146 b



146 c



146 d



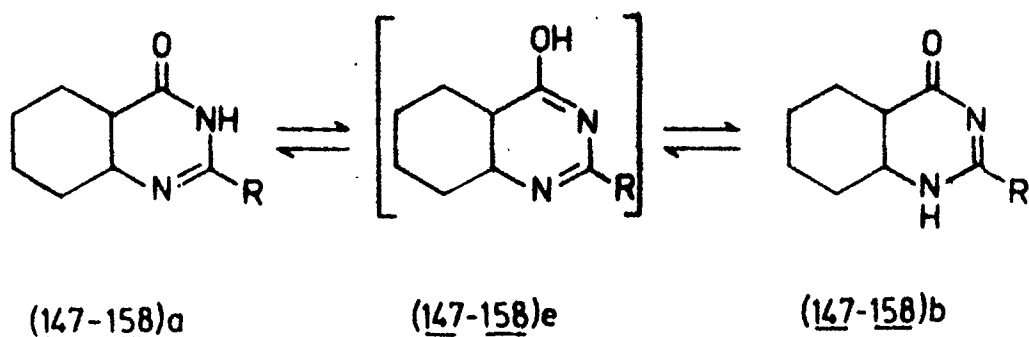
146 e

A 146c és 146d szerkezetet kizárták, mivel ah-
hoz a 4a hidrogén lehasadásával létrejövő enol-formá-
kon át a C_{4a} epimerizációja következne be, viszont

cisz-transz-izomerizálódást nem figyeltek meg.

A 146 NMR spektruma oldatban felvéve változatlan volt. A 146e szerkezetet szintén ki lehetett zárni, mivel a molekula telített laktim-formája instabil [76] és gyorsan a stabilabb laktámmá alakul. Így mindössze a 146a és 146b határszerkezetekkel kellett számolniuk és megállapították, hogy vízmentes oldószerben csak a 146a tautomer van jelen, pH 9,2 pufferben pedig a 146a:146b tautomerek aránya 78:22. ALBERT és BARLIN [77] a pK_a értékek adatai alapján a kinazolinonok esetében a tautomerarányt 9:1-nek találták.

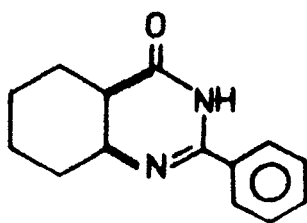
A 2-szubsztituált-hexahidrokinazolin-4-onoknál /147-158/ is a 146a és 146b-nek megfelelő két tautomer formát kell figyelembe venniük.



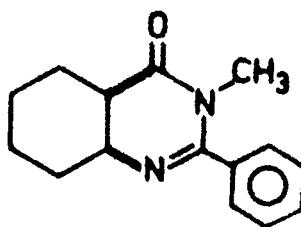
Feltételezésünk igazolására a szintetizált számos 2-aril-hexahidrokinazolin-4/3H/-on /147-158/ mellett elkészítettük a 2-fenil-3-metil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-ont /161/ is. E vegyületben

a kettőskötés kizárólag az 1,2-helyzetben lehet.

A 161 2,3-diszubsztituált-származék infravörös spektrumát összehasonlítottuk a 3-helyzetben szubsztituenst nem tartalmazó 2-fenil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4-on /148/ IR spektrumával. Mindkét vegyületnél KBr pasztillában a savamid-karbonil: $\nu_{C=O}$ 1695 cm^{-1} -nél, a $\nu_{C=N}$ 1640 cm^{-1} -nél jelentkezik. Ez a kettőskötés 1,2-helyzetét bizonyítja. Ha ugyanis 147b-159b tautomer forma lenne jelen, akkor a 2,3-helyzetű kettőskötés és az amid-karbonilcsoport konjugációja következtében a karbonil jele az alacsonyabb frekvencia értékek felé tolódna el. Ez az aromás analógoknál 67 cm^{-1} érték [78].



148



161

Az NMR spektrum oldatban is a 148b tautomer kizárólagos előfordulását igazolta. Az NH-proton jele az amidokra jellemző eltolódásértéknél $\delta > 10$ ppm/ jelentkezett.

Hasonló megállapításra jutott LELPERT, LÁNG és DOLESCHALL [79] az imidazo-kinazolindionok szerkezetvizsgálata kapcsán. Igazolták, hogy az előbbi vegyületek intermedierjeiként használt kinazolin-4-on-szár-

mazékok a kettőskötést 1,2-helyzetben tartalmazzák és a 4-es helyzetű oxigén funkció - mint az a potenciálisan tautomer heterociklusos rendszerek esetén általános [80] - oxo-, nem pedig hidroxiformában van jelen.

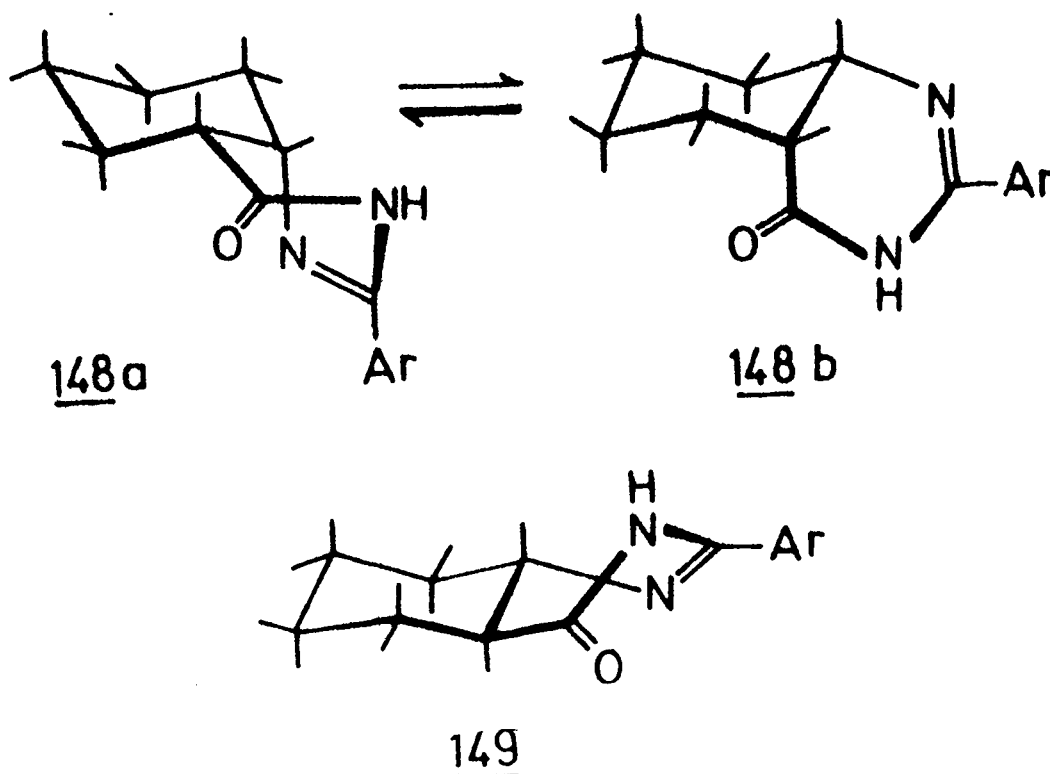
A 2-fenil-3-metil-cisz-4a,5,6,7,8,8a-hexahid-rokinazolin-4/3H/-on /161/ NMR spektrumában a fenil-protonok jele szingulett, ami arra mutat, hogy a fenilgyűrű és a C=N kötés nem koplanárisak. A 3-as helyzetű metilcsoport ugyanis, mint az a modellvizsgálatból is kitűnik, akadályozza a fenilcsoport és a gyűrűrendszer koplanáris beállítását.

ARMAREGO által ortosavészterekkel végzett gyűrűzárási reakciókkal [55] ellentétben, az imidátokkal, illetve N-szubsztituált-imidátokkal végrehajtott hexahidrokinazolin-4/3H/-on szintéziseinknél a termékek NMR-spektroszkópiai vizsgálatával kimutatható izomerizációt tapasztaltunk.

A cisz- és transz-izomerek között a nitrogénatom melletti CH-jel szélessége alapján lehet különbséget tenni. A cisz-izomernél /148a/ a jelszélesség 15 Hz, a transz-izomernél /149/ 30 Hz. Az utóbbi kiszélesedését az axiális CH proton és a ciklohexángyűrű axiális protonjai közötti 1,3-diaxiális csatolásnak megfelelő nagyobb felhasadás okozza [81].

A vegyületek NMR spektruma alapján következtéseket vontunk le a valószínű konformációjukra.

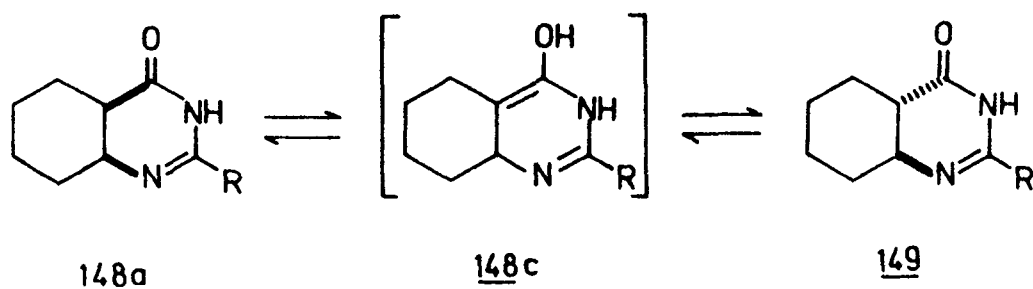
A 2-fenil-cisz-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H--on /148a/ 4a-anellációs helyzetű CH-protonjának kémiai eltolódása 3,3 ppm, míg a 8a-anellációs helyzetű, nitrogén melletti CH-csoport proton jele 3,9 ppm. Ebből következik, hogy az utóbbi az ekvatoriális állású. Tehát a kedvező konformációban a karbonilcsoport az ekvatoriális, míg az anellációs szénatomhoz kapcsolódó nitrogénatom axiális /6. ábra/.



6. ábra

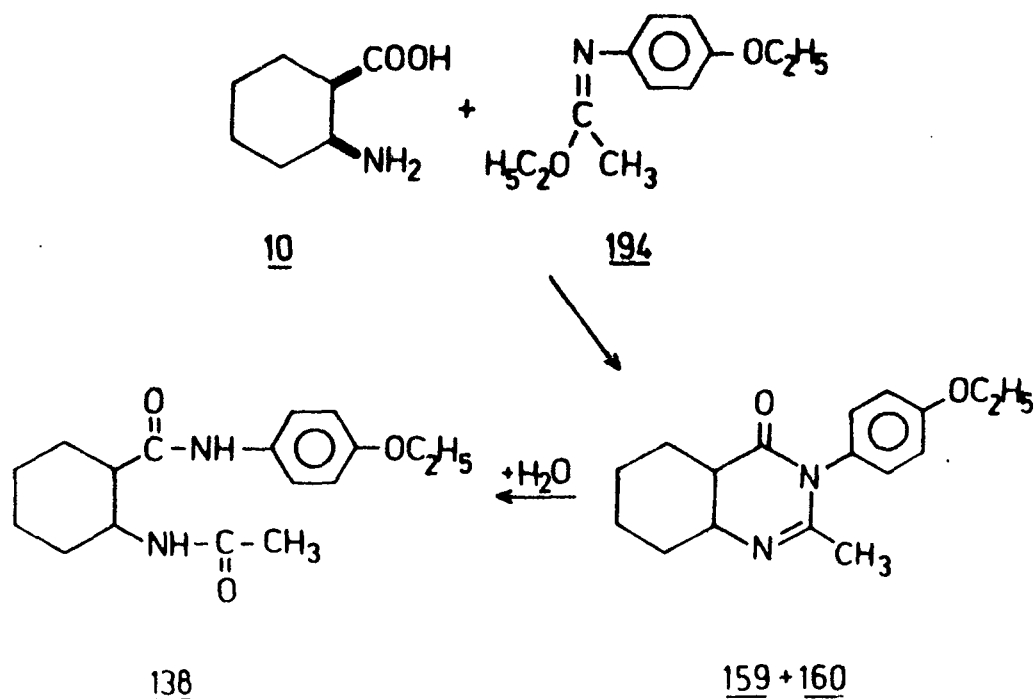
A cisz-izomerre levezetett kedvezményezett 148a konformáció összhangban van a rokon perhidrogénezett heterociklusokra /oxazin-származékok/ nyert valószínű konformációval [82]. A transz-izomerek /149/ konformációja értelemszerűen adott.

ARMAREGO [55] trietil-ortoformiátos gyűrűzárási reakciója - mint azt korábban említettük - más mechanizmus szerint megy végbe, mint az általunk alkalmazott imidátos reakció. Az ortosavészteres gyűrűzárásnál nincs izomerizáció. Az általunk elkészített 2-szubsztituált-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-onok /147-158/ kristályos állapotban és oldatban stabilak, cisz-transz-izomerizációjuk nem figyelhető meg. Viszont ha a 2-fenil-cisz-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-ont /148a/ 72 órán át alkoholos oldatban nátrium-etiláttal visszafolyattuk, az enol-formán /148c/ át transz-származékká /149/ izomerizálódott.



Ha a 148a-t 72 órán át klór-benzolban etil-benzimidáttal melegítettük az izomerizáció nem volt megfigyelhető. Ezért következtethető, hogy az imidáttal vizmentes klór-benzolban végzett reakció során a konfigurációváltozás a gyűrűzárás előtt az amidin-fázisban megy végbe.

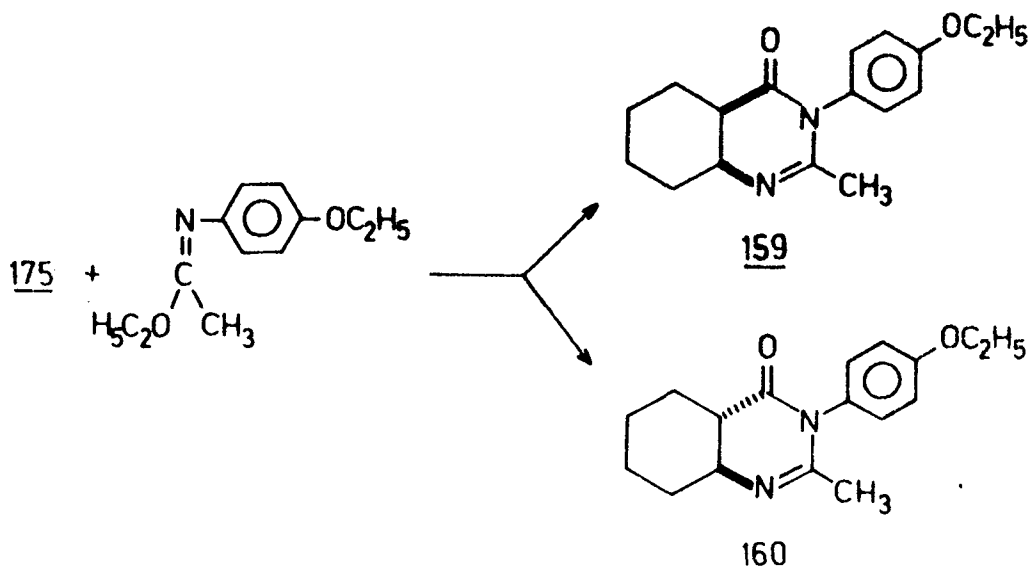
Ezen elképzelésünket alátámasztja a cisz-2-amino-1-ciklohexánkarbonsav /10/ és az etil-/N-p-etoxi-fenil/-metán-karboximidát /194/ reakciója, ami cisz- és transz-2-/acetyl-amino/-1-ciklohexán-p-etoxi-karboxanilid-keveréket /138/ eredményezett.



Mivel a 3-szubsztituált-hexahidrokinazolin-4/3H/-onok instabilak [55], a képződő 159+160

kinazolin-4/3H/-ont a reakció során kihasadó víz cisz- és transz-2-/acetyl-amino/-1-ciklohexán-p-
-etoxi-karboxaniliddé /138/ hidrolizálja. Mivel
hexahidrokinazolin-4/3H/-onok karboxamiddá nyitá-
sa nem jár izomerizálódással, így valószínű, hogy
a konfigurációváltozás amidin-fázisban következik
be.

A gyűrűzárás során bekövetkező vizkilépés és
így az ennek következtében fellépő hidrolízis el-
kerülése céljából a hexahidrokinazolinon képzési
reakciót a /175/ cisz-észterből is elvégeztük.

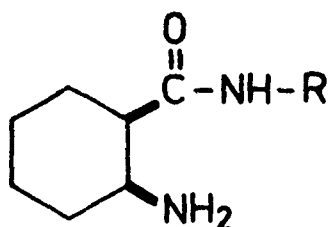


Ennek során a 159+160 cisz-transz-hexahidrokinazo-
linon-xeveréket sikerül izolálnunk. A 159, 160 izo-
merek éterből kristályosítva választhatók szét.

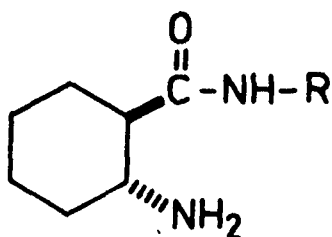
IV. FARMAKOLÓGIAI EREDMÉNYEK

A CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyárában TARDOS, LESZKOVSKY, VIRÁGH és munkatársaik által végzett vizsgálatok során kitűnt, hogy mind a 2-amino-1-karboxamidok, mind a hexahidrokinazolinon-származékok toxicitása még 500 mg/kg dózisban is rendkívül alacsony.

A 83-108 cisz-2-amino-1-ciklohexánkarboxamid vegyülettípusból a 89, 92, 97, $/R = C_6H_4X$, $X = p-CH_3$, $m-F$, $m-CF_3$ / erős narkozispotenciáló hatást mutatott. 50 mg/kg per os dózis a 40 mg/kg venobarbitállal intravénásan altatott egereknél az alvási időt ötszöröseire nyújtotta.



83-108



109-114

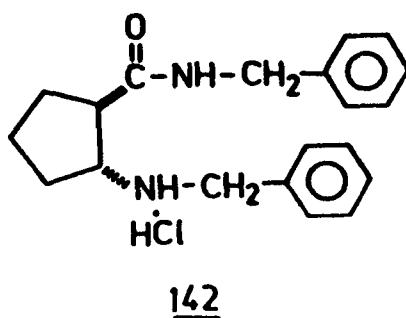
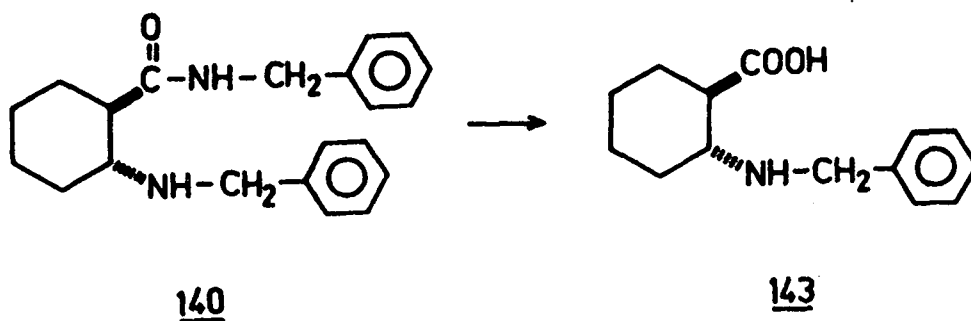
Érdekes megjegyezni, hogy a megfelelő transz-izomereknél /109-114/ a hatás kisebb, vagy nem jelentkezik. Pl. a 110 $R = C_6H_4CH_3/p$ esetén nincs narkozispotenciáló hatás. Megemlíthető, hogy az analóg o- és m-metil-cisz-izomerek /87, 88/ is hatástalanoknak bizonyultak.

Egyes származékok jelentős hőcsökkentő, mások fájdalomcsillapító hatást mutattak. A hőcsökkentő hatás is a cisz-2-amino-1-ciklohexánkarboxamidszármazékoknál a kifejezett, míg a megfelelő transz-izomerek hatástalanok (pl.: 96 és 112, $R = C_6H_4Br/p$).

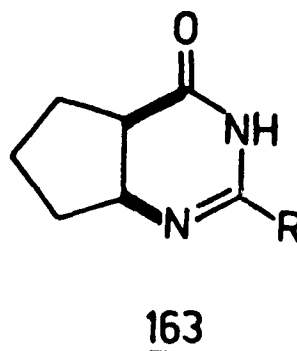
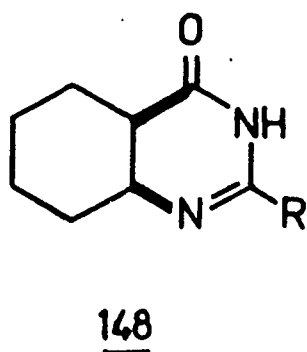
Az aliciklusos β -aminosavak acil-aminoszármazékainak /116-119/, valamint a cisz- és transz-2-/acil-amino/-1-ciklohexánkarboxamidoknak /120-137/ érdekelges farmakológiai hatását nem sikerült kimutatni. A leghatásosabbnak bizonyult cisz-2-amino-1-ciklohexán-p-klór-karboxanilid /95/ antranilsavból előállított aromás analógja sem mutatott narkózispotenciálót, fájdalomcsillapító, vagy hőcsökkentő hatást. Tehát a fenti vegyületcsaládban a narkózispotenciálót, fájdalomcsillapító, vagy hőcsökkentő hatás az aliciklusos-2-amino-1-karboxamid szerkezethez rendelhető.

Az N-benzil-transz-2-/benzil-amino/-1-ciklohexánkarboxamid /140/ 50 mg/kg dózisban a patkányok lázas testhőmérsékletét a kezelés után 1 órával szignifikánsan csökkentette. A 142 ciklopentánvázas analóg azonban hatástalannak bizonyult.

A 140 sósavas hidrolizisével kapott transz-2-/benzil-amino/-1-ciklohexánkarbonsav /143/ szintén nem mutatta az előbbi vegyület /140/ jellemző hatását. A hatás az előbbieken alapján szintén a karboxamid szerkezethez rendelhető.



A 2-szubsztituált-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-
-kinazolin-4/3H/-onok farmakológiai vizsgálata fo-
lyamatban van. A 148 /R = C₆H₅/ gyulladásgátló,
fájdalomcsillapító és narkózispotenciáló hatása ha-
sonló mint a 2-amino-1-ciklohexánkarboxamidoké
/89, 92, 95-97/. A 148 ciklopentánvázis analógja
/163/ csak gyengébb gyulladásgátló tulajdonságot mu-



tatott. Viszont a 154 és 156 /R = C₆H₄X, X = p-OCH₃,
p-NO₂/ nem mutatott érdemleges farmakológiai hatást.

V. K I S É R L E T I R É S Z

cisz-2-/Karbobenzoxi-amino/-1-ciklohexánkar-
bonsav /36/

14,32 g /0,10 mól/ cisz-2-Amino-1-ciklohexán-
karbonsavat /10/ 4,00 g /0,10 mól/ nátrium-hidroxid
2 normál oldatában keverés közben oldottunk. Sós-jég
hűtéssel 0 °C-ra hűtöttük, majd fél óra alatt párhuzamosan hozzácsepetettünk 18,77 g /0,11 mól/ benzil-
-/klór-formiát/-ot és 4,00 g /0,10 mól/ nátrium-
-hidroxid 2 normál oldatát ügyelve arra, hogy a reak-
cióelegy mindig enyhén lúgos legyen. A becsepegtetés
után 1 órát jeges hűtés mellett, majd 4 órát szobahő-
mérsékleten kevertettük. Ezután 4x50 ml éterrel extra-
hálva eltávolítottuk a benzil-/klór-formiát/ felesle-
gét. A vizes fázist jeges hűtés után 1:1 sósavval sa-
vanyítottuk /pH = 2/. A kivált cisz-2-/karbobenzoxi-
-amino/-1-ciklohexánkarbonsavat /36/ szűrtük és hideg
vizzel többször mostuk. Etanolból átkristályosítva
23,70 g /85-47%/ fehér kristályos terméket kaptunk.
Op.: 127-129 °C.

Analizis: $C_{15}H_{19}NO_4$ /277,32/ alapján:

Számított: C: 64,97, H: 6,91, N: 5,05%

Talált: C: 64,86, H: 7,01, N: 5,08%.

transz-2-/Karbobenzoxi-amino/-1-ciklohexán-
karbonsav /37/

A cisz-izomernél /36/ leírt eljárással készült transz-2-amino-1-ciklohexánkarbonsavból /11/. Metanolból kristályosítva fehér kristályos anyag.

Termelés: 93,04%. Op.: 145-147 °C.

Analízis: $C_{15}H_{19}NO_4$ /277,32/ alapján:

Számított: C: 64,97, H: 6,91, N: 5,05%

Talált: C: 65,15, H: 7,09, N: 4,99%.

cisz- és transz-2-/Karbobenzoxi-amino/-1-
-ciklopentánkarbonsav /34, 35/

A cisz-2-/karbobenzoxi-amino/-1-ciklohexán- karbonsav /36/ készítésénél ismertetett eljárással állítottuk elő cisz-, vagy transz-2-amino-1-ciklopentán- karbonsavból /8, 9/. A cisz-2-/karbobenzoxi-amino/-1- -ciklopentánkarbonsav /34/ előállításánál a cc. sósav savanyításra képződött termék viszkózus olajként különült el, amelyet etilacetáttal extraháltunk és az oldatot nátrium-szulfáton szárítottuk. Az etilacetát lepárlása után nyert terméket további tisztítás nélkül használtuk a 79 és 80 származékok előállítására.

A transz-2-/karbobenzoxi-amino/-1-ciklopentán- karbonsavat /35/ etanolból kristályosítottuk. Termelés: 87,35%. Op.: 149-151 °C.

Analízis: $C_{14}H_{17}O_4N$ /263,30/ alapján:
Számított: C: 63,86, H: 6,51, N: 5,32%
Talált: C: 63,76, H: 6,71, N: 5,36%.

cisz-2-/Karbobenzoxi-amino/-1-ciklohexán-
-p-klór-karboxanilid /51/

420 ml absz. Tetrahidrofuránban 41,60 g /0,15 mól/ cisz-2-/karbobenzoxi-amino/-1-ciklohexánkarbonsavat /36/ 30,05 g /0,15 mól/ diciklohexil-karbo-diimidet és 19,14 g /0,15 mól/ p-klór-anilint szobahőmérsékleten 1 napig állni hagytunk, majd a kivált N,N'-diciklohexil-karbamidot kiszűrtük.

A tetrahidrofurán ledesztillálása után 67,50 g sárgás-fehér ragacsos anyagot kaptunk, amelyhez 80 ml étert adva megindult a kristályosodás. Az éterbe átoldódott az el nem reagált p-klór-anilin. A kristályokat üvegszűrőn szűrtük. Vékonyrétegkromatografálva /szilikagél, benzol:etanol = 9:1, előhívás: jódgáz/ két folt volt látható. 500 ml etanolból átkristályosítva 31,35 g /54,03%/ cisz-2-/karbobenzoxi-amino/-1-ciklohexán-p-klór-karboxanilidet /51/ kaptunk. Fehér kristályos anyag, op.: 177-179 °C.

Analízis: $C_{21}H_{23}ClN_2O_3$ /386,88/ alapján:
Számított: C: 65,20, H: 5,99, N: 7,24%
Talált: C: 65,41, H: 5,59, N: 7,57%.

Az anyalúgot kb. 100 ml-re bepárolva hűtés után 15,25 g /21,82%/ N-[cisz-2-/karbobenzoxi-amino/-1-ciklohexil-karbonil]-N,N'-diciklohexil-karbamidot /139/ is izoláltunk. Etanolból kristályosítva fehér kristálypor, op.: 113-115 °C.

Analízis: $C_{28}H_{41}N_3O_4$ /483,66/ alapján:

Számított: C: 69,63, H: 8,54, N: 8,69%

Talált: C: 69,22, H: 8,65, N: 8,65%.

N-Szubsztituált-cisz- és transz-2-/karbobenzoxi-amino/-1-ciklohexánkarboxamidok /38-78/

0,02 mól cisz, vagy transz-2-/Karbobenzoxi-amino/-1-ciklohexánkarbonsavat /36, 37/ 70 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldottunk. Só-jég fürdőt alkalmazva -10 °C-ra hűtöttük az oldatot, majd intenzív keverés mellett 0,02 mól trietil-amint és 0,02 mól izobutil-/klór-formiát/-ot adtunk hozzá és 2-3 perc keverés után 0,02 mól amin 20 ml -10 °C-ra hűtött vízmentes tetrahidrofurános oldatát csepegtettük a reakcióelegybe. Só-jég hűtés mellett további 5 órán át kevertettük, majd egy éjen át szobahőmérsékleten állni hagytuk. A tetrahidrofuránt ledesztilláltuk, a maradékot az el nem reagált aminoszervek eltávolítása céljából alkalmasan megválasztott szerves oldószer /petroléter, éter, benzol/ vízes keverékével 20 percig rázattuk. A kapott kristá-

lyos anyagot üvegszűrőn szűrtük, majd 0,02 mól nátrium-hidroxid 10%-os hűtött oldatával 5 percig rázattuk. Az újbóli szűréssel nyert terméket vízzel semlegesre mostuk, szárítottuk és kristályosítottuk.

A kapott N-szubsztituált-cisz- és transz-2--/karbobenzoxi-amino/-1-ciklohexánkarboxamidok /38-78/ adatait az 1. és 2. táblázat tartalmazza.

N-Szubsztituált-cisz- és transz-2-/karbo-
benzoxi-amino/-1-ciklopentánkarboxamidok
/79-82/ előállítása

Az N-szubsztituált-cisz- és transz-2-/karbo-benzoxi-amino/-1-ciklohexánkarboxamidok /38-78/ előállításánál leírtak alapján készítettük cisz-, vagy transz-2-/karbobenzoxi-amino/-1-ciklopentánkarbon-savból /34, 35/. Az elkészített származékokat /79-82/ a 3. táblázatban foglaltuk össze.

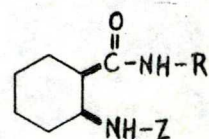
N-Szubsztituált-cisz- és transz-2-amino-1-
-ciklohexánkarboxamidok /83-114/

Az N-szubsztituált-cisz-, vagy transz-2-/kar-bobenzoxi-amino/-1-ciklohexánkarboxamidokhoz /38-78/ 4-5 ekvivalens 20%-os jégecetes hidrogén-bromidot adtunk és 45-60 percig szobahőmérsékleten állni hagytuk. Absz. éter hozzáadására az N-szubsztituált-cisz-

1. táblázat

N-Szubsztituált-cisz-2-karbobenzoxi-amino/-1-ciklohexánkarboxamidok /38-71/

olvadáspont és analízisadatai

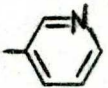
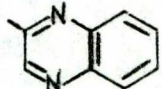
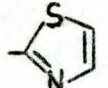
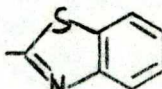


Vegyü- let	R	Képlet Mólsúly	Op. °C Oldószer	Analízis %/t C	Szám. / Tal. H	Terme- lés %/
38	H	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃ 276,34	148-149 etanol	65,20 65,00	7,30 7,49	10,14 9,70
39	CH ₃	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ 290,36	137-138 etanol	66,18 66,26	7,64 7,62	9,65 9,74
40	CH ₂ -/CH ₂ /2-CH ₃	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ 332,45	101-103 etanol	68,64 67,76	8,49 8,58	8,43 8,31
41		C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₃ 358,48	164-165 etanol	70,36 70,00	8,44 8,20	7,82 7,45
42	C ₆ H ₅	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ 354,44	172-173 etanol	71,58 71,52	6,87 6,92	7,94 7,79
43	C ₆ H ₄ CH ₃ /o/	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃ 366,46	169-171 etanol	72,10 72,42	7,15 7,31	7,64 7,54
44	C ₆ H ₄ CH ₃ /m/	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃ 366,46	186-188 etanol	72,10 71,97	7,15 6,98	7,64 7,38
45	C ₆ H ₄ CH ₃ /p/	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃ 366,46	178-179 etanol	72,10 72,10	7,15 7,18	7,64 7,40
46	C ₆ H ₂ /CH ₃ /3/o,o',p/	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₃ 394,52	198-201 dioxán	73,07 73,23	7,67 7,67	7,10 7,21
47	C ₆ H ₃ CH ₃ /o/Cl/m/	C ₂₂ H ₂₅ ClN ₂ O ₃ 400,91	214-215 dioxán	65,91 65,99	6,27 6,35	6,99 7,09
48	C ₆ H ₄ F/m/	C ₂₁ H ₂₃ FN ₂ O ₃ 370,43	187-188 etanol	68,10 68,30	6,26 6,29	7,56 7,55
49	C ₆ H ₄ Cl/o/	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂ O ₃ 386,88	175-177 etanol	65,20 65,69	5,99 6,18	7,24 7,61
50	C ₆ H ₄ Cl/m/	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂ O ₃ 386,88	197-199 etanol	65,20 65,36	5,99 6,16	7,24 7,06

1. táblázat /folytatás/

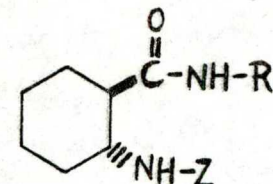
51 ^x	$C_6H_4Cl/p/$	$C_{21}H_{23}ClN_2O_3$ 386,88	179-180 etanol	65,20 65,41	5,99 5,59	7,24 7,57	54,03
52	$C_6H_3Cl_2/o,m/$	$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_3$ 421,33	195-197 dioxán	59,87 59,60	5,26 4,94	6,65 6,56	60,15
53	$C_6H_3Cl/o/Br/m/$	$C_{21}H_{22}BrClN_2O_3$ 465,78	172-174 etanol	54,15 54,31	4,76 7,64	6,01 6,31	60,27
54	$C_6H_4Br/p/$	$C_{21}H_{23}BrN_2O_3$ 431,34	184-185 etanol	58,48 58,24	5,38 5,43	6,50 6,23	79,25
55	$C_6H_4CF_3/m/$	$C_{22}H_{23}F_3N_2O_3$ 420,43	167-169 etanol	62,85 62,42	5,52 5,45	6,66 6,61	64,38
56	$C_6H_4OCH_3/p/$	$C_{22}H_{26}N_2O_4$ 382,46	170-172 etanol	69,08 69,07	6,85 6,94	7,32 7,09	63,10
57	$C_6H_3OCH_3/o/Cl/m/$	$C_{22}H_{25}ClN_2O_4$ 416,91	158-160 etanol	63,38 63,42	6,05 5,81	6,72 6,99	63,37
58	$C_6H_4OC_2H_5/p/$	$C_{13}H_{28}N_2O_4$ 396,49	165-167 etanol	69,67 69,27	7,12 7,10	7,07 6,78	62,15
59	$C_6H_4/COCH_3//p/$	$C_{23}H_{26}N_2O_4$ 394,47	196-198 dioxán	70,02 69,89	6,64 6,68	7,10 7,11	68,39
60	$C_6H_4/NHCOCH_3//p/$	$C_{23}H_{27}N_3O_4$ 409,49	233-236 dimetil- -formamid	67,46 67,80	6,65 7,00	10,26 10,33	70,15
61	$CH_2-C_6H_5$	$C_{22}H_{26}N_2O_3$ 366,46	125-127 etanol	72,10 71,80	7,15 7,34	7,64 7,20	69,36
62	$CH_2-C_6H_4Cl/p/$	$C_{22}H_{25}ClN_2O_3$ 400,91	160-161 etanol	65,91 66,47	6,29 6,25	6,99 6,83	68,70
63	$CH_2-C_6H_4OCH_3/p/$	$C_{23}H_{28}N_2O_4$ 396,49	140-142 etanol	69,67 69,77	7,12 7,00	7,07 7,05	65,30
64	$CH_2-CH_2-C_6H_5$	$C_{23}H_{28}N_2O_3$ 380,49	154-155 etanol	72,60 72,69	7,42 7,38	7,36 6,72	68,45

1. táblázat /folytatás/

<u>65</u>	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_3/\text{OCH}_3/2/\text{m,p/}$	$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 440,54	137-139 etanol	68,17 67,95	7,32 7,45	6,36 6,26	65,40
<u>66</u>	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4/\text{SO}_2\text{NH}_2//\text{p/}$	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 459,57	155-157 etanol	60,11 59,70	6,36 6,41	9,14 9,19	71,20
<u>67</u>		$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 353,42	173-174 etanol	67,97 68,43	6,56 6,62	11,89 11,53	70,15
<u>68</u>		$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ 406,49	195-197 dioxán	67,96 68,18	6,45 6,05		49,57
<u>69</u>	$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ 381,48	142-143 etanol	69,27 68,90	7,13 7,52	11,01 10,90	67,15
<u>70</u>		$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 359,45	187-189 etanol	60,14 60,10	5,89 6,01	11,69 11,40	68,30
<u>71</u>		$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 411,53	205-208 benzol	64,21 64,24	6,12 5,92	10,21 10,13	55,20

Megjegyzés. ^x Az 51-es vegyület diciklohexil-karbodiimides eljárással készült.

2. táblázat

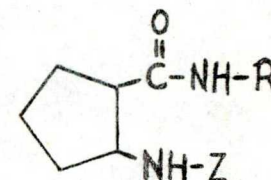
N-Szubsztituált-transz-2-/karbobenzoxi-amino/-1-ciklohexánkarboxamidok /72-78/olvadáspont és analízisadatai

Vegyület	R	Képlet Mólsúly	Op. °C Oldószer	Analízis %/: Szám. / Tal.			Termelés %/
				C	H	N	
<u>72</u>	CH ₂ -/CH ₂ / ₂ -CH ₃	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ 332,45	187-189 etanol	68,64 69,19	8,49 8,84	8,43 8,92	61,13
<u>73</u>		C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₃ 358,48	239-241 etanol	70,36 70,41	8,44 8,63		61,35
<u>74</u>	C ₆ H ₄ CH ₃ /p/	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃ 366,46	228-230 dioxán	72,10 72,32	7,15 7,27	7,64 7,37	68,27
<u>75</u>	C ₆ H ₄ Cl/p/	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂ O ₃ 386,88	242-244 etanol	65,20 64,80	5,99 6,00	7,24 7,38	71,10
<u>76</u>	C ₆ H ₄ Br/p/	C ₂₁ H ₂₃ BrN ₂ O ₃ 431,34	251-253 metanol	58,48 58,88	5,38 5,91	6,50 6,44	70,17
<u>77</u>	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃ 366,46	223-225 etanol	72,10 71,87	7,15 7,16	7,64 7,84	61,20
<u>78</u>	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃ 380,49	185-187 etanol	72,60 72,90	7,42 7,47	7,36 7,56	63,30

3. táblázat

N-Szubsztituált-cisz- és transz-2-/karbобензохи-аmиnо/-1-сиклопентанкарбохамидок

/79-82/ olvadáspont és анализisadatai



Vegyület	R	Konfiguráció	Képlet Mólsúly	Op. °C	Analízis %/: Szám. / Tal.			Termelés %/
					C	H	N	
<u>79</u>	$C_6H_4CH_3/p/$	<u>cisz</u>	$C_{21}H_{24}N_2O_3$ 352,44	176-178 etanol	71,58 71,44	6,87 6,84	7,95 8,19	71,53
<u>80</u>	$C_6H_4Cl/p/$	<u>cisz</u>	$C_{20}H_{21}ClN_2O_3$ 377,85	178-180 etanol	64,42 63,63	5,68 7,51	5,51 7,50	70,21
<u>81</u>	$C_6H_4CH_3/p/$	<u>transz</u>	$C_{21}H_{24}N_2O_3$ 352,44	181-183 metanol	71,58 71,81	6,87 6,59	7,95 7,95	68,61
<u>82</u>	$C_6H_4Cl/p/$	<u>transz</u>	$C_{20}H_{21}ClN_2O_3$ 377,85	198-200 metanol	64,42 64,68	5,68 5,75	7,51 7,99	65,74

és transz-2-amino-1-ciklohexánkarboxamid-hidrobromidok többnyire olaj formájában váltak ki, melyek üvegbottal való dörzsölésre átkristályosodtak. A kristályos formában nyert hidrogén-bromid sókból az N-szubsztituált-cisz- és transz-2-amino-1-ciklohexánkarboxamidokat 10%-os nátrium-karbonát oldattal szabadítottuk fel.

Ha a termék hidrobromidját nem sikerült kristályos állapotba hoznunk, úgy Varion AD anioncserélő gyantát használtunk a bázisok felszabadítására. Az előállított származékok jellemző adatait a 4. és 5. táblázatban foglaltuk össze.

transz-2-Amino-1-ciklopentán-p-metil-karboxanilid-hidrobromid /115/

A transz-2-/karbobenzoxi-amino/-1-ciklopentán-p-metil-karboxanilidhez /81/ 4-5 ekvivalens 20%-os jégecetes hidrogén-bromidot adtunk és 50 percig szobahőmérsékleten állni hagytuk. Absz. éter hozzáadására a transz-2-amino-1-ciklopentán-p-metil-karboxanilid-hidrobromid /115/ kristályosan vált ki. Etanol-éterből kristályosítva fehér kristályos anyag.
Termelés: 62,15%. Op.: 195-198 °C.

Analízis: $C_{13}H_{19}BrN_2O$ /299,22/ alapján:

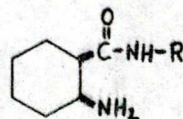
Számított: C: 52,19, H: 6,40, N: 9,36%

Talált: C: 52,26, H: 6,18, N: 9,53%.

4. táblázat

N-Szubsztituált-cisz-2-amino-1-ciklohexánkarboxamidok /83-108/ olvadáspont

és analízisadatai *

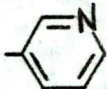
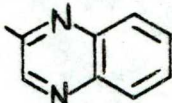
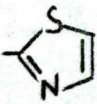


Vegyület	R	Forma ^H	Képlet Mólsúly	Op. °C Oldószer	Analízis %/: Szám./ Tal.			Termelés %/
					C	H	N	
<u>83</u> +	H	a	C ₇ H ₁₄ N ₂ O 142,20	125-126 etil-acetát	59,13 59,15	9,95 10,33		68,73
<u>84</u>	CH ₂ -/CH ₂ /2-CH ₃	a	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O 198,31	39-42 benzol-petroléter	66,63 65,99	11,18 10,82	14,13 14,01	54,17
<u>84</u>	CH ₂ -/CH ₂ /2-CH ₃	c	C ₁₁ H ₂₃ ClN ₂ O 234,77	142-144 etanol-éter	56,27 55,80	9,88 10,19	11,98 11,78	51,27
<u>85</u>		b	C ₁₃ H ₂₅ BrN ₂ O 305,27	204-207 /bomlás/ etanol-éter	51,14 51,67	8,25 8,49	9,18 9,53	63,05
<u>86</u>	C ₆ H ₅	a	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O 218,30	143-144 etanol	71,53 72,11	8,31 8,33	12,83 12,03	68,27
<u>86</u>	C ₆ H ₅	b	C ₁₃ H ₁₉ BrN ₂ O 299,22	188-191 /bomlás/ etanol	52,19 51,73	6,40 6,21	9,36 9,18	71,02
<u>87</u>	C ₆ H ₄ CH ₃ /o/	a	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O 232,33	92-93 éter	72,39 72,34	8,68 8,54	12,06 11,52	71,21
<u>88</u>	C ₆ H ₄ CH ₃ /m/	a	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O 232,33	130-133 benzol	72,39 72,95	8,68 8,56	12,06 11,62	67,10
<u>89</u>	C ₆ H ₄ CH ₃ /p/	b	C ₁₄ H ₂₁ BrN ₂ O 313,25	200-203 etanol	53,69 53,77	6,76 7,08	8,95 8,71	78,15
<u>90</u>	C ₆ H ₂ /CH ₃ /3/o,o',p/	b	C ₁₆ H ₂₅ BrN ₂ O 341,30	275-277 etanol	56,31 55,75	7,38 7,17	8,21 7,92	61,27
<u>91</u>	C ₆ H ₃ CH ₃ /o/Cl/m/	b	C ₁₄ H ₂₀ BrClN ₂ O 347,69	244-247 etanol	48,37 48,64	5,80 5,58	8,06 7,92	60,29
<u>92</u>	C ₆ H ₄ F/m/	b	C ₁₃ H ₁₈ BrFN ₂ O 313,25	207-210 /bomlás/ etanol	49,22 48,92	5,72 5,77	8,83 8,79	63,17
<u>93</u>	C ₆ H ₄ Cl/o/	b	C ₁₃ H ₁₈ ClBrN ₂ O 333,66	168-170 etanol	46,79 46,39	5,44 5,75	8,40 8,30	77,51

4. táblázat /folytatás/

<u>94</u>	$C_6H_4Cl/m/$	a	$C_{13}H_{17}ClN_2O$ 252,75	121-123 benzol	61,77 61,85	6,78 6,67	11,09 10,90	69,31
<u>95</u>	$C_6H_4Cl/p/$	a	$C_{13}H_{17}ClN_2O$ 252,75	121-123 etanol	61,77 61,75	6,78 6,90	11,09 11,10	79,31
<u>95</u>	$C_6H_4Cl/p/$	b	$C_{13}H_{18}BrClN_2O$ 333,66	197-200 etanol	46,79 47,20	5,44 5,80	8,40 8,19	82,31
<u>96</u>	$C_6H_4Br/p/$	a	$C_{13}H_{17}BrN_2O$ 297,30	140-142 etanol	52,52 52,02	5,77 5,81	9,43 9,59	75,17
<u>97</u>	$C_6H_4CF_3/m/$	b	$C_{14}H_{18}BrF_3N_2O$ 367,22	169-172 etanol	45,80 45,53	4,94 5,13	7,64 7,95	62,27
<u>98</u> ^x	$C_6H_4OCH_3/p/$	a	$C_{14}H_{20}N_2O_2$ 248,83	102-103 éter	67,72 67,98	8,12 8,45		65,25
<u>98</u>	$C_6H_4OCH_3/p/$	b	$C_{14}H_{21}BrN_2O_2$ 329,25	135-138 etanol-éter	51,07 51,16	6,43 6,80	8,51 8,40	70,27
<u>99</u>	$C_6H_4OC_2H_5/p/$	a	$C_{15}H_{22}N_2O_2$ 262,36	95-96 benzol	68,66 68,91	8,45 8,88	10,68 10,56	65,31
<u>99</u>	$C_6H_4OC_2H_5/p/$	b	$C_{15}H_{23}BrN_2O_2$ 343,27	122-126 etanol	52,48 51,91	6,78 7,41	8,16 7,91	68,71
<u>100</u>	$CH_2-C_6H_5$	a	$C_{14}H_{20}N_2O$ 232,33	55-57 etanol-éter	72,38 72,03	8,68 8,53	12,06 11,54	71,21
<u>101</u>	$CH_2-C_6H_4Cl/p/$	a	$C_{14}H_{19}ClN_2O$ 266,77	60-62 etanol-éter	63,03 63,40	7,18 7,31	10,50 10,86	73,23
<u>102</u>	$CH_2-C_6H_4OCH_3/p/$	b	$C_{15}H_{23}BrN_2O_2$ 343,27	194-196 etanol	52,48 52,70	6,75 6,88	8,08 8,38	68,31
<u>103</u>	$CH_2-CH_2-C_6H_5$	a	$C_{15}H_{22}N_2O$ 246,36	86-88 etanol-éter	73,12 73,24	9,00 8,81	11,37 11,86	69,45
<u>104</u>	$CH_2-CH_2-C_6H_3(OCH_3)_2/m,p/$	a	$C_{17}H_{26}N_2O_3$ 306,41	69-71 etanol-éter	66,64 66,25	8,55 8,81	9,14 9,42	70,15

4. táblázat /folytatás/

<u>105</u>		a	$C_{12}H_{17}N_3O$ 219,29	131-133 etanol-éter	65,72 65,87	7,81 19,16	8,04 18,94	63,21
<u>106</u>		a	$C_{15}H_{19}N_4O$ 271,34	165-167 benzol	66,41 66,64	7,06 6,63		51,20
<u>107</u>	$-CH_2-CH_2-$ 	a	$C_{14}H_{21}N_3O$ 247,34	60-62 etanol-éter	67,99 68,40	8,56 8,71	16,99 16,69	55,30
<u>108</u>		a	$C_{10}H_{15}SN_3O$ 225,31	156-158 etanol	53,31 53,58	6,71 6,98	18,65 18,27	69,87

Megjegyzés.

⌘ a = bázis, b = HBr, c = HCl.

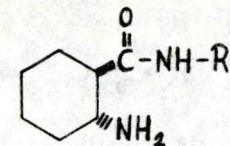
+ A 83 irodalmi [58] olvadáspontja: 124 °C.

x A 98 irodalmi [14] olvadáspontja: 99-100 °C.

5. táblázat

N-Szubsztituált-transz-2-amino-1-ciklohexánkarboxamidok /109-114/ olvadáspont

és analízisadatai *



Vegyület	R	Forma *	Képlet Mólsúly	Op. °C Oldószer	Analízis %/: Szám./Tal.			Termelés %/
					C	H	N	
<u>109</u>	$\text{CH}_2-\text{CH}_2/2-\text{CH}_3$	a	$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 198,31	72-75 etanol-éter	66,63 66,49	11,18 11,40	14,13 13,42	49,11
<u>110</u>	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3/\text{p/}$	a	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 232,33	140-141 etanol	72,39 72,67	8,68 8,75	12,06 11,37	65,15
<u>110</u>	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3/\text{p/}$	b	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}$ 313,25	206-209 etanol	53,69 54,20	6,76 6,79	8,95 8,70	78,27
<u>111</u>	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}/\text{p/}$	a	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ 252,75	161-163 etanol	61,77 64,41	6,78 7,05	11,09 11,73	65,25
<u>111</u>	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}/\text{p/}$	b	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrClN}_2\text{O}$ 333,66	228-230 etanol	46,79 46,43	5,44 5,41	8,40 8,12	77,21
<u>112</u>	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}/\text{p/}$	b	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ 378,12	255-257 etanol	41,30 41,14	4,80 4,39	7,41 7,44	70,03
<u>113</u>	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	a	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 246,36	98-101 etanol	73,12 72,83	9,00 9,21	11,37 11,12	60,21
<u>114</u>	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3/\text{OCH}_3/2/\text{m,p/}$	a	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ 306,41	120-122 etanol-éter	66,64 66,31	8,55 8,39	9,14 9,04	65,11

Megjegyzés. * a = bázis, b = HBr.

cisz-2-/Formil-amino/-1-ciklohexán-
karbonsav /116/

4,30 g /0,03 mól/ cisz-2-Amino-1-ciklohexán-karbonsavhoz /10/ 5,52 g /0,12 mól/ 98-100%-os hangyasavat és 12,35 g /0,12 mól/ ecetsavanhidridet adtunk és az elegyet 1,5 órán át 35-40 °C-on tartottuk. A szuszpenzió homogenizálódott, majd néhány perccel később megindult a cisz-2-/formil-amino/-1-ciklohexán-karbonsav /116/ kiválása. + 4 °C-on 1 napig állni hagytuk. 3,80 g fehér színű kristályos anyag vált ki. Metanolból átkristályosítva 3,30 g /64,20%/ terméket nyertünk. Op.: 206-208 °C. Irodalmi op.: 201-202 °C [48].

Analízis: $C_8H_{13}NO_3$ /171,20/ alapján:

Számított: C: 56,13, H: 7,65, N: 8,18%

Talált: C: 56,33, H: 7,76, N: 7,72%.

cisz-2-/Acetil-amino/-1-ciklohexánkarbon-
sav /117/

Keverővel és hűtővel ellátott háromnyakú gömb-lombikban 14,32 g /0,10 mól/ cisz-2-amino-1-ciklo-hexánkarbonsavat /10/ intenzív keverés közben 60 ml vízben oldottunk és egyszerre 25,52 g /0,25 mól/ ecetsavanhidridet adtunk hozzá. Az oldat erősen felmelegedett. 60 percig kevertettük, majd egy éjen át + 4 °C-on állni hagytuk. A kivált kristályokat szűr-

tuk és etanolból átkristályosítva 10,92 g /58,96%/ 149-151 °C olvadáspontú cisz-2-/acetyl-amino/-1-ciklohexánkarbonsavat /117/ kaptunk. Fehér kristálypor. A savas anyalug bepárlásakor nyert maradék újrakristályosításával további 3,52 g /19,01%/ cisz-2-/acetyl-amino/-1-ciklohexánkarbonsavat nyertünk.

Analízis: $C_9H_{15}NO_3$ /185,22/ alapján:

Számított: C: 58,37, H: 8,16, N: 7,56%

Talált: C: 58,25, H: 8,34, N: 7,37%.

transz-2-/Acetyl-amino/-1-ciklohexán-
karbonsav /118/

14,32 g /0,10 mól/ transz-2-Amino-1-ciklohexánkarbonsavból /11/ a cisz-izomernél /117/ ismertetett eljárással 14,36 g /77,54%/ 206-208 °C olvadáspontú, etanolból kristályosodó csillogó fehér mikrokristályos anyagot kaptunk.

Analízis: $C_9H_{15}NO_3$ /185,22/ alapján:

Számított: C: 58,37, H: 8,16, N: 7,56%

Talált: C: 58,57, H: 8,41, N: 7,53%.

cisz-2-/Acetyl-amino/-1-ciklopentán-
karbonsav /119/

12,92 g /0,10 mól/ cisz-2-Amino-1-ciklopentánkarbonsavból /8/ a cisz-2-/acetyl-amino/-1-ciklohexánkarbonsavnál /117/ ismertetett eljárással 11,35 g

/66,30%/, éterből jól kristályosodó 79-81 °C olvadáspontú terméket nyertünk.

Analízis: $C_8H_{13}NO_3$ /171,20/ alapján:

Számított: C: 56,13, H: 7,65, N: 8,18%

Talált: C: 55,95, H: 7,64, N: 8,27%.

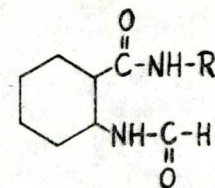
N-Szubsztituált-cisz- és transz-2-/formil-
-amino/-1-ciklohexánkarboxamidok
/120, 122-125/ előállítása

0,12 mól 98-100%-os Hangyasavban oldott 0,02 mól N-szubsztituált-cisz-, vagy transz-2-amino-1-
-ciklohexánkarboxamidhoz /84, 96, 99, 104, 105/
0,12 mól ecetsavanhidridet adtunk és 1,5-2 órán át 35-40 °C-on tartottuk. A kivált fehér kristályos terméket szűrtük és a 6. táblázatban feltüntetett oldószerből olvadáspont állandósáig kristályosítottuk. Az előállított származékokról a 6. táblázat ad áttekintést.

Eljárás N-szubsztituált-cisz- és transz-2-
-/acetyl-amino/-1-ciklohexánkarboxamidok
/127-137/ előállítására

1 mól cisz-, vagy transz-2-/Acetyl-amino/-1-
-ciklohexánkarbonsavat /117, 118/ vizmentes toluolban szuszpendáltattunk, majd egyszerre hozzáadtunk 1 mól amint vizmentes toluolban oldva. Az elegyhez

6. táblázat

N-Szubsztituált-cisz- és transz-2/-formil-amino/-1-ciklohexánkarboxamidok/120, 122-125 és 126/ olvadáspont és analízisadatai.

Vegyület	R	Képlet Mólsúly	Op. °C Oldószer	Analízis %/: Szám. / Tal.			Termelés %/
				C	H	N	
<u>120</u>	CH ₂ -/CH ₂ / ₂ -CH ₃	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ 226,32	127-129 etanol	63,69 63,46	9,88 10,03	12,38 12,28	71,30
<u>121</u> *	C ₆ H ₄ Cl/p/	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ 280,76	230-232 etanol	59,89 60,10	6,10 6,38	9,98 9,81	52,91
<u>122</u>	C ₆ H ₄ Br/p/	C ₁₄ H ₁₇ BrN ₂ O ₂ 325,21	243-245 metanol	51,81 51,69	5,27 5,45	8,62 9,05	78,27
<u>123</u>	C ₆ H ₄ OC ₂ H ₅ /p/	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ 290,36	183-185 metanol	66,18 65,95	7,64 7,53	9,65 9,89	75,17
<u>124</u>	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₃ /OCH ₃ / ₂ /m,p/	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₄ 334,42	167-169 etanol	64,65 64,47	7,84 7,97	8,38 8,34	68,13
<u>125</u>		C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ 247,30	217-219 etanol	63,14 62,87	6,93 6,93	16,99 16,91	65,27
<u>126</u> *	C ₆ H ₄ Cl/p/	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ 280,76	262-264 etanol	59,89 60,22	6,10 6,37	9,98 9,95	60,27

Megjegyzés. * A 121 és 126 vegyületek a cisz- és transz-2-amino-1-ciklohexán-p-klór-karboxanilid /95, 111/ trietil-ortoformiátos refluxáltatásakor képződtek.

intenzív rázogatózás közben 1/3 mól foszfor-triklorid vizmentes toluolos oldatát adtuk és 2 órán át visszafolyatva melegítettük. A toluolos oldatot a sárga savas maradékról dekantáltuk és + 4 °C-on 1 napig állni hagytuk. A kivált kristályokat üvegszűrőn szűrtük, majd a 7. és 8. táblázatban megadott oldószerből olvadáspont állandóságig kristályosítottuk.

N-Benzil-transz-2-/benzil-amino/-1-ciklohexán-
karboxamid /140/

5,04 g /0,04 mól/ 1-Ciklohexén-1-karbonsavat /14/ 21,43 g /0,2 mól/ benzil-aminnal nitrogénatmoszférában kb. 80 órát visszafolyáson tartottunk, majd a benzil-amin felesleget csökkentett nyomáson /kb. 40 Hgmm/ ledesztilláltuk. A maradékhoz 40 ml étert adva megindult a kristálykiválás. A kristályokat hűtés után szűrtük, éterrel mostuk, szárítottuk. Benzolból átkristályosítva 7,90 g /61,24%/ N-benzil-transz-2-/benzil-amino/-1-ciklohexánkarboxamidot /140/ kaptunk. Fehér kristályok, op.: 116-118 °C.

Analízis: $C_{21}H_{26}N_2O$ /322,45/ alapján:

Számított: C: 78,21, H: 8,13, N: 8,69%

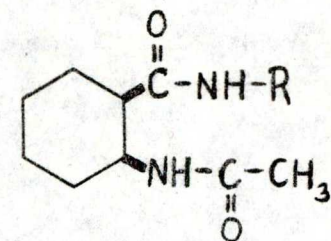
Talált: C: 78,27, H: 8,45, N: 8,54%.

Hidrokloridja: 1,61 g /0,005 mól/ bázisból sósavas etanollal leválasztott N-benzil-transz-2-/benzil-amino/-1-ciklohexánkarboxamid-hidrokloridot absz.

7. táblázat

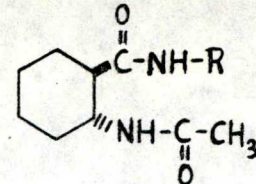
N-Szubsztituált-cisz-2-/acetyl-amino/-1-ciklohexánkarboxamidok /127-131/

olvadáspont és analízisadatai



Vegyület	R	Képlet Mólsúly	Op. °C Oldószer	Analízis %/:			Termelés %/
				C	H	N	
<u>127</u>	CH ₂ -/CH ₂ /2-CH ₃	C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O ₄ 240,35	133-135 kloroform-éter	64,95 64,64	10,06 10,02	11,65 11,37	55,73
<u>128</u>	C ₆ H ₅	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ 260,34	211-213 etanol	69,22 69,27	7,75 7,82	10,76 11,50	70,30
<u>129</u>	C ₆ H ₄ Cl/p/	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ 294,78	234-236 etanol	61,12 61,60	6,50 6,30	9,50 9,86	44,70
<u>130</u>	C ₆ H ₄ Br/p/	C ₁₅ H ₁₉ BrN ₂ O ₂ 339,24	237-238 etanol	53,11 52,89	5,65 5,47		68,30
<u>131</u>	CH ₂ -CH ₂ C ₆ H ₂ /OCH ₃ /2/m,p/	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₄ 348,45	166-168 etanol	65,48 64,87	8,10 7,67	8,04 7,94	68,20

8. táblázat

N-Szubsztituált-transz-2-/acetyl-amino/-1-ciklohexánkarboxamidok /132-137/olvadáspont és analízisadatai

Vegyület	R	Képlet Mólsúly	Op. °C Oldószer	Analízis %/:			Termelés %/
				C	H	N	
<u>132</u>	$\text{CH}_2\text{-/CH}_2\text{/}_2\text{-CH}_3$	$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ 240,35	218-222 etanol	64,95 64,68	10,06 10,20	11,65 11,19	59,30
<u>133</u> ^x	C_6H_5	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 260,34	266-268 etanol	69,22 69,60	7,75 8,03	11,65 10,70	5,15
<u>134</u>	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl/p/}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 294,78	283-285 etanol	61,12 60,93	6,50 6,60	9,50 9,25	85,51
<u>135</u>	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Br/p/}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 339,24	289-290 metanol	53,11 52,93	5,65 5,75		74,20
<u>136</u>	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 274,36	191-192 etanol	70,04 69,29	8,08 8,19	10,21 10,21	71,30
<u>137</u>	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{/OCH}_3\text{/}_2\text{/m,p/}$	$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ 348,45	198-200 etanol	65,48 64,98	8,10 8,33	8,04 8,85	69,15
<u>138</u> ⁺	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5\text{/p/}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 304,39	210-213 etanol	67,08 67,12	7,95 7,68	9,20 9,16	67,35

Megjegyzés. ^x A cisz-2-/acetyl-amino/-1-ciklohexánkarbonsav /117/ és anilin Grimmel-féle [50] kinazolin-szintézis analógiájára végzett reakció során a főtermékként nyert cisz-2-/acetyl-amino/-1-ciklohexánkarboxanilid mellől frakcionált kristályosítással kinyert melléktermék.

⁺ A 138 cisz-transz-izomer keverék.

etanol-éterből kristályosítva 1,69 g /91,32%/,
192-194 °C olvadáspontú fehér kristályos anyagot
nyertünk.

Analízis: $C_{21}H_{25}ClN_2O$ /356,90/ alapján:

Számított: C: 70,67, H: 7,06%

Talált: C: 70,29, H: 7,54%.

A reakció feldolgozásakor nyert éteres olda-
tot bepárolva a maradékot etanol-vizből kristályo-
sítottuk. Így a reakció melléktermékeként 1,2 g
/13,94%/ N-benzil-1-ciklohexén-1-karboxamidot nyer-
tünk. Fehér kristályok, op.: 88-90 °C.

Analízis: $C_{14}H_{17}NO$ /215,30/ alapján:

Számított: C: 78,10, H: 7,96, N: 6,51%

Talált: C: 78,10, H: 7,98, N: 6,96%.

transz-2-/Fenil-amino/-1-ciklohexánkarbox-
anilid /141/

Az N-benzil-transz-2-/benzil-amino/-1-ciklo-
hexánkarboxamid /140/ előállításánál ismertetett
eljárással készítettük 1,23 g /0,01 mól/ 1-ciklo-
hexén-1-karbonsavnak /14/ 3,73 g /0,04 mól/ anilin-
nel történő 50 órás refluxáltatásával. Etanolból
kristályosítva 0,80 g /27,21%/ fehér, pelyhes kris-
tályos terméket nyertünk. Op.: 194-196 °C.

Analizis: $C_{19}H_{22}NO_2$ /294,40/ alapján:
Számított: C: 77,52, H: 7,53, N: 9,52%
Talált: C: 77,05, H: 7,65, N: 9,60%.

N-Benzil-transz-2-/benzil-amino/-1-ciklopen-
tánkarboxamid-hidroklorid /142/

11,21 g /0,10 mól/ 1-Ciklopentén-1-karbonsavat
/29/ 32,15 g /0,30 mól/ benzil-aminnal 70 órán át
nitrogénatmoszférában visszafolyáson tartottunk.
A benzil-amin felesleget csökkentett nyomáson /2,5
Hgmm/ ledesztilláltuk. A maradékhoz 100 ml benzolt és
100 ml 5%-os sósavat adva, három fázis /benzolos, sa-
vas és az alsó olajos rész/ különült el. A savas fá-
ziséből bepárlás és etanol-éterből történő kristályo-
sítás után 2,10 g /6,09%/ fehér, apró kristályos
N-benzil-transz-2-/benzil-amino/-1-ciklopentánkarbox-
amid-hidroklorid /142/ volt kinyerhető. Op.: 175-177 °C.

Analizis: $C_{20}H_{25}ClN_2O$ /344,89/ alapján:
Számított: C: 69,65, H: 7,31, N: 8,12, Cl⁻: 10,28%
Talált: C: 69,26, H: 7,32, N: 7,99, Cl⁻: 10,23%.

A benzolos extraktumból 1,20 g /5,96%/ benzolból
kristályosodó 112-114 °C olvadáspontú N-benzil-1-ciklo-
pentén-1-karboxamidot kaptunk.

Analizis: $C_{13}H_{15}NO$ /201,27/ alapján:
Számított: C: 77,57, H: 7,51, N: 6,96%
Talált: C: 77,57, H: 7,73, N: 6,91%.

transz-2-/Benzil-amino/-1-ciklohexán-
karbonsav /143/

6,45 g /0,02 mól/ N-Benzil-transz-2-/benzil-
-amino/-1-ciklohexánkarboxamidot /140/ 48 ml 1:3
sósavval /kb. ötszörös sósav felesleg/ 60 óráig
refluxáltatva hidrolizáltunk. A reakció lejátszódá-
sa után az oldat teljesen kitisztult. Ezt követően
a sósavas oldatot csökkentett nyomáson szárazra pá-
roltuk és a maradékot kb. 25 ml. vízben felvéve, hü-
tésre 6,00 g fehér, kristályos terméket kaptunk. A
bázis felszabadítása ezüst-nitrátból nátrium-karbo-
náttal frissen leválasztott ezüst-karbonáttal tör-
tént. A transz-2-/benzil-amino/-1-ciklohexánkarbon-
savat /143/ etanolból kristályosítottuk. 2,90 g
/62,23%/ fehér kristálypor. Op.: 227-229 °C.

Analízis: $C_{14}H_{19}N_2O_2$ /233,31/ alapján:

Számított: C: 72,07, H: 8,21, N: 6,00%

Talált: C: 72,22, H: 8,17, N: 6,06%.

cisz-2-/Benzil-amino/-1-ciklohexánkarbonsav-
-hidroklorid /145/

2,86 g /0,02 mól/ cisz-2-Amino-1-ciklohexán-
karbonsav /10/ és 2,12 g /0,02 mól/ benzaldehid
30 ml metanolos oldatát 1,5 órán át visszafolyattuk.
A bepárlás után visszamaradt sárgás-fehér kristályos
anyagot etanolból átkristályosítva 2,90 g /62,68%/

Schiff-bázist /144/ kaptunk. Op.: 144-146 °C.

Analizis: $C_{14}H_{17}NO_2$ /231,30/ alapján:

Számított: C: 72,70, H: 7,41, N: 6,06%

Talált: C: 72,52, H: 7,78, N: 6,42%.

2,31 g /0,01 mól/ Schiff-bázist /144/ 60 ml etanolban kevertetés mellett feloldottunk, majd hozzáadtunk 0,57 g /0,015 mól/ nátrium-[tetrahydro-borát/III/]-at. A keverést jeges hűtés mellett 5 óráig folytattuk, majd a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagytuk. Jégecettel pH 6-ra savanyítottuk, majd 2-3 ml cc. sósavval pH 3-ra savanyítottuk és bepároltuk. A nyert sósavas söt etanolból olvadáspont állandóságig kristályosítottuk. 1,80 g /66,72%/ cisz-2-benzil-amino-1-ciklohexánkarbonsav-hidrokloridot /145/ kaptunk. Op.: 212-214 °C, fehér kristálypor.

Analizis: $C_{14}H_{20}O_2NCl$ /269,77/ alapján:

Számított: C: 62,32, H: 7,47, N: 5,19, Cl^- : 13,14%

Talált: C: 61,76, H: 7,92, N: 5,33, Cl^- : 12,95%.

2-Szubsztituált- és 2,3-diszubsztituált-
-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-
-onok /147-162/ előállítása

0,01 mól cisz-, vagy transz-2-Amino-1-ciklohexánkarbonsavat /10, 11/ 20 ml klór-benzolban szuszpendáltattunk és 0,012 mól metil- vagy etil-imidát-származé-

kot hozzáadva visszafolyáson tartottuk. A reakció lejátszódását rétegekromatográfiával /szilikagél, benzol:etanol = 4:1/ ellenőriztük. Az oldószert és a reagens feleslegét csökkentett nyomáson /2,5 Hgmm/ ledesztilláltuk. A maradékot a 9. táblázatban feltüntetett oldószerből olvadáspont állandóságig kristályosítottuk. Az elkészített 2-szubsztituált- és 2,3-diszubsztituált-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-onok adatait a 9. táblázat tartalmazza.

2-Fenil-cisz-5,6-trimetilén-5,6-dihidropirimidin-4/3H/-on /163/

A 2-szubsztituált-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-on-származékok /147-162/ előállításánál ismertetett módon állítottuk elő 12,92 g /0,10 mól/ cisz-2-amino-1-ciklopentánkarbonsav /8/ és 16,41 g /0,11 mól/ etil-benzimidát /189/ klór-benzolban történő 20 órás visszafolyatásával. Vizmentes etanolból kristályosítva fehér csillogó kristályok, op.: 138-140 °C. Termelés: 14,10 g /65,80%/.

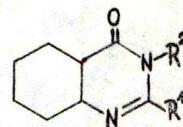
Analízis: $C_{13}H_{14}N_2O$ /214,27/ alapján:

Számított: C: 72,86, H: 6,59, N: 13,07%

Talált: C: 73,43, H: 6,74, N: 13,13%.

9. táblázat

2-Substituált- és 2,3-diszubsztituált-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-onok



/146-162/ olvadáspont és analízisadatai

Vegyület	R ¹	R ²	Konfiguráció	Képlet Mólsúly	Op. °C Oldószer	Analízis %/: Szám./Tal.			Termelés %/
						C	H	N	
<u>146</u> ^x	H	H	<u>cisz</u>	C ₈ H ₁₂ N ₂ O 152,20	149-150 /szublimálva/	63,14 62,98	7,95 8,66		58,27
<u>147</u> ^x	CH ₃	H	<u>cisz</u>	C ₉ H ₁₄ N ₂ O 166,22	146-148 /szublimálva/	64,99 64,70	8,47 8,78	16,85 16,70	51,31
<u>148</u>	C ₆ H ₅	H	<u>cisz</u>	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O 228,30	186-187 klór-benzol	73,65 73,20	7,02 6,88	12,28 12,01	84,21
<u>149</u>	C ₆ H ₅	H	<u>transz</u>	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O 228,30	207-209 klór-benzol	73,65 73,89	7,02 6,95	12,28 12,47	8,37
<u>150</u>	C ₆ H ₄ -C/CH ₃ / ₃ /p/	H	a./	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O 284,40	168-171 etanol	76,02 76,40	8,51 8,62	9,85 9,78	73,27
<u>151</u>	C ₆ H ₄ Cl/p/	H	a./	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O 262,74	178-181 etanol	64,01 64,25	5,76 5,77	10,66 10,46	68,98
<u>152</u>	C ₆ H ₄ Br/m/	H	a./	C ₁₄ H ₁₅ BrN ₂ O 307,20	167-170 etanol	54,74 54,56	4,92 4,93	9,12 9,46	79,27
<u>153</u>	C ₆ H ₄ Br/p/	H	a./	C ₁₄ H ₁₅ BrN ₂ O 307,20	189-192 etanol	54,74 55,17	4,92 4,89	9,12 9,12	82,37
<u>154</u>	C ₆ H ₅ OCH ₃ /p/	H	a./	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ 258,32	189-191 etanol	69,75 70,01	7,03 7,09	10,85 10,67	81,26
<u>155</u>	C ₆ H ₃ /OCH ₃ / ₂ /m,p/	H	a./	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ 288,35	159-163 etanol	66,64 67,04	6,99 6,93	9,71 9,75	72,27
<u>156</u>	C ₆ H ₅ NO ₂ /p/	H	a./	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ 273,29	202-204 etanol	61,53 61,41	5,53 5,70	15,38 15,06	52,15
<u>157</u>	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl/p/	H	a./	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O 276,77	133-135 etanol-éter	65,09 65,00	6,19 6,46	10,12 10,05	51,30
<u>158</u>		H	<u>transz</u>	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O 241,29	101-103 éter	69,69 69,13	6,27 6,81	17,42 17,43	37,40

9. táblázat /folytatás/

<u>159</u> ^Æ	CH ₃	C ₆ H ₄ OC ₂ H ₅ /p/	<u>cisz</u>	C ₁₇ H ₂₂ O ₂ N ₂ 286,38	94-97 éter- petroléter	71,30 70,54	7,74 7,56		14,27
<u>160</u> ^Æ	CH ₃	C ₆ H ₄ OC ₂ H ₅ /p/	<u>transz</u>	C ₁₇ H ₂₂ O ₂ N ₂ 286,38	177-178 éter	71,30 70,71	7,74 7,66		10,35
<u>161</u>	C ₆ H ₅	CH ₃	<u>cisz</u>	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ 242,32	80-82 éter	74,36 74,80	7,49 7,39	11,56 11,27	21,51
<u>162</u>	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	a./	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ 30,39	180-182 éter	78,92 78,54	6,62 6,27	9,20 9,20	20,13

Megjegyzés.

a./ cisz-2-Amino-1-ciklohexánkarbonsavból /10/ kiindulva feltehetőleg túlnyomórészt cisz-izomer képződött. A termék sztereohomogenitásának vizsgálata folyamatban van.

^x A 146 és 147 tisztítása szublimációval történt /140-145 °C/2,5 Hgmm/.
A 146 irodalmi [55] olvadáspontja: 133-134 °C.

^Æ A 159 és 160 etil-cisz-2-amino-1-ciklohexánkarboxilátból /175/ készült.
Az izomereket éterből kristályosítva választottuk szét.

2-Metil-cisz-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrobenzoxa-
zin-4/4H/-on /164/

3,70 g /0,02 mól/ cisz-2-/Acetil-amino/-1-cik-
lohexánkarbonsavat /117/ és 4,13 g /0,02 mól/ diciklo-
hexil-karbodiimidet 90 ml absz. tetrahydrofuránban ol-
dottunk. Néhány perc múlva megindult az N,N'-diciklo-
hexil-karbamid kiválása, amelyet egy napi állás után
kiszűrtünk. A tetrahydrofuránt ledesztillálva sárga
folyadékot kaptunk, amelyet csökkentett nyomáson desz-
tilláltunk. Fp.: 77-79 °C/2,5 Hgmm, súlya: 2,70 g
/82,23%/. Szintelen, szúrós szagú, viszkózus folyadék.

Analízis: $C_6H_{13}NO_2$ /167,21/ alapján:

Számított: C: 64,65, H: 7,84, N: 8,38%

Talált: C: 64,18, H: 7,83, N: 7,94%.

2-Metil-transz-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-
benzoxazin-4/4H/-on /165/

3,70 g /0,02 mól/ transz-2-/Acetil-amino/-1-
-ciklohexánkarbonsavat /118/ és 4,13 g /0,02 mól/
diciklohexil-karbodiimidet 15 ml vízmentes dimetil-
-formamidban oldottunk. 20 órai kevertetés után a
kristályosan kivált N,N'-diciklohexil-karbamidot ki-
szűrtük. A dimetil-formamidot rotációs bepárlón
2,5 Hgmm-en, 40 °C-os vízfürdőt alkalmazva eltávolí-
tottuk. A maradékot galléros lombikból csökkentett

nyomáson desztilláltuk. Szintelen, viszkózus folyadékot nyertünk. Fp.: 90-93 °C/2,5 Hgmm. Súly: 2,90 g /86,72%/.

Analizis: $C_9H_{13}NO_2$ /167,21/ alapján:
Számított: C: 64,65, H: 7,84, N: 8,38%
Talált: C: 64,57, H: 7,84, N: 8,06%

N,N-Dimetil-N'-cisz-[2-/etoxi-karbonil/-ciklohexil]-formamidin-hidroklorid /166/

0,5 l-es háromnyaku keverővel, kalcium-kloridos osóval felszerelt visszafolyó hűtővel és csepegtető-tölcsérrel ellátott gömblombikba bemértünk 200 ml absz. kloroformot és 12,99 g /0,1015 mól/ N,N'-dimetil-formamid-kloridot. Állandó keverés mellett olyan ütemben csepegtettük hozzá a 14,32 g /0,10 mól/ etil-cisz-2-amino-1-ciklohexánkarboxilát /175/ 40 ml absz. kloroformos oldatát, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 40 °C alatt maradt. A kloroform ledesztillálása után visszamaradó olajos termékhez 10-15 ml absz. dioxánt adva átdermedt. Absz. dioxánból kétszeri átkristályosítás után 22,38 g /85,16%/ fehér, higroszkópos anyagot nyertünk. Olvadáspontja 137-142 °C, elhuzódó.

Analizis: $C_{12}H_{23}ClN_2O$ /262,78/ alapján:
Számított: C: 54,84, H: 8,82, N: 10,66, Cl⁻: 13,49%
Talált: C: 54,38, H: 8,94, N: 11,08, Cl⁻: 13,55%.

0,131 g /0,005 mól/ N,N-dimetil-N'-cisz-[2-
-/etoxi-karbonil/-ciklohexil]-formamidin-hidroklo-
ridot /166/ 10 ml vízben oldottunk és rázogatás köz-
ben apró részletekben 0,13 g /0,0005 mól/ nátrium-
-pikrát 15 ml vízzel készült oldatát adtuk hozzá.
Az olajosan leváló só + 4 °C-on 2 nap alatt átkris-
tályosodott. Az N,N-dimetil-N'-cisz-[2-/etoxi-karbo-
nil/-ciklohexil]-formamidin-pikrátot benzol-petrol-
éterből kristályosítottuk. 0,20 g /87,84%/ sárgás
kristályok, op.: 114-116 °C.

Analízis: $C_{18}H_{25}N_5O_9$ /455,43/ alapján:

Számított: C: 47,48, H: 5,53, N: 15,38%

Talált: C: 47,51, H: 5,78, N: 15,31%.

VI. ÖSSZEFOGLALÁS

Kísérleteket folytattunk cisz- és transz-2--amino-1-ciklohexánkarboxamidok /83-114/, valamint a 2-szubsztituált-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-onok és analógjaik /146-162/ szintézisére.

A cisz- és transz-2--amino-1-ciklohexánkarbonsavból /10, 11/ Z-aminosavakat /36, 37/ készítettünk, amelyeket vegyes anhidrides eljárással aminokkal kapcsolva a kívánt Z-védőcsoportot jégecetes hidrogén-bromiddal távolítottuk el. Az előállított karboxamidok közül egyesek narkózispotenciálzó, fájdalomcsillapító, vagy hőcsökkentő hatásúnak bizonyultak. Az elkészített cisz- és transz-2-/acil-amino/-1-ciklohexánkarboxamidok /120-137/ nem mutattak érdemleges farmakológiai hatást.

A 10 és 11-ből etil-imidátokkal 4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/3H/-onokat /148-162/ készítettünk. Hasonló módszerrel a cisz-2--amino-1-ciklopentánkarbonsavból /8/ szintetizáltuk a 2-fenil-cisz-5,6-trimetilén-5,6-dihidropirimidin-4/3H/-ont /163/. Azonos körülmények mellett a 2-fenil-transz-5,6-trimetilén-analóg elkészítése nem járt sikerrel. Ez összhangban van a rokonszerkezetű hidrogénezett heterociklusokkal kapcsolatos, ill. a transz-2--amino-1-ciklopentánkarbonsav konformációjára tett megállapí-

tásokkal.

Megállapítottuk az aliciklusos β -aminosavak hexahidrokinazolinonná történő imidátos gyűrűzárásának a valószínű mechanizmusát. IR és NMR vizsgálatok alapján kitűnt, hogy a 2-szubsztituált-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/ ^3H -onoknál a kettőskötés 1,2-helyzete valószínű, továbbá a cisz-izomerek kedvezményezett konformációjában a ciklohexánvázhoz viszonyítva a heterogyűrű nitrogénatoma axiális, karbonilcsoportja ekvatoriális állású.

Megállapítottuk, hogy az imidátos hexahidrokinazolinon gyűrűzárások során izomerizálódás következik be. A cisz- transz-izomerizáció az amidin-köztitermék képződésén keresztül megy végbe az imidátok bázisossága következtében. A sztereoegységes hexahidrokinazolinonokat azonos körülmények mellett imidátokkal nem tudtuk izomerizálni.

Tanulmányoztuk a 2-fenil-cisz-4a,5,6,7,8,8a-hexahidrokinazolin-4/ ^3H -on /148/ nátrium-etilátos izomerizációját.

A 148 és 163 vegyületek gyulladásgátló, fájdalomcsillapító, narkózispotenciáló hatással rendelkeznek. Megfigyeléseket tettünk a kémiai szerkezet, a sztereokémiai tényezők és a farmakológiai hatás közötti összefüggésekre.

VII. I R O D A L O M

- [1] BERNÁTH, G., KOVÁCS, K., LÁNG, K.L.: Tetrahedron Letters 1968, 2713.
- [2] BERNÁTH, G., LÁNG, K.L., GÖNDÖS GY., MÁRAI, P., KOVÁCS, K.: Tetrahedron Letters 1968, 4441.
- [3] BERNÁTH, G., KOVÁCS, K., LÁNG, K.L.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 64, 183 /1970/.
- [4] BERNÁTH, G., CSÖKÁSI, E., HEVÉR, I., GERA, L., KOVÁCS, K.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 70, 271 /1971/.
- [5] BERNÁTH, G., LÁNG, K.L., KOVÁCS, K.: Acta Phys. et Chem. Szeged 18, 227 /1972/.
- [6] BERNÁTH G., KOVÁCS K., PÁLOSI É., GÖRÖG P., SZPORNÝ L.: 156.542 sz. Magyar Szabadalom. Elfogadva: 1970 máj. 2.
- [7] BERNÁTH G., GERA L., GÖNDÖS GY., PÁNOVICS I., KOVÁCS K., ECSERY Z., MÉSZÁROS Z.: Később közlendő eredmények. Lásd: Pánovics I.: Diplomamunka, JATE TTK, 1973.
- [8] BERNÁTH G., GERA L., GÖNDÖS GY., KOVÁCS K., ECSERY Z., TARDOS L., MÉSZÁROS Z.: Magyar szabadalmi bejelentés. Előkészületben.
- [9] BERNÁTH G., GÖNDÖS GY., GERA L., GULYÁS I., ECSERY Z., SOHÁR P.: Később közlendő eredmények. Lásd: Gulyás I.: Diplomamunka JATE TTK, 1973.
- [10] BERNÁTH G., GÖNDÖS GY., GERA L., KOVÁCS K., ECSERY Z., TARDOS L., MÉSZÁROS Z.: Magyar szabadalmi bejelentés. Előkészületben.

- [11] VARGHA L., KASZTREINER E., BORSY J., DUMBOVICH B.: 151.581 sz. Magyar Szabadalom. Elfogadva: 1965. júl. 1.
- [12] TOLDY L., BORSY J., FEKETE M., DUMBOVICH B.: 150.956 sz. Magyar Szabadalom. Elfogadva: 1964. júl. 1.
- [13] LEE, J., ZIERING, A., BERGER, L., HEINEMAN, S.D.: The Synthesis of Analgesic Compounds. Jubilee Volume Emil Barell, 1946, 264-305; C.A. 41, 6246 /1947/.
- [14] SZMUSZKOVICZ, J.: U.S. Pat. 3.510.492. 1970. máj. 5; C.A. 73, 35.233a /1970/.
- [15] KNOLL J.: Gyógyszertan, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1971, 1. kötet 204. old.
- [16] BOWMAN, R.E., BRUNT, K.D., GODFREY, K.E., KRUSZYNSKA, L., REYNOLDS, A.A., THRIFT, R.I., WAITE, D., WILLIAMSON, W.R.N.: J.C.S. Perkin I. 1973, 1.
- [17] ARMAREGO, W.L.F.: Quinazolines. A "Fused Pyrimidines" c. sorozatban /Ed.: WEISSBERGER, A./, Part I. Interscience Publishers, New York, 1967.
- [18] KACKER, I.K., ZAHEER, S.H.: J. Indian Chem. Soc. 28, 344 /1951/.
- [19] MURATA, T., YAMAMOTO, I.: Chem. and Pharm. /Japan/ 18, 133, 143 /1970/.
- [20] GUNN, B.C., STEVENS, M.F.G.: J.C.S. Perkin I. 1973, 1682.
- [21] Societe Industrielle Pour la Fabrication des Antibiotiques /S.I.F.A./: Belg. Pat. 611.980 /1962/; C.A. 59, 1655 /1963/.
- [22] BIANCHI, C., DAVID, A.: J. Pharm. Pharmac. 12, 501 /1960/.

- [23] ZAHEER, S.H., SIDHU, G.S., SATTUR, P.B.,
SHETH, U.K., MANDREKAR, S.S., SETHY, V.H.:
Proceedings of the Symposium on CNS drugs
/Council of Scientific and Industrial Research,
New Delhi/ 1966, 170. old.
- [24] SATTUR, P.B., BHANUMATI, N.: Indian J. Chem.
2, 185 /1971/.
- [25] ECSERY Z., KOSA I., SOMFAI É., TARDOS L.,
LESZKOVSKY GY.: 149.660 sz. Magyar Szabada-
lom. Elfogadva: 1962. szept. 30.
- [26] PAKRASHI, S.C., BHATTACHARYYA, J.: J. Sci.
Ind. Res. /India/ 21B, 49 /1962/.
- [27] PAKRASHI, S.C., BHATTACHARYYA, J., JOHNSON, L.F.,
BUDZIKIEWIEZ, H.: Tetrahedron 19, 1011 /1963/.
- [28] O'DONOVAN, D.G., HORAN, H.: J. Chem. Soc./C/
1970, 2466.
- [29] BRUNSWICK, D.J., PARTRIDGE, M.W., VIPOND, H.J.:
J. Chem. Soc. /C/ 1970, 2641.
- [30] PLIENINGER, H., SCHNEIDER, K.: Chem. Ber. 92,
1594 /1959/.
- [31] SNYDER, H.R., BROOKS, L.A., SHAPIRO, S.H.:
Org. Synth., John Wiley and Sons, Inc. New York.
1946, Coll. Vol. II. 531 old.
- [32] PASCUAL, J., SISTARÉ, J., REGÁS, A.: J. Chem.
Soc. 1949, 1943.
- [33] WHEELER, O.H., LERNER, I.: J. Amer. Chem. Soc.
78, 63 /1956/.
- [34] BAILEY, W.J., SORENSON, W.R.: J. Amer. Chem.
Soc. 76, 5421 /1954/.
- [35] ALLINGER, N.L., ZALCOV, V.B.: J. Amer. Chem.
Soc. 83, 1144 /1961/.

- [36] CONNORS, T.A., ROSS, W.C.J.: J. Chem. Soc. 1960, 2119.
- [37] BERNÁTH, G., GÖNDÖS, GY., MÁRAI, P., GERA, L.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 74, 471 /1972/.
- [38] SNYDER, H.R., BROOKS, L.A., SHAPIRO, S.H.: Org. Synth., John Wiley and Sons, Inc., New York. 1946, Coll. Vol. II. 116. old.
- [39] BERGMANN, M., ZERVAS, L.: Ber. 65, 1192 /1932/.
- [40] KLAUSNER, Y.S., BODÁNSKY, M.: Synthesis 1972, 453.
- [41] FENWICK, G.R.: Chem. and Ind. 1973, 636.
- [42] WIELAND, T., KERN, W., SEHRING, R.: Ann. 569, 117 /1950/.
- [43] EMERY, A.R., GOLD, V.: J. Chem. Soc. 1950, 1443.
- [44] BRUCKNER GY.: Szerves Kémia, Tankönyvkiadó, Budapest, 1961, I-2. kötet 852 old.
- [45] BEN-ISHAI, D., BERGER, A.: J. Biol. Chem. 17, 1564 /1952/.
- [46] FLETCHER, G.A., YOUNG, G.T.: J.C.S. Perkin I. 1972, 1867.
- [47] ZIMMERMAN, H.E., ENGLISH, J.: J. Amer. Chem. Soc. 75, 2367 /1953/.
- [48] LeBEL, N.A., POST, M.E., WHANG, J.J.: J. Amer. Chem. Soc. 86, 3759 /1964/.
- [49] VOGEL, A.J.: Pract. Org. Chem., 3rd Ed., Longmans, London, 1961, 909 old.
- [50] GRIMMEL, H.W., GUENTHER, A., MORGAN, J.F.: J. Amer. Chem. Soc. 68, 542 /1946/.
- [51] McKAY, A.F., TARLTON, E.J., PODESVA, C.: J. Org. Chem. 26, 76 /1961/.

- [52] SPRING, F.J.: Chem. Revs. 26, 297 /1940/.
- [53] TAKÁCS, K., HARSÁNYI, K., KORBONITS, D.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 73, 35 /1972/.
- [54] BEZAS, B., ZERVAS, L.: J. Amer. Chem. Soc. 83, 719 /1961/.
- [55] ARMAREGO, W.L.F., KOBAYASHI, T.: J. Chem. Soc. /C/ 1971, 238.
- [56] BOGERT, M.T., SEIL, H.A.: J. Amer. Chem. Soc. 27, 1305 /1905/.
- [57] ZENTMYER, D.T., WAGNER, E.C.: J. Org. Chem. 14, 967 /1949/.
- [58] ARMAREGO, W.L.F., KOBAYASHI, T.: J. Chem. Soc. /C/ 1969, 1635.
- [59] Lásd: [17] 87. oldal.
- [60] TAYLOR, E.C., EHRHART, W.A.: J. Org. Chem. 28, 1108 /1963/.
- [61] ECSERY, Z., KÓSA, I.: Chem. Ber. 97, 302 /1964/.
- [62] WEYGAND, F., STEGLICH, W., HOFFTER, D.: Chem. Ber. 95, 2264 /1962/.
- [63] McELVAIN, S.M., NELSON, J.W.: J. Amer. Chem. Soc. 64, 1825 /1942/.
- [64] McELVAIN, S.M., STEVENS, C.L.: J. Amer. Chem. Soc. 68, 1917 /1946/.
- [65] SCHAEFER, F.C., PETERS, G.A.: J. Org. Chem. 26, 412 /1961/.
- [66] BRAUN, J., PINKERNELLE, W.: Ber. 67, 1218 /1934/.
- [67] LANDER, G.D.: J. Chem. Soc. 81, 591 /1902/.
- [68] LANDER, G.D.: J. Chem. Soc. 83, 320 /1903/.

- [69] DeWOLFE, F.H.: J. Org. Chem. 27, 490 /1962/.
- [70] RIED, W., STEPHAN, W.: Chem. Ber. 95, 3042 /1962/.
- [71] RIED, W., STEPHAN, W.: Chem. Ber. 96, 1218 /1963/.
- [72] RIED, W., STEPHAN, W.: Chem. Ber. 96, 1213 /1963/.
- [73] FUKS, R.: Tetrahedron 29, 2153 /1973/.
- [74] TAYLOR, E.C., EHRHART, W.A.: J. Amer. Chem. Soc. 82, 3138 /1960/.
- [75] CSÜRÖS, Z., SOÓS, R., PÁLINKÁS, J., BITTER, I.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 63, 215 /1970/.
- [76] KATRITZKY, A.R., LAGOWSKI, J.M.: Adv. Heterocyclic Chem., Academic Press, New York, 1963, Vol. I, 339 old.
- [77] ALBERT, A., BARLIN, G.B.: J. Chem. Soc. 1962, 3129.
- [78] CULBERTSON, H., DECIUS, J.C., CHRISTENSEN, B.E.: J. Amer. Chem. Soc. 74, 4834 /1952/.
- [79] DOLESCHALL, G., LÁNG, L., LEMPert, K.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 47, 405 /1966/.
- [80] KATRITZKY, A.R., LAGOWSKI, J.M.: Advances in Heterocyclic Chemistry. /Ed.: KATRITZKY, A.R./ Academic Press, New York-London, Vol. 1, 2. 1963.
- [81] FELTKAMPF, H., FRANKLIN, N.C.: Angew. Chem. 77, 798 /1965/.
- [82] BERNÁTH, G., GÖNDÖS, GY., GERA, L., TÖRÖK, M., KOVÁCS, K., SOHÁR, P.: Acta Phys. et Chem. Szeged 19, 147 /1973/.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki Dr. Kovács Kálmán egyetemi tanárnak, a Tanszék korábbi vezetőjének és Dr. Bartók Mihály tanszékvezető docensnek, hogy lehetővé tették a doktori disszertációm elkészítését.

Köszönettel tartozom Dr. Bernáth Gábor egyetemi docensnek a téma kidolgozása során nyújtott tanácsaiért és útmutatásaiért, dr. Göndös György adjunktusnak segítségéért.

Köszönetet mondok dr. Lakosné Láng Kornélia adjunktusnak, Dr. Bartókné Bozóki Gizellának és Gácsné Gergely Évának, a mikroanalitikai munkák gondos, pontos elvégzéséért.

Az infravörös és NMR felvételeket Dr. Sohár Pál /Gyógyszerkutató Intézet, Budapest/ és dr. Szabó József adjunktus készítette el.

Az értekezésben szereplő vizsgálatok a CHINOIN támogatásával folynak. E munka támogatásáért Dr. Mészáros Zoltánnak és dr. Ecsery Zoltánnak, a farmakológiai vizsgálatokért dr. Tardos Lászlónak és dr. Leszkovszky Györgynek mondok köszönetet.

Köszönettel tartozom Pánovics Istvánnak és Gulyás Imrének egyes kísérletekben való részvételért. Továbbá minden kollegámnak, akik a munka során segítséget nyújtottak.



F . k : Dr. Bartók Mihály dékánhelyettes

Készült a JATE sokszorosító műhelyében.

Engedélyszám: 150/74 Méret: A/4
Példányszám: 30 F.v.: Lengyel G.