

(19)Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)Lajstromszám:

200 594 B

(22) Bejelentés napja: 1985. 05. 16. (21) 1847/85

(30) Bejelentés elsőbbsége:
611 251 1984.05.17 US
719 935 1985.04.04 US

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 259/10
A 61 K 31/21

(41) (42) Közzététel napja: 1986. 02. 28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 07. 30.

(72) Feltalálók:

KARANEWSKY Donald S., East Windsor,
HASLANGER RD Martin F., Lambertville,
New Jersey (US)

(73) Szabadalmas:

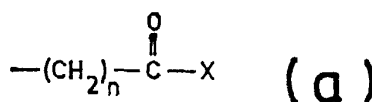
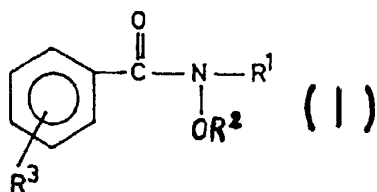
E.R.Squibb and Sons Inc., Princeton, New
Jersey (US)

(54) ELJÁRÁS ARIL-HIDROXAMÁTOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új vegyületek előállítására. A képletben R¹ hidrogénatom, alkil-, fenil-, cikloalkil- vagy fenil-alkilcsoport vagy (a) általános képletű csoport, amelyben n 1-4, X hidroxil-, alkoxil- vagy aminocsoport,

R² hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R³ adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált alkil- vagy alkenilcsoport, fenil-alkoxi-, fenil- vagy cikloalkoxics csoport.
A vegyületek Δ⁵-lipoxigenáz inhibitorok.



A leírás terjedelme: 31 oldal, 36 képlet

HU 200 594 B

A jelen találmány tárgya eljárás új aril-hidroxamátok előállítására, amelyek Δ^5 -lipoxygenáz inhibitorai, és mint ilyenek például allergiaellenes szerekként és bronchiális asztma kezelésére használhatók. A találmány szerinti vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők —

amely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1—6 szénatomos alkil-, fenil-, 3—8 szénatomos cikloalkil-, fenil-(1—4 szénatomos) alkilcsoport, vagy (a) általános képletű csoport, amelyben n jelentése 1-től 4-ig terjedő egész szám; és

X jelentése hidroxil-, 1—4 szénatomos alkoxil- vagy aminocsoport,

R^2 hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport; és

R^3 jelentése adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 1—12 szénatomos alkil- vagy adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 3—12 szénatomos alkenilcsoport, továbbá fenil-(1—5 szénatomos)alkoxi-, fenil- vagy 3—8 szénatomos cikloalkoxicsoport,

azzal a megszorítással, hogy ha R^3 fenilcsoport, akkor R^1 hidrogénatomtól eltérő jelentésű.

A benzolgyűrűn R^3 orto-, meta- vagy para-helyzetű lehet.

Előnyösek a találmány szerinti azon (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^1 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, például metilcsoport vagy olyan (a) általános képletű csoport, amelyben n jelentése 2-től 4-ig terjedő egész szám;

X jelentése hidroxil-, 1—4 szénatomos alkoxi- vagy aminocsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom; és

R^3 jelentése 4—12 szénatomos alkil-, 4—12 szénatomos alkenil-, megfelelő fenil-alkil- vagy fenil-alkenil-csoport, amely para- vagy meta-helyzetben van.

A találmány szerinti különböző vegyületek a következőkben leírtak szerint állíthatók elő.

Olyan (I) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében

R^2 jelentése hidrogénatom; és

R^3 jelentése alkil- vagy fenil-alkil-csoport — a következőképpen állítunk elő.

Egy (A) általános képletű benzoészav-származékokat —

amely képletben

R^{3a} jelentése 3—12 szénatomot tartalmazó alkenil-, fenoxi, cikloalkiloxil- vagy fenil-alkenil-csoport —

kapcsolunk egy kapcsolási reakcióban egy (B) általános képletű O-védett hidroxiaminnal —

amely képletben a védőcsoport benzil-, tetrahidropiranyl-, metiltilio-metil- vagy metoxi-metil-csoport —

körülbelül -15°C -tól körülbelül 25°C -ig terjedő hőmérsékleten, a (B) és (A) általános kép-

letű vegyületeket körülbelül 1:1-től körülbelül 2,5:1-ig terjedő arányban reagáltatva valamilyen aktiváló katalizátor, például 1-hidroxil-benzotriazol és valamilyen kapcsoló reagens, például N,N'-diciklohexil-karbohidimid (DCC) és valamilyen szerves bázis, például trietil-amin jelenlétében egy (II) általános képletű hidroxamátá.

A (II) általános képletű hidroxamátot utána egy (C) általános képletű halogennel — amely képletben

Hal jelentése jódatom, brómatom vagy klóratom; és

R^{1a} jelentése azonos R^1 előbb megadott jelentésével, ahol

R^1 jelentése lehet rövidszénláncú alkil-, fenil-, cikloalkil-, fenil-alkil-csoport vagy olyan (a) általános képletű csoport, amelyben X jelentése rövidszénláncú alkoxicsoport a végtermékben —

reagáltatjuk körülbelül 50°C -tól körülbelül 110°C -ig terjedő hőfoktartományban és a (C) és (II) általános képletű vegyületeket körülbelül 1:1-től körülbelül 3:1-ig terjedő arányban használva valamilyen bázis, például nátriumhidrid és valamilyen inert szerves oldószer, például benzol jelenlétében, így egy (III) általános képletű vegyület keletkezik.

A (III) általános képletű védett vegyület utána hidrogenolízisnek és hidrogénezésnek vetjük alá úgy, hogy a (III) általános képletű vegyületet szénre lecsapott palládium-hidroxid katalizátor jelenlétében hidrogénnel reagáltatva olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk —

amely képletben

R^1 jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben X jelentése alkoxicsoport; továbbá alkil-, fenil-, cikloalkil- vagy fenil-alkil-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom; és

R^3 jelentése 1—12 szénatomos alkil-, fenil-alkil-, cikloalkiloxi-, rövidszénláncú alkoxi- vagy fenil-alkoxi-csoport.

Ha olyan vegyületre van szükségünk, amelynek képletében R^1 jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben X jelentése hidroxilcsoport, akkor az előbbi (I) általános képletű vegyületben lévő észtercsoportot valamilyen alkálifém-hidroxiddal, például lítium-hidroxiddal valamilyen szerves oldószerben például dioxánban vagy metanolban reagáltatva távolíthatjuk el.

Ha olyan végterméket kell előállítani, amelynek képletében R^1 jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben n jelentése 1, és X jelentése hidroxil- vagy alkoxicsoport, akkor a védett (II) általános képletű vegyületet allil-bromiddal reagáltatva (IIIa) általános képletű intermedier állítunk elő, amelyet utána ózonnal, Jones-reagenssel [$\text{H}_2\text{CrO}_4(\text{H}_2\text{SO}_4)\text{H}_2\text{O}$] és diazo-metánnal reagáltatva a (IIIb) általános képletű észterhez jutunk. A (IIIb) általános képletű észter azután az előbb leírtak szerint hidrogenolízisnek alávetve a találmány szerinti (IVa)

általános képletű észterré alakítható, amely azután a megfelelő (IVb) általános képletű savvá hidrolizálható.

Ha olyan vegyületeket kívánunk előállítani, amelyek képletében R^3 jelentése 3—12 szénatomos alkenil- vagy fenil-alkenil-csoport, akkor a védőcsoport, amely védőcsoport vagy tetrahidropiránil- vagy metoxil-metil-csoport, a (III) vagy (IIIb) általános képletű vegyület ecetsavval való kezelésével eltávolítható, anélkül hogy az R^3 csoportban lévő kettőskötést redukálnánk. Hasonlóképpen, ha a védőcsoport metiltilo-metilcsoport, ez vízes acetóban réz(II)-oxidral és réz(II)-kloridral reagáltatva eltávolítható, anélkül hogy az R^3 csoportban lévő kettőskötést redukálnánk.

Ha a találmány szerinti olyan vegyületeket kívánunk előállítani, amelyek képletében R^1 jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben X jelentése aminocsoport, akkor egy (III) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^1 jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben jelentése alkoxics csoport, lítium-hidroxiddal valamilyen oldószer, például di-oxán jelenlétében az előbb leírtak szerint a megfelelő (IIIa) általános képletű savvá hidrolizálunk. A (IIIa) általános képletű savat utána valamilyen aktiválószerrel, például klór-hangyasav-izobutil-észterrel, valamilyen szerves bázissal, például trietil-amminal és valamilyen szerves oldószerrel, például acetonitrillel elegyítjük, és ammónium-hidroxiddal, valamilyen alkil-amminal vagy dialkil-amminal reagáltatjuk, így olyan (IIIB) általános képletű amid keletkezik, amelynek képletében X jelentése aminocsoport.

Az olyan (IIIB) általános képletű vegyület, amelynek képletében a védőcsoport benzilcsoport, hidrogenolízissal és hidrogénezéssel az előbb leírtak szerint alakítható olyan (IVA) általános képletű vegyületté, amelynek képletében R^3 jelentése alkilcsoport; és X jelentése aminocsoport.

Az olyan (IIIB) általános képletű vegyületet, amelynek képletében a védőcsoport tetrahidropiránil-csoport, ecetsavval reagáltatjuk a védőcsoport eltávolítása céljából, így a megfelelő olyan vegyületet kapjuk, amelynek képletében R^3 jelentése alkenilcsoport.

A találmány szerinti olyan vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése hidrogénatom, a (II) általános képletű vegyület védőcsoportjának eltávolításával állíthatók elő, például úgy, hogy a (II) általános képletű vegyületet, amelynek védőcsoportja tetrahidropiránil-csoport, valamilyen savas katalizátorral, például piridinium-p-toluolszulfonáttal reagáltatjuk valamilyen alkohol típusú oldószer, például metanol jelenlétében, így olyan (IIA) általános képletű vegyület keletkezik, amelynek képletében R^2 jelentése hidrogénatom, és R^3 jelentése hidrogénatom, és R^3 jelentése 3—12 szénatomos alkenilcsoport. A (IIA) általános képletű vegyület az előbbiekben leírtak szerint redukálható a

megfelelő olyan vegyületté, amelynek képletében R^3 jelentése 3—12 szénatomos alkilcsoport.

Az olyan (IIA) általános képletű vegyületek — amelyek képletében

R^2 jelentése alkilcsoport — azaz (V) általános képletű vegyületek előállítását az alábbiakban írjuk le.

A találmány szerinti olyan vegyületek, amelyek képletében R^2 jelentése alkilcsoport, és R^3 jelentése 1—12 szénatomos alkil- vagy fenil-alkil-csoport, az (A) általános képletű benzoészterrel való keletkezésük előbbiekben leírt valamilyen kapcsolási reakciójával állíthatók elő, azzal a változtatással, hogy valamilyen (D) általános képletű hidroxil-amin kapcsoló reagenst használunk az (V) általános képletű hidroxamátok előállítására. Az (V) általános képletű hidroxamátot utána valamilyen (C) általános képletű halogennel reagáltatjuk az előbb leírtak szerint, így a találmány szerinti (VI) általános képletű vegyület —

amelynek képletében R^{3a} jelentése 3—12 szénatomos alkenilcsoport vagy fenil-alkenilcsoport — keletkezik. A (VI) általános képletű vegyület az előbb leírtak szerint a megfelelő olyan vegyületté redukálható, amelynek képletében R^3 jelentése 3—12 szénatomos alkilcsoport, és/vagy a megfelelő olyan savvá hidrolizálható, amelynek képletében R^1 jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben X jelentése alkoxics csoport.

Olyan (I) általános képletű vegyületek — amelyek képletében

R^3 jelentése az előbb megadottakkal azonos és előnyösen fenil- vagy cikloalkil-csoport; és

R^2 jelentése hidrogénatom — úgy állíthatók elő, hogy az (E) általános képletű benzoészterrel — amelynek képletében

R^{3b} jelentése előnyösen fenil- vagy cikloalkil-csoport, de lehet az előbb leírt R^3 csoportok bármelyike is —

valamilyen inert szerves oldószerben, például benzolban, dietil-éterben vagy tetrahidrofuranban oxalil-kloridral reagáltatjuk valamilyen inert atmoszférában, például argonban a megfelelő (F) általános képletű savkloriddá, amelyet azután egy (G) általános képletű hidroxil-amin származékkal reagáltatunk valamilyen inert szerves oldószer, például tetrahidrofuran és valamilyen szerves bázis, például trietil-amin jelenlétében, így a (VII) általános képletű vegyületek keletkeznek —

amelyek képletében R^{3b} jelentése előnyösen fenil- vagy cikloalkil-csoport vagy az előbb megadott egyéb R^3 csoportok valamelyike.

Olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^2 jelentése alkilcsoport a (VII) általános képletű vegyületekből állíthatók elő úgy, hogy egy (VII) általános képletű vegyületet

valamilyen bázissal, például nátrium-hidriddel és valamilyen alkil-halogeniddel reagáltatunk valamilyen inert szerves oldószer, például tetrahidrofurán és dimetil-formamid jelenlétében, így a (VIII) általános képletű vegyületek — amelyek képletében

R^{3b} jelentése előnyösen fenil- vagy cikloalkil-csoport vagy az előbb megadott egyéb R^3 csoportok valamelyike — keletkeznek.

Egy másik módszer szerint a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállíthatók egy (A) általános képletű benzoosav-származék valamilyen (IX) általános képletű — amely képletben

a védőcsoport jelentése benzil-, metiltio-metil- vagy tetrahidropiranyl-csoport és hasonló; és

M jelentése valamilyen alkálifématom, például lítium-, nátrium- vagy kálium-atom vagy tetrabutil-ammonium-csoport —

aminsóval valamilyen inert szerves oldószerben, például dioxánban, acetonban, dimetil-formamidban vagy acetonitrilben, valamilyen aktiválószer, például (klór-hangyasav)-izobutil-észter, valamilyen szerves bázis, például trietil-amin és valamilyen inert szerves oldószer, például aceton, dioxán, dimetil-formamid vagy acetonitril jelenlétében végzett kapcsolási reakciójával. A kapcsolási reakciót — 15°C -tól körülbelül 25°C -ig terjedő hőmérséklettartományban hajtjuk végre a (IX) és (A) általános képletű vegyületeket körülbelül 1:1-től körülbelül 3:1-ig terjedő molarányban reagáltatva, így a (X) általános képletű intermedier sav keletkezik. A (X) általános képletű savat ezután észtereszítjük, például úgy, hogy valamilyen diazo-alkánnal, például diazo-metánnal reagáltatjuk dietil-éterben a (XI) általános képletű észterre. A (XI) általános képletű észter védőcsoportjait ezután réz(II)-oxiddal és réz(II)-kloriddal valamilyen vízes szerves oldószerkeverékben, például vízes acetonban (olyan esetben, ahol a védőcsoport metiltio-metilcsoport) reagáltatva hasítjuk le, vagy a (XI) általános képletű vegyületet hidrogénnel reagáltatjuk szénre lecsapott palládium-hidroxid katalizátor jelenlétében olyan esetben, amikor a védőcsoport benzilcsoport; a védőcsoport(ok)tól megszabadított vegyületet azután közvetlenül hidrolizáljuk lítium-hidroxiddal vagy más bázissal reagáltatva valamilyen inert szerves oldószer, például dioxán, metanol vagy acetonitril jelenlétében a találmány szerinti (XII) általános képletű vegyületté.

A (IX) általános képletű amin-só a (H) általános képletű hidroxil-amin-származék és a (J) általános képletű savhalogenid 2,6-lutidin és diklór-metán jelenlétében (K) általános képletű vegyületté való reagáltatásával állítható elő. A (K) általános képletű vegyületet utána valamilyen bázissal, például nátrium-hidriddel benzol jelenlétében reagáltatva (L) általános képletű védett N-hidroxi-laktámmá ciklizáljuk. Az olyan

4

laktám előállítása esetében, amelynek védőcsoportja metiltio-metilcsoport, az olyan (L) általános képletű laktámot, amelynek védőcsoportja benzilcsoport, hidrogenolízissel megszabadítjuk a védőcsoporttól úgy, hogy az (L) általános képletű vegyületet szénre lecsapott palládium-hidroxid katalizátor és valamilyen inert szerves oldószer, például etanol, metanol vagy etil-acetát jelenlétében hidrogénnel reagáltatjuk, így a (XIII) általános képletű hidroxilaktám keletkezik. A (XIII) általános képletű laktámot egy (M) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk valamilyen gyenge bázis, például kálium-karbonát vagy trietil-amin jelenlétében valamilyen inert szerves oldószerben, például dimetil-formamidban, így a (XIV) általános képletű védett vegyület keletkezik. Vagy az (L) vagy a (XIV) általános képletű vegyületet ezután valamilyen bázissal, például lítium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal hidrolizáljuk dioxánban, így a (IX) általános képletű kiindulási amin keletkezik.

Az olyan (A) általános képletű kiindulási benzoosav-származék — amelynek képletében

R^3 jelentése 3—12 szénatomos alkil-, fenil-alkil- vagy fenil-alkenil-csoport —

az (N) általános képletű (formil-benzoosav)-metil-észter és az (O) általános képletű foszfóniumsó —

amelynek képletében

R^4 jelentése alkil- vagy fenil-alkil-csoport, amely eggyel kevesebb szénatomot tartalmaz az alkilcsoportban, mint az R^{3a} csoport az alkenilcsoportban —

butil-lítium és foszforsav-hexametil-triamid (HMPA) jelenlétében valamilyen inert szerves oldószerben, például tetrahidrofuránban való reagáltatásával állítható elő, így az (A') általános képletű észter keletkezik —

amely képletben

R^3 jelentése 3—12 szénatomos alkenil- vagy fenil-alkenil-csoport.

A vízes bázissal végzett hidrolízissel kapunk (A) általános képletű benzoosav-származékokat.

Olyan (I) és (A') általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^3 jelentése 1—12 szénatomos alkil- vagy fenil-alkil-csoport, a megfelelő olyan vegyületekből állíthatók elő, amelyet képletében R^3 jelentése 3—12 szénatomos alkenil- vagy fenil-alkenil-csoport, szokásos hidrogénezési módszerekkel, például palládiumszén katalizátor jelenlétében hidrogénnel reagáltatva valamilyen alkohol oldószerben.

A kiindulási benzoosav-származékok, amelyek képletében R^3 jelentése fenil- vagy cikloalkil-csoport, kereskedelemben beszerezhető vegyületek.

A találmány szerinti vegyületek delta-5-lipoxigenáz inhibitorok, és gátolják a leukotrién C_4 kialakulását makrofágokban (Samuelsson, B., Science, Vol. 220, 568—575. old., 1983). A jelen találmány szerinti vegyületek embereknek

65

vagy állapotoknak való beadása reagin vagy nemreagin természetű allergia kezelésére biztosít egy módszert. Asztma előnyösen kezelhető, de bármely olyan allergia kezelhető, amelynél úgy válik, hogy leukotriének túlérzékenységgel farmakológiai mediátoraként számításba jöhetnek. A jelen találmány szerinti vegyületek használhatók például olyan esetek kezelésére, mint az allergiás nátha, élelmiszerallergia és csalánkiütés, valamint asztma, bronchiális asztma és aszmold bronchitis.

A vegyület hatásos, de lényegében nem toxikus mennyiségét használják a kezelésben.

A találmány szerinti vegyületek szájon át, parenterálisan vagy aeroszolként adhatók be az ilyen betegségek alanyaként ismert különböző emiós fajoknak, például embereknek, macskáknak, kutyáknak és hasonlóknak körülbelül 1 mg/kg-tól körülbelül 100 mg/kg-ig, előnyösen körülbelül 1—50 mg/kg-ig és különösen körülbelül 2—25 mg/kg-ig terjedő dózistartományon belüli hatásos mennyiségben egyszeri vagy 2—4 megosztott napi dózisban.

A hatóanyag alkalmazható valamilyen készítmény, például tableta, kapszula, oldat, szuszpenzió vagy aeroszol formájában, amelyek körülbelül 5—500 mg (l) általános képletű vegyületet vagy ilyenek keverékét tartalmaznak adagolási egységként. A hatóanyag(ok) szokásos módon valamilyen fiziológián elfogadható töltőanyaggal vagy hordozóval, segédanyaggal, kötőanyaggal, tartósítószerrel, stabilizátorral, ízesítőszerrel stb. lehetnek keverve az ajánlott gyógyszerészeti gyakorlat szerint. Amint az előbbi leírásban jeleztük, a vegyület-csoport egyes tagjai a csoport más tagjainak intermediereiként is szolgálhatnak.

A következő példák a találmány előnyös megvalósításait szemléltetik. A példákban a hőmérsékleti értékeket °C-ban adjuk meg, ha másképp nem jelezzük. A vékonyréteg-kromatogramokat 5%-os etanolos foszformolibdén-sav-oldattal bepermetezve és megmelegítve hívjuk elő. A HP-20 jelzés tágpórusú (high porous) divinilbenzol-polisztilrol polimergyantát jelöl.

1. példa

4-Decil-N-hidroxi-N-metil-benzamid.

A. (Nonil-trifenil-foszfónium)-bromid.

(Irod.: Ono Pharmaceutical Patent N° J 57106-651, 373. old.)

40 g (0,1931 mól) 1-bróm-nonán és 101,3 g (0,3862 mól) trifenil-foszfín magneses keverékkel kevert szuszpenzióját 100°C-on (olajfürdő) 2 óra hosszat melegítjük. A keletkező homogén oldatot azután lehűtjük, és nyolcszoros mennyiségű dietil-éterrel eldörzsöljük az elreagálatlan trifenil-foszfín nagyrészeinek eltávolítása céljából. Nyúlós gumyszerű anyagot kapunk, amelyet diklór-metánban oldunk és vákuumban bepároljuk. Így a cím szerinti foszfónium-sóhoz jutunk, amely halványsárga, rendkívül higroszkópos hab. Tömege 85 g (80,1%).

Vékonyréteg-kromatográfia: tiszta diklór-metán, $R_f=0,78$, foszfor-molibdén-sav.

B. (Z)-4-(1-Decenil)-benzoesav-metil-észter.

(Irod.: lásd az A. pontnál).

18,22 g (0,0332 mól) (nonil-trifenil-foszfónium)-bromid 200 ml vízmentes tetrahydrofuran-nal készült oldatához 17,6 ml (0,037 mól) 2,1 mólos butil-lítium oldatot adunk —78°C-on keverés közben argongáz alatt. Az elegyet 30 percig keverjük, majd a narancssárga elegyhez 29,0 ml vízmentes hexametil-foszforsav-triamidot adunk. Az elegyet további 10 percig keverjük, majd —78°C-on 1,5 óra alatt hozzá-csepegtetjük 4,816 g (0,029 mól) 4-formil-benzoesav-metil-észter 32 ml vízmentes tetrahydrofuran-nal készített oldatát. Utána 30 perc alatt hagyjuk 0°C-ra felmelegedni (jeges fürdő). Majd 80 ml vizet adunk hozzá, és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget telített ammónium-klorid oldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban végzett bepárlás után 18,2 g sárga szilárd anyagot kapunk, amelyet Whatman LPS-1 szilikagélen hexán:diklór-metán (9:1) eleggyel eluálva kromatografálunk. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepárolva a cím szerinti Wittig-reakcióterméket kapjuk halványsárga olajként. Tömeg: 3,77 g (47%).

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán:etil-acetát (9:1); $R_f=0,43$; foszfor-molibdén-sav.

A protonmágneses rezonanciaspektrum (60 MHz, $CDCl_3$) adatai:

δ 0,87 [3H, t, $-(CH_2)_7CH_3$].

C. (Z)-4-(1-Decenil)-benzoesav.

(Irod.: lásd az A. pontnál).

3,7 g (0,0135 mól) (Z)-4-(1-decenil)-benzoesav-metil-észter 60 ml metanollal és 10 ml tetrahydrofuran-nal készített oldatához keverés közben hozzáadunk 21 ml 2,0 n nátrium-hidroxid oldatot, és az elegyet 2,0 óra hosszat melegítjük 70°C-on argongáz alatt. Vákuumban végzett bepárlás után fehér szilárd anyag marad vissza, amelyet etil-acetátban oldunk, és az oldatot 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban végzett bepárlás után fehér, szilárd anyag marad vissza, amelyet petroléterben fel-szuszpendálunk, és leszűrve a cím szerinti szabados anyagot kapjuk 71—73°C olvadáspontú kristályos anyagként. Tömege: 3,03 g (84,4%).

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán:etil-acetát (2:1), $R_f=0,24$; foszfor-molibdén-sav.

A protonmágneses rezonanciaspektrum (60 MHz, $CDCl_3$) adatai:

δ 0,87 [3H, t, $-(CH_2)_7CH_3$].

A mikro-elemanalízis eredményei a $C_{17}H_{28}O_2$ összegképletre:

számított: C% 78,42; H% 9,29;

mért: C% 78,29; H% 9,32.

D. (Z)-N-Benziloxi-4-(1-decenil)-benzamid.

3,03 g (11,64 mmól) (Z)-4-(1-decenil)-benzoesav 35 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához keverés közben 1,89 g (13,97 mmól; 1,2 ekvivalens) 1-hidroxi-benzotriazol és 2,88 g (13,97 mmól; 1,2 ekvivalens) N,N'-diciklohexil-karbodiimidet adunk. Az elegyet argongáz alatt szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd hozzáadunk 4,64 g (29,1 mmól; 2,5 ekvivalens) (benziloxi-ammónium)-kloridot és 4,06 ml (29,1 mmól; 2,5 ekvivalens) trietil-amint, és az elegyet további 2 óra hosszat keverjük. Az elegyet kétszer megsűrjük, bepároljuk, etil-acetátban oldjuk, ismét szűrjük, és utána alaposan mossuk 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és nátrium-klorid oldattal. Vákuumban végzett bepárlás után fehér szilárd anyag marad vissza, amelyet LPS-1 szilikagélen hexán:etil-acetát (9:1) eleggyel eluálva kromatografálunk. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk, így fehér szilárd anyagot kapunk, amelyet etil-acetát elegyből egyszer átkristályosítva 3,79 g (89,1%) kívánt O-benzil-hidroxamátot kapunk 70–71°C olvadáspontú fehér kristályos szilárd anyagként, amelynek magmágneses rezonanciaspektruma (270 MHz, CDCl₃) és spektrális adatai megfelelőek.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1);

R_f=0,71; ultraibolya fény + foszfor-molibdén-sav.

A mikro-elemanalízis eredményei a C₂₄H₃₁NO₂ összegképletre:

számított: C% 78,86; H% 8,55; N% 3,83;

mért: C% 79,11; H% 8,66; N% 3,88.

E. (Z)-4-(1-Decenil)-N-benziloxi-N'-metil-benzamid.

600 mg (1,64 mmól) (Z)-4-(1-decenil)-N-benziloxi-benzamid 5 ml vízmentes toluóllal készített oldatához hozzáadunk 45 mg (1,80 mmól) előzetesen lemosott nátrium-hidridet, és az elegyet szobahőmérsékleten argongáz alatt 20 percig keverjük. Utána főfős mennyiségű (0,313 ml; 4,92 mmól; 3 ekvivalens) metil-jodidot adunk hozzá, és az elegyet visszafolyó hűtő alatt 5 óra hosszat forraljuk, majd lehűtjük, és 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze. A szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kapott sárga olajat Whatman LPS-1 szilikagélen petroléter:dietil-éter (3:2) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 600 mg (96%) cím szerinti N-metilzett termékhez jutunk sárga olajként, amelynek magmágneses rezonanciaspektruma (60 MHz, CDCl₃) és spektrális adatai megfelelőek.

Vékonyréteg - kromatogram: petroléter:dietil-éter (1:1); R_f=0,45; ultraibolya fény+foszfor-molibdén-sav.

F. 4-Decil-N-hidroxi-N'-metil-benzamid

6

Az E. pontban kapott 600 mg N-metil-hidroxamátnak 10 ml metanóllal készült oldatán 5 percen keresztül argongáz vezetünk, majd hozzáadunk 100 mg, 20%-os palládium-hidroxidot szén hordozón és 2 óra hosszat hidrogéngáz alatt keverjük. Ezután az elegyet Cellte-n szűrjük, bepároljuk, etil-acetátban felvesszük, kevés Whatman LPS-1 kovasavgélen szűrjük, majd bepárolva fehéres kristályos anyagot kapunk. Etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítva 386 mg (84%) cím szerinti N-metil-hidroxámsavat kapjuk fehéres kristályok alakjában. R_f-értéke: 0,56 (etil-acetát és hexán 1:1; UV+PMA). Olvadáspontja 61–63°C.

2. példa

(Z)-4-[[4-(1-Decenil)-benzoi]]-N-N'-hidroxi-amino]-vajsav

A. 2-Tetrahidropiranioloxi-amin

10,0 g (61,4 mmól) N-hidroxi-ftálimidet enyhe melegítés közben oldunk 170 ml vízmentes diklór-metán és 80 ml dioxán elegyében, majd hozzáadunk 6,16 ml (68,6 mmól; 1,1 ekvivalens) dihidropiránt és 200 mg (2%) p-toluolszulfonsav-monohidrátot és az elegyet argongáz alatt 2 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Utána az elegyet kétszer alaposan mossuk telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és nátrium-klorid oldattal, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Így fehér, szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot hexánnal eldörzsöljük, és szűrjük. Fehér, szilárd anyagként 13,43 g (89%) 123–125°C olvadáspontú N-(2-tetrahidropiranioloxi)-ftálimidhez jutunk, amelynek magmágneses rezonanciaspektruma (60 MHz, CDCl₃) és spektrális adatai megfelelőek.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); R_f=0,75; ultraibolya fény + foszfor-molibdén-sav.

13,0 g (52,6 mmól) N-(2-tetrahidropiranioloxi)-ftálimid 30 ml vízmentes benzóllal készített oldatához keverés közben 2,82 ml (53,0 mmól) metil-hidrazint adunk, és az elegyet argongáz alatt 15 percig 80°C-on melegítjük. Utána szűrjük, és 50 ml-re bepároljuk, majd vákuumdesztillációval 5,46 g (89%) kívánt 2-tetrahidropiranioloxi-amint kapunk átlátszó színtelen olajként, amely 1,3 kPa (10 mmHg) nyomáson 70 °C-on forr.

Megjegyzés: a vegyület argongáz alatt jégszekrényben lehűtve megkristályosodik.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); R_f=0,31; ultraibolya fény + foszfor-molibdén-sav.

B. (Z)-4-(1-Decenil)-N-(2-tetrahidropiranioloxi)-benzamid.

1,0 g (3,4 mmól) (Z)-4-(1-decenil)-benzoesav (lásd 1. példa C. pont termék) 15 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához 623 mg (4,61 mmól; 1,2 ekvivalens) 1-hidroxi-benzotriazol és 951 mg (4,61 mmól; 1,2 ekvivalens) diciklohexil-karbodiimidet adunk, és az elegyet argongáz alatt szobahőmérsékleten 1

óra hosszat keverjük. Utána 900 mg (7,68 mmól; 2 ekvivalens) 2-tetrahidropiraniiloxi-amint adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük. Utána az elegyet megsűrjük, bepároljuk, a maradékot etil-acetátban oldjuk, ismét szűrjük, bepároljuk, és Whatman LPS-1 szilikagélen hexán:etil-acetát (8:2) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 890 mg (65%) cím szerinti terméket kapunk átlátszó, színtelen olajként, amelynek magmágneses rezonanciaspektruma (270 MHz, CDCl_3) és spektrális adatai megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); $R_f=0,67$; ultrabolya fény + foszfor-molibdén-sav.

C. (Z)-4-(N-[4-(1-Decenil)-benzoi]l)-N-(2-tetrahidropiraniiloxi)-amino)-vajsav-etil-észter.

70 mg (2,9 mmól; 1,2 ekvivalens) előzetesen lemosott nátrium-hidridet adunk 870 mg (2,42 mmól) (Z)-4-(1-decenil)-N-(2-tetrahidropiraniiloxi)-benzamid 10 ml vízmentes toluollal készített oldatához, és az elegyet szobahőmérsékleten argongáz alatt 15 percig keverjük. Utána hozzáadunk 1,76 g (7,26 mmól; 3 ekvivalens) 4-jód-vajsav-etil-észtert, és az elegyet éjszakán keresztül forraljuk visszafolyó hűtő alatt. A reakcióelegyet ezután 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, majd az elválasztott szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A nyertermékként kapott olajat I. aktivítási fokozatú semleges alumínium-oxidon kromatografáljuk hexán:aceton (8:2) eluálószerrel a kevés kiindulási anyag eltávolítása céljából. A terméket tartalmazó frakciókat bepároljuk, és utána Whatman LPS-1 szilikagélen hexán:aceton (95:5) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 1,059 g (92%) cím szerinti kívánt N-alkilezett terméket kapunk átlátszó olajként, amelynek magmágneses rezonanciaspektruma (CDCl_3 , 270 MHz) és spektrális adatai megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: Hexán:aceton (8:2); $R_f=0,43$; ultrabolya fény + foszfor-molibdén-sav.

D. (Z)-4-(N-[4-(1-Decenil)-benzoi]l)-N-hidroxi-amino)-vajsav-etil-észter.

1,041 g (2,20 mmól) (Z)-4-(N-[4-(1-Decenil)-benzoi]l)-N-(2-tetrahidropiraniiloxi)-amino)-vajsav-etil-észter 6 ml ecetsav:tetrahidrofuran:víz (3:2:2) eleggyel készített oldatát keverés közben éjszakán keresztül 55°C -on melegítjük argongáz alatt. Utána az elegyet alaposan összerázzuk telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és etil-acetáttal, a szerves réteget nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Ily módon 897 mg kívánt cím szerinti hidroxámsav nyerterméket kapunk sárga olajként.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); $R_f=0,56$; ultrabolya fény+foszfor-mo-

libdén-sav. A termék csíkot hűz az alapvonal felé.

E. (Z)-4-(N-[4-(1-Decenil)-benzoi]l)-N-hidroxi-amino)-vajsav.

5 879 mg D. pontban kapott nyers (Z)-4-(N-[4-(1-decenil)-benzoi]l)-N-hidroxi-amino)-vajsav-etil-észter 10 ml dioxánnal készített oldatához 4,4 ml (2 ekvivalens) 1,0 n lítium-hidroxid oldatot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten argongáz alatt 1,5 óra hosszat keverjük. Utána az elegyet 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, majd az elválasztott szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Etil-acetát:hexán elegyből végzett egyszerű átkristályosítás után 638 mg (80%-os egyesített analitikai kitermelés az utolsó 2 lépésre) kívánt hidroxámsav-származékot kapunk szalmaszínű kristályos anyagként, amelynek magmágneses rezonancia spektruma (CDCl_3 , 70 MHz) és spektrális adatai megfelelők, és olvadáspontja $81-83^\circ\text{C}$.

25 Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát; $R_f=0,34$; ultrabolya fény+foszfor-molibdén-sav.

A mikro-elemanalízis adatai a $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ összegképletre:

30 számított: C% 69,77; H% 8,64; N% 3,88;
mért: C% 69,64; H% 8,70; N% 3,70.

3. példa

(Z)-4-(N-[4-(1-Decenil)-benzoi]l)-N-hidroxi-amino)-vajsav.

35 A. N-Benziloxi-4-klor-butiramid.

22,69 g (0,1418 mól) (benziloxi-ammonium)-klorid és 33 ml (0,2836 mól) 2,6-lutidin 200 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát lehűtjük 0°C -ra, és utána argongáz alatt cseppenként hozzáadunk 15,9 ml (0,1418 mól) (4-klor-butiril)-kloridot. A sárga elegyet utána szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldatba öntjük. A szerves réteget telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd nátrium-klorid oldattal mossuk, és utána vákuumban bepároljuk. Így fehér szilárd anyagot kapunk, amelyet mozsárban és mozsártörővel finomra elporítunk, hexánnal leöblítünk, és kiszűrve 3 g (99%) cím szerinti vegyületet kapunk $58-61^\circ\text{C}$ olvadáspontú fehér porként. A magmágneses rezonanciaspektrum (CDCl_3 , 60 MHz) a kívánt vegyületével egyezett.

55 Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); R_f 0,36; foszfor-molibdén-sav + ultrabolya fény.

B. N-Benziloxi-2-pirrolidinon.

60 1,9 g (79,1 mmól) hexánnal előzetesen lemosott nátrium-hidrid 100 ml vízmentes benzollal készített szuszpenziójához mágneses keverővel végzett keverés közben cseppenként hozzáadunk szobahőmérsékleten 15 g (65,8 mmól) A. pont szerint előállított N-benziloxi-4-klor-butiramidot 25 ml benzolban oldva. Az elegyet 75°C -on (olajfürdő) melegítjük. A reakció-

elegyhez 3 óra múlva további 100 mg (4,12 mmól) előzetesen lemosott nátrium-hidridet adunk, és a melegítést további 3 óra hosszat folytatjuk. Az elegyet utána óvatosan hozzáadjuk 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldathoz és etil-acetáthoz, majd a szerves réteget nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott 12,6 g fehér, szilárd anyagot hexánnal eldörzsöljük, utána etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítva 6,05 g (48%) cím szerinti hidroxamátot kapunk 80–81°C olvadáspontú fehér, szemcsés, kristályos anyagként, amelynek magmágneses rezonanciaspektroszkópiás adatai megfelelők. Az anyalúgból további termék különíthető el kromatográfiával.

C. N-Hidroxi-2-pirrolidinon.

Egy száraz Parr hidrogénezőben feloldunk 60 ml vízmentes etanolban 4,0 g (20,9 mmól) B. pont szerinti N-benziloxi-2-pirrolidinont. Utána argont buborékoltatunk át 5 percre az oldaton, majd 480 mg (12 tömeg%) 20%-os, szénre lecsapott palládium-hidroxid katalizátort adunk hozzá. A reakcióelegyet Parr-készülékben 3 óra hosszat rázatjuk hidrogéngázban, majd száraz Celitrel borított szilikagél rétegen át szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, így 2,05 g (97%) cím szerinti kívánt hidroxámsavat kapunk 82–83°C olvadáspontú csaknem fehér kristályos, szilárd anyagként, amelynek protonmágneses rezonanciaspektroszkópiás adatai megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: diklór-metán:metanol (9:1); $R_f=0,30$; ultraibolya fény és foszfor-molibdénsav; egyetlen folt.

D. N-(Metiltio-metoxi)-2-pirrolidinon.

2,0 g (19,8 mmól) C. pont szerint előállított N-hidroxi-2-pirrolidinon és 1,97 ml (23,5 mmól) (klór-metil)-metil-szulfid 25 ml dimetil-formamiddal készített oldatához keverés közben argongáz alatt 4,14 g (30 mmól) elporított kálium-karbonátot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük. A sárga reakcióelegyet 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, majd az elválasztott szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így halványsárga kristályos anyagot kapunk. A szilárd anyagot petroléterben felfuszpendáljuk, és szűrjük. Ily módon 1,59 g (50%) cím szerinti kívánt tióétert kapunk fehér, kristályos, 64–66°C olvadáspontú szilárd anyagként, amelynek protonmágneses rezonanciaspektrum adatai (60 MHz, $CDCl_3$) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán-aceton (7:3); $R_f=0,32$; foszfor-molibdénsav; egyetlen folt.

E. 4-[N-(metiltio-metoxi)-amino]-vajsav-lítiumsó.

1,45 g (8,99 mmól) D. pont szerinti N-(metiltio-metoxi)-2-pirrolidinon 10 ml dioxánnal készített oldatához keverés közben hozzáadunk

18 ml (18 mmól; 2 ekvivalens) 1,0 n lítium-hidroxid oldatot, és az elegyet argongáz alatt éjszakan keresztül keverjük. Utána az elegyet néhány csepp ecetsavval pH 8,0-ig savanyítjuk, és a kapott nyers cím szerinti lítiumsót közvetlenül felhasználjuk a következő kapcsolási lépéshez.

Vékonyréteg-kromatográfia: diklór-metán:metanol (9:1); $R_f=0,35$; foszfor-molibdénsav; egyetlen polárosabb folt.

F. (Z)-4-[N-[4-(1-Decenil)-benzoi]]-N-(metiltio-metoxi)-amino)-vajsav.

2,16 g (8,3 mmól) (Z)-4-(1-decenil)-benzoesav (1. példa C. pont) 28 ml acetonnal és 1,27 ml (9,13 mmól) trietil-aminnal készített oldatához —10°C-on argongáz alatt keverés közben hozzáadunk 1,24 ml (9,13 mmól; 1,1 ekv.) (klórhangyasav)-izobutil-észtert, és az elegyet —10°C-on (szárazjég/aceton) 30 percre keverjük. A keletkező vegyes anhidrid oldatát utána megszűrve hozzáadjuk az E. pontban előállított lítiumsó dioxánnal készített oldatához —15°C-on, majd 10 percre —15°C-on és utána éjszakan át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, a szerves réteget nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így halványsárga olajat kapunk. A cím szerinti nyers termék olajat közvetlenül felhasználjuk a metil-észter ezt követő előállítására.

Vékonyréteg-kromatográfia: diklór-metán:metanol (9:1); $R_f=0,19$; ultraibolya fény és foszfor-molibdénsav.

G. (Z)-4-[N-[4-(1-Decenil)-benzoi]]-N-(metiltio-metoxi)-amino)-vajsav-metil-észter.

Dietil-éteres diazometán oldatot adagolunk pipettával keverés és hűtés közben (0°C, jeges víz) az F. pont szerint előállított nyers sav 50 ml dietil-éterrel készített oldatához. Az elegyet 1 óra 0°C-on való keverés után rotációs bepárlón bepároljuk, így 3,55 g olajat kapunk, amelyet Whatman LPS-1 szilikagélen etil-acetát:hexán (2:8) eleggyel eluálva kromatografálunk. Ily módon 655 mg (18% összesített kitermelés a sav észterre alakítására) cím szerinti metil-észtert kapunk átlátszó olajként, amelynek protonmágneses rezonanciaspektrum ($CDCl_3$, 60 MHz) adatai megfelelők.

Vékonyréteg-kromatogram: etil-acetát:hexán (1:1); $R_f=0,65$; ultraibolya fény + foszfor-molibdénsav; egyetlen folt.

H. (Z)-4-[N-[4-(1-Decenil)-benzoi]]-N-hidroxil-amino)-vajsav. [Irod.: Narasaka, K. et al.; Bull.Chem.Soc. Japan **45**, 3724 (1972)].

1. 523 mg (1,24 mmól) (Z)-4-[N-[4-(1-decenil)-benzoi]]-N-(metiltio-metoxi)-amino)-vajsav-metil-észter 5 ml 1% vizet tartalmazó acetonos oldatához keverés közben 198 mg (2,47 mmól, 2 ekvivalens) réz(II)-oxidot és 211 mg (1,24 mmól, 1 ekvivalens) réz(II)-klorid-dihidrátot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 45 percre keverjük, és utána 2,5 óra

hosszat visszafolyó hűtő alatt forraljuk. A nyers fekete reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, Cellit-en át szűrjük, háromszor mossuk telített vizes ammónium-klorid oldattal, és vízmentes magnézium-szulfátonát szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó sötétzöld olajat etil-acetátban oldjuk, mossuk 1 mólos kénsavoldattal, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 464 mg barna olajat kapunk.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); a termék csíkot húz; ultrabolya fény + foszfor-molibdén-sav; a kromatogram 1 polárosabb szennyezés jelenlétét mutatja.

A nyerstermék közvetlenül felhasználjuk a metil-észter ezt követő hidrolíziséhez.

2. A 464 mg (1,24 mmól) nyers metil-észter 4 ml dioxánnal készített oldatához keverés közben 2,5 ml (2,5 mmól) 1,0 n lítium-hidroxid oldatot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten argongáz alatt 45 percig keverjük. Az elegyet utána 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, majd az elválasztott szerves réteget nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott narancssárga olajat etil-acetát:hexán elegyből egyszer átkristályosítva 305 mg cím szerinti nyers hidroxámsavat kapunk, amely egy polárosabb, alapon maradó szennyezést tartalmaz. Ezt a szennyezést HP-20 töltésű oszlopon átengedve távolítjuk el.

A 302 mg nyers savat 2 ml 1 n lítium-hidroxid oldatban oldva dilútiókat készítünk. Ezt az oldatot 200 ml ágýtér fogatú, 2,5 cm (1 inch) átmérőjű HP 20 töltésű oszlopon kromatografáljuk 100% víztől 100% acetonnitrilig változó gradienssel eluálva. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepárolva 175 mg sárgásbarna olajat kapunk. Az olajat 5 ml vízben oldjuk, 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves réteget nátrium-klorid oldattal mossuk, utána vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepárolva halvány krémszínű kristályos szilárd anyagot kapunk. Ezt etil-acetát:hexán elegyből egyszer átkristályosítva 157 mg (35%) cím szerinti hidroxámsavhoz jutunk krémszínű kristályos anyagként, amelynek olvadáspontja 70–72°C, és magmágneses rezonanciaspektrum adatai (270 MHz, CDCl₃) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: izopropanol:ammónium-hidroxid:víz (7:2:1); R_f=0,54; ultrabolya fény és foszfor-molibdén-sav; egyetlen folt.

A mikro elemvizsgálat eredménye a C₂₁H₃₁NO₄ összegképletre:

számított: C% 69,78; H% 8,64; N% 3,87;
mért: C% 69,60; H% 8,58; N% 3,91.

4. példa

4- [N - (3-Decil-benzoil) -N- hidroxil -amino]-vajsav.

A. (3-Formil-benzoészter)-metil-észter.

1,0 g (6,66 mmól) 3-formil-benzoészter (szárlító Pfaltz & Bauer) 30 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatához 0°C-on keverés közben dietil-éteres diazometán oldatot adagolunk pipettából. Miután a vékonyréteg-kromatográfias vizsgálat azt jelzi, hogy a reakció teljesen végbement, a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, így 1,0 g (92%) cím szerinti kívánt metil-észtert kapunk sárga, alacsony olvadáspontú, kristályos anyagként, amelynek magmágneses rezonanciaspektruma (CDCl₃, 60 MHz) és spektrális adatai megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); R_f=0,84; ultrabolya fény és foszfor-molibdén-sav.

B. (Z)-3-(1-Decenil)-benzoészter-metil-észter.

4,72 g (8,6 mmól; 1,4 ekvivalens) (nonil-trifenil-foszfónium-bromid (amelyet az 1. példa A. pontjában leírtak szerint állítunk elő) 42 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatához keverés közben argongáz alatt -78°C-on (szárazjéges acetone) cseppenként hozzáadunk 2,44 ml (6,09 mmól, 1 ekvivalens) 2,5 mólos hexános butil-lítium oldatot. Az adagolás befejezését követően 15 perccel 6,34 ml (36,5 mmól 6 ekvivalens) hexametil-foszforsav-triamidot adunk a narancssárga oldathoz, majd ezt követően 1,0 g (6,09 mmól) (3-formil-benzoészter)-metil-észter 10 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát csepegtetjük bele 1,0 óra alatt. Az elegyet 30 perc alatt 0°C-ra melegítjük (jeges fürdő), és utána 100 ml vízbe öntjük. Az oldatot etil-acetáttal extraháljuk, telített vizes ammónium-klorid oldattal mossuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott nyerstermék olajat Whatman LPS-1 szilikagélen hexán: diklór-metán (8:2) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 1,436 g (86%) kívánt cím szerinti Wittig-reakcióterméket kapunk színtelen olajként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (CDCl₃, 60 MHz) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); R_f=0,90; ultrabolya fény + foszfor-molibdén-sav.

C. (Z)-3-(1-Decenil)-benzoészter.

1,409 g (5,13 mmól) (Z)-3-(1-Decenil)-benzoészter-metil-észter 20 ml dioxánnal készített oldatához argongáz alatt keverés közben hozzáadunk 7,7 ml (7,7 mmól, 1,5 ekvivalens) 1,0 n lítium-hidroxid oldatot, és az elegyet 50°C-on (olajfürdő) 75 percig melegítjük. Az elegyet lehűtjük, 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, a szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban bepárolva 1,36 g (99%) kívánt cím szerinti savat kapunk alacsony olvadáspontú, fehér, kristályos anyagként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás (60 MHz, CDCl₃) adatai megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); R_f sav=0,51; ultraibolya fény + foszfor-molibdén-sav.

D(1). 4-(N-Benziloxi-amino)-vajsav-lítiumsó.

1,5 g (7,8 mmól) 3.példa B. pontjában előállított védett hidroxámsav (4-benziloxi-2-pirrolidinon) 20 ml dioxánnal készített oldatához keverés közben argongáz alatt 15,7 ml (15,7 mmól) 1,0 n lítium-hidroxid oldatot adunk. A sárga oldatot ezután 4 óra hosszat forraljuk visszafolyó hűtő alatt, majd lehűtjük, és utána néhány csepp ecetsavval 8,0 pH-ra savanyítjuk. A cím szerinti termék így kapott nyers reakcióelegyét közvetlenül felhasználjuk a következő művelethez.

Vékonyréteg-kromatográfia: diklór-metán:metanol (9:1); R_f =0,31; foszfor-molibdén-sav + ultraibolya fény csak egy polárosabb termék foltot jelez.

D(2). (Z)-4-(N-Benziloxi-N-[3-(1-decenil)-benzoil]-amino)-vajsav-metil-észter.

1,35 g (5,18 mmól) (Z)-3-(1-decenil)-benzoesav 20 ml acetonnal és 590 μ l (5,7 mmól; 1,1 ekvivalens) trietil-aminnal készített oldatához -10°C -on (szárazjeges aceton) 545 μ l (5,7 mmól, 1,1 ekvivalens (klór-hangyasav)-etil-észtert adunk, és az elegyet argongáz alatt -10°C -on 1 óra hosszat keverjük. Az elegyet beleszűrjük keverés közben -10°C -on 7,11 mmól (1,4 ekvivalens) 4-(N-benziloxi-amino)-vajsav-lítiumsó dioxános oldatába, és utána szobahőmérsékleten argongáz alatt 2 óra hosszat keverjük. Az elegyet utána 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, az elválasztott szerves réteget nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így olajat kapunk.

Vékonyréteg-kromatogram: diklór-metán:metanol (9:1); R_f sav=0,41; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav.

A kapott nyers savat 50 ml dietil-éterben oldjuk, lehűtjük 0°C -ra, és dietil-éteres diazometán oldattal reagáltatjuk. A nyers elegy bepárlásával kapott olajat II.aktivitási fokozatú alumínium-oxidon hexán:aceton (9:1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk, így 1,348 g (56%) cím szerinti kívánt metil-észtert kapunk halványsárga olajként.

Vékonyréteg-kromatogram: etil-acetát:hexán (1:1); R_f metil-észter=0,52; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav.

E. 4-[N-(3-Decil-benzoil)-N-hidroxi-amino]-vajsav-metil-észter.

Argont buborékoltatunk át 5 percre 1,348 g (2,9 mmól) (Z)-4-[N-benziloxi-N-[3-(1-decenil)-benzoil]-amino]-vajsav-metil-észter 30 ml vízmentes etanollal készített oldatán, majd 162 mg 20% szénre lecsapott palládium-hidroxidot tartalmazó katalizátort adunk hozzá, és éjszakán keresztül hidrogénatmoszférában keverjük. Az elegyet Whatman LPS-1 szillikagél

10

főlé rétegezett Celit-en át szűrjük, és utána bepároljuk. A kapott barna olajat LPS-1 szillikagélen benzol:etil-acetát (9:1) eleggyel eluálva kromatografáljuk, így 350 mg (32%) cím szerinti kívánt hidroxámsavat kapunk átlátszó olajként.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); R_f =0,61; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav.

F. 4-[N-(3-Decil-benzoil)-N-hidroxi-amino]-vajsav.

350 mg (0,927 mmól) 4-[N-(3-decil-benzoil)-N-hidroxi-amino]-vajsav-metil-észter 5 ml dioxánnal készített oldatához keverés közben 1,9 ml (1,9 mmól; 2 ekvivalens) 1,0 n lítium-hidroxid oldatot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. Az átlátszó sárga oldatot 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, a szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepárolva csaknem fehér kristályos szilárd anyagot kapunk. Etil-acetát/hexán elegyből végzett egyszeri átkristályosítással 191 mg (57%) cím szerinti kívánt savat kapunk $77 - 79^\circ\text{C}$ olvadáspontú szalmasárga, kristályos anyagként, amelynek magmágneses rezonanciaspektrum adatai (CDCl_3 , 270 MHz) megfelelőek.

A mikro-elemanalízis eredményei a $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ összegképletre:

számított: C% 69,39; H% 9,15; N% 3,85;
mért: C% 69,18; H% 9,14; N% 3,82.

5. példa

4-[N-(2-Decil-benzoil)-N-hidroxi-amino]-vajsav

A. 2-Formil-benzoesav-metil-észter.

5,0 g (33,3 mmól) 2-formil-benzoesav 100 ml dietil-éterrel és 5 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához keverés közben 0°C -on pipettával addig adagolunk apránként dietil-éteres diazometán oldatot, amíg a metil-észter képződés befejeződik (azaz tartósan halványsárga színeződés marad fenn). Az elegyet bepárolva 5,48 g (98%) cím szerinti kívánt aldehidet kapunk halványsárga olajként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás (CDCl_3 , 60MHz) adatai megfelelőek.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1);

R_f termék=0,83; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav; egyetlen folt.

B. 2-(1-Decenil)-benzoesav-metil-észter.

Az 1. példa A. pontjában leírtak szerint előállított 12,09 g (22 mól; 1,2 ekvivalens) (nonil-trifenil-foszfónium)-bromid 125 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített és -78°C -ra hűtött (szárazjeges aceton) oldatához keverés közben argongáz alatt hozzácepegtünk 7,32 ml (18,3 mól; 1 ekvivalens) 2,5 mólos hexános butil-lítium oldatot. Az adagolás befejezése után 20 perccel 19 ml (110 mmól; 6 ekvivalens) hexametil-foszforsav-triamidot adunk hozzá, majd ezt követően 1,5 óra alatt hozzácepeg-

tetjük 3,0 g (183 mmól) 2-formil-benzoészter-metil-észter (lásd A. pont) 25 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az elegyet 30 perc alatt 0°C-ra (jeges fürdő) melegítjük, majd 200 ml vizet adunk hozzá, és kétszer extraháljuk etil-acetáttal. A szerves fázist telített vizes ammónium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A híg, barna színű nyers olajat LPS-1 szilikagélen hexán:diklór-metán (8:2) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 1,65 g 33% (cím szerinti kívánt Wittig-reakcióterméket (cisz és transz izomerek elegye) kapunk átlátszó olajként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (CDCl₃; 60MHz) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); R_f termék=0,80; ultraibolya fény és foszfor-molibdénsav; egyetlen folt.

C. 2-(1-Decenil)-benzoészter.

1,61 g /5,87 mmól) 2-(1-decenil)-benzoészter-metil-észter 30 ml dioxánnal készített oldatához keverés közben hozzáadunk 11,7 ml (11,7 mmól; ekvivalens) 1,0 n lítium-hidroxid-oldatot, és az elegyet argongáz alatt 75°C-on (olajfürdő) 2 óra hosszat melegítjük. Utána lehűtjük az elegyet, 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetát oldattal rázzuk össze, az elválasztott szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Ily módon 1,5 g (98%) kívánt cím szerinti savat kapunk halványsárga olajként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (CDCl₃, 60 MHz) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1) R_f termék=0,51; csíkot húz; ultraibolya fény és foszfor-molibdénsav; egyetlen folt.

D. 4-(Benziloxi-amino)-vajsav-(tetrabutilammónium)-sót. A 3. példa B. pontja szerint előállított 5,74 g (30,0 mmól) N-benziloxi-2-pirrolidinon 50 ml dioxánnal készített oldatához argongáz alatt keverés közben 23,4 ml (36 mmól) 40%-os (tetrabutilammónium)-hidroxid oldatot adunk, és az elegyet éjszakán keresztül keverjük szobahőmérsékleten. A főlöszleges bázist 6 ml (6 mmól) 1,0 n sósavoldattal semlegesítjük, és utána a nyers reakcióelegyet bepároljuk. A maradékot acetonnitrillel azeotróposan négyezer szárazra pároljuk, utána vákuumban tároljuk.

Vékonyréteg-kromatogram: diklór-metán:metanol (9:1); R_f termék=0,48; ultraibolya fény és foszfor-molibdénsav; egyetlen folt.

E. 4-[N-Benziloxi-N-[2-(1-decenil)-benzoiil]-amino]-vajsav-metil-észter.

1,65 g (6,34 mmól) 2-(1-decenil)-benzoészter (lásd C. pont) 10 ml vízmentes diklór-metánnal és 0,976 ml (7,0 mmól; 1,1 ekvivalens) trietil-amminnal készült, és 0°C-ra hűtött (jeges fürdő) oldatához 1,01 ml (7,0 mmól; 1,1 ekvivalens) dietil-oxi-foszforsav-kloridot adunk. Az elegyet argongáz alatt 1 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, és utána 5 g 4-(benziloxi-ami-

no)-vajsav-(tetrabutilammónium)-sót adunk hozzá 5 ml diklór-metánban oldva. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. Utána az elegyet 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, a szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk, így olajszerű nyersterméket kapunk.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); R_f=0,23; ultraibolya fény és foszfor-molibdénsav.

A cím szerinti metil-észter előállításához az olajszerű nyersterméket 45 ml dietil-éterben és 5 ml tetrahidrofuránban oldjuk, lehűtjük 0°C-ra (jeges fürdő), és dietil-éteres diazometán oldattal elegyítjük. A reakcióelegy bepárlásával kapott 3,33 g olajat diklór-metánban oldjuk, és Whatman LPS-1 szilikagélen hexán:acetón (9:1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 419 mg (14,2%) cím szerinti kívánt hidroxamát-metil-észtert kapunk halványsárga olajként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (CDCl₃, 60 MHz) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (9:1); R_f=0,72; mindkét izomer látható; ultraibolya fény és foszfor-molibdénsav.

F. 4-[N-(2-Decil-benzoiil)-N-hidroxi-amino]-vajsav-metil-észter.

393 mg (0,844 mmól) E. pont szerint előállított benzil-hidroxamát 15 ml vízmentes etanollal készített oldatán 5 percig argongázt buborékolatunk át, majd 59 mg szénre lecsapott, 20% palládium-hidroxidot tartalmazó katalizátort adunk hozzá, és az elegyet hidrogéngázban Parr-készülékben 7 óra hosszat rázzuk. Utána az elegyet egymásra rétegezett Celiten és Whatman LPS-1 szilikagélen szűrjük át, és bepároljuk. Ily módon 300 mg (94%) cím szerinti kívánt hidroxámsavat kapunk sárgásbarna olajként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (CDCl₃; 60 MHz) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); R_f=0,52; ultraibolya fény és foszfor-molibdénsav.

G. 4-[N-(2-Decil-benzoiil)-N-hidroxi-amino]-vajsav

300 mg (0,795 mmól) F. pont szerint előállított metil-észter 4 ml dioxánnal készített oldatához keverés közben 1,6 ml (1,6 mmól; 2 ekvivalens) 1,0 n lítium-hidroxid oldatot adunk, és az elegyet argongáz alatt 3 óra hosszat keverjük. Utána a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, dietil-éterrel extraháljuk (az apoláros szennyezések eltávolítására), a vizes réteget 1,0 n sósavoldattal 2,0 pH-ra savanyítjuk, és utána etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk barna olajjá.

Vékonyréteg-kromatográfia: diklór-metán:metanol (9:1); R_f sav = 0,11; ultraibolya fény és foszfor-molibdénsav.

6. példa

4-[N-(4-Decil-benzoil)-N-hidroxi-amino]-vajsav-etil-észter.

A. (Z)-4-[N-Benziloxi-N-[4-(1-decenil)-benzoil]-amino]-vajsav-etil-észter.

188 mg (7,52 mmól; 1,1 ekvivalens) előzetesen lemosott nátrium-hidridet adunk 2,5 g (6,84 mmól) 1. példa D. részében előállított (Z)-N-benziloxi-4-(1-decenil)-benzamid 14 ml vízmentes toluollal készített oldatához, és az elegyet argongáz alatt szobahőmérsékleten 15 percig keverjük. Utána 3,31 g (13,68 mmól; 2,0 ekvivalens) 4-jód-vajsav-etil-észtert adunk hozzá, és az elegyet éjszakán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraljuk. A nyers reakcióelegyet lehűtjük, 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, majd az elválasztott szerves réteget nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kapott olajat diklór-metánban oldjuk, és Whatman LPS-1 szilikagélen petroléter:dietil-éter (3:2) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 2,82 g (86%) cím szerinti kívánt alkilezett terméket kapunk halványsárga olajként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (270 MHz, CDCl₃) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: diklór-metán:etil-acetát (9:1); R_f termék=0,52; ultraibolya fény + foszfor-molibdén-sav.

B. 4-[N-(4-Decil-benzoil)-N-hidroxi-amino]-vajsav-etil-észter.

Argont buborékoltatunk át 5 percig 481 mg (1,003 mmól) A. pont szerinti előállított hidroxamát 10 ml vízmentes etanollal készített oldatán, majd hozzáadunk 58 mg 20% szénre lecsapott palládium-hidroxidot tartalmazó katalizátort, és a szuszpenziót hidrogéngáz alatt 4 óra hosszat keverjük. Utána az elegyet LPS-1 szilikagére rétegezett Celiten át szűrjük, a szűret bepárlásával kapott fehér szilárd anyagot etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítva 340 mg (87 %) cím szerinti kívánt hidroxámsavat kapunk 68-69°C olvadáspontú fehér, kristályos szilárd anyagként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (270 MHz, CDCl₃) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); R_f=0,43; ultraibolya fény + foszfor-molibdén-sav. A mikro-elemanalízis adatai a C₂₃H₃₇NO₄ összegképletre:

számított: C% 70,55; H% 9,52; N% 3,58;
mért: C% 70,64; H% 9,59; N% 3,45.

7. példa

(Z)-4-[N-[4-(1-Decenil)-benzoil]-N-metoxi-amino]-vajsav

A. (Z)-4-(1-Decenil)-N-metoxi-benzamid.

2,0 g (7,68 mmól) 1. példa C. pontja szerinti előállított (Z)-4-(1-decenil)-benzoesav 20 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához 1,25 g (9,22 mmól; 1,2 ekvivalens) 1-hidroxi-benzotriazol és 1,90 g (9,22 mmól; 1,2 ekvivalens)

N,N'-diciklohexil-karbodimidet adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Utána hozzáadunk 1,28 g (15,36 mmól, 2 ekvivalens) metoxi-ammónium-kloridot és 2,14 ml (15,36 mmól; 2 ekvivalens) trietil-amint, majd az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, utána szűrjük, bepároljuk, etil-acetáttal oldjuk, és újból szűrjük. A szerves fázist alaposan mossuk 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és nátrium-klorid oldattal, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kapott nyers olajat LPS-1 szilikagélen hexán:etil-acetát (7:3) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 2,023 g (91%) cím szerinti kívánt terméket kapunk, 1,664 g cisz-izomert és 359 mg transz-izomert alacsony olvadáspontú fehér szilárd anyagként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (CDCl₃, 60 MHz) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); R_f=0,39; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav.

B. (Z)-4-[N-[4-(1-Decenil)-benzoil]-N-metoxi-amino]-vajsav-etil-észter.

400 mg (1,38 mmól) A. pont szerinti metil-hidroxamát 6 ml toluollal készített oldatához 38 mg (1,52 mmól) előzetesen lemosott nátrium-hidridet adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 20 percig keverjük. Utána 668 mg (2,76 mmól) 4-jód-vajsav-etil-észtert adunk az elegyhez, és argongázban éjszakán keresztül forraljuk visszafolyó hűtő alatt. Ezután az elegyet lehűtjük 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, és a szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kapott nyerstermék olajat LPS-1 szilikagélen petroléter:dietil-éter (3:2) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 539 mg (96,6%) cím szerinti kívánt N-alkilezett terméket kapunk halványsárga olajként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (CDCl₃; 270 MHz) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatogram: diklór-metán:etil-acetát (9:1); R_f termék=0,57; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav; egyetlen folt.

C. (Z)-4-[N-[4-(1-Decenil)-benzoil]-N-metoxi-amino]-vajsav.

435 mg (1,08 mmól) B. pont szerinti (Z)-4-[N-[4-(1-decenil)-benzoil]-N-metoxi-amino]-vajsav-etil-észter 10 ml dioxánnal készített oldatához 2,20 ml (2 ekvivalens) 1,0 n lítium-hidroxid oldatot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten, argongáz alatt 2 óra hosszat keverjük. Utána az elegyet 5 %-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, az elválasztott szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A nyerstermék olajat LPS-1 szilikagélen he-

xán:aceton (85:15) és diklór-metán:metanol (95:5) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 234 mg (58%) cím szerinti savat kapunk átlátszó olajként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (270 MHz; CDCl_3) megfelelők.

8. példa

N-(4-amino-4-oxo-butil)-4-decil-N-hidroxi-benzamid.

A. (Z)-4-[N-Benziloxi-N-[4-(1-decenil)-benzoi]-amino]-vajsav.

547 mg (1,14 mmól) 6. példa A. pontjában leírtak szerint előállított (Z)-4-[N-benziloxi-N-[4-(1-decenil)-benzoi]-amino]-vajsav-etil-észter 5 ml dioxánnal készített oldatához 2,3 ml (2 ekvivalens) 1,0 n lítium-hidroxid oldatot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten argongáz alatt 3 óra hosszat keverjük. Utána az elegyet 5%-os vizes kállum-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, majd az elválasztott szerves réteget nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Ily módon 489 mg (95%) cím szerinti savat kapunk átlátszó olajként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai 60 MHz, CDCl_3 megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); R_f sav=0,09; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav.

B. N-(4-Amino-4-oxo-butil)-N-benziloxi-4-(1-decenil)-benzamid.

489 mg (1,08 mól) A. pont szerint előállított sav és 181 μl (1,3 mól) trietil-amin 5 ml vízmentes acetonnitrilrel készített oldatához 169 μl (1,3 mmól; 1,2 ekvivalens) (klór-hangyasav)-izobutil-észtert adunk, és az elegyet argongáz alatt 1 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Ezután cseppenként hozzáadunk 3 ml tömény ammónium-hidroxid oldatot, az elegyet 30 percig keverjük, majd 1,0 n sósavoldattal és etil-acetáttal rázzuk össze. A szerves réteget nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A nyers termék olajat 2. aktivitási fokozatú semleges alumínium-oxidon etil-acetát:hexán (1:1) és diklór-metán:metanol (9:1) eleggyel eluálva kromatografáljuk, majd ezt követően Whatman LPS-1 szilikagélen tiszta etil-acetáttal eluálva is kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 290 mg (59%) cím szerinti amidot kapunk átlátszó olajként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (CDCl_3 ; 270 MHz) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: tiszta etil-acetát; R_f =0,14; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav.

C. N-(4-Amino-4-oxo-butil)-4-decil-N-hidroxi-benzamid.

Argongázt buborékoltatunk át 5 percig 290 mg B. pont szerint előállított benzil-hidroxamát 5 ml metanollal készített oldatán, majd 35

mg (12 tömeg%), 20% szénre lecsapott palládium-hidroxidot tartalmazó katalizátort adunk hozzá, és hidrogéngáz alatt 2 óra hosszat keverjük. Az elegyet Celiten át szűrjük, bepároljuk, etil-acetátban oldjuk, vízmentes magnézium-szulfát poron át szűrjük, és bepároljuk. A csaknem fehér, szilárd anyagot etil-acetát/hexán, majd aceton/hexán elegyből kétszer át-kristályosítva 139 mg (60%) cím szerinti amidot kapunk 131–133°C olvadáspontú, szalmaszínű kristályos anyagként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (270 MHz, CDCl_3) megfelelők.

A mikro-elemanalízis adatai a $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ összegképletre:

számított: C% 69,58; H% 9,45; N% 7,73;
mért: C% 69,60; H% 9,40; N% 7,63.

9. példa

4-[N-(4-Decil-benzoi)-N-hidroxi-amino]-vajsav.

A. (Z)-4-[N-[4-(1-Decenil)-benzoi]-N-benziloxi-amino]-vajsav.

1,97 g (7,57 mmól) 1. példa C. pontja szerint előállított (Z)-4-(1-decenil)-benzoesav 20 ml vízmentes acetonnal készített oldatához -10°C -on (szárazjeges aceton) argongáz alatt keverés közben 1,1 ml (8,48 mmól) (klór-hangyasav)-izobutil-észtert, majd 1,2 ml (7,57 mmól) trietil-amin adunk. A reakcióelegyet 30 percig keverjük -10°C -on, majd beleszűrjük a 4. példa D(1) pontjában leírtakhoz hasonlóan előállított hidrolízis termék [4-(N-benziloxi-amino)-vajsav-lítiumsó] -15°C -ra hűtött oldatába. A kapott elegyet 30 percig keverjük -10°C -on (szárazjeges aceton), majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és éjszakán keresztül keverjük. Utána a reakcióelegyet etil-acetáttal és 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal rázzuk össze. A szerves réteget nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott 5,0 g sárga olajat LPS-1 szilikagélen diklór-metán:aceton (7:1) eleggyel eluálva kromatografáljuk, így 680 mg (20%) cím szerinti amidot kapunk fehér, szilárd anyagként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai megfelelők.

B. 4-[N-(4-Decil-benzoi)-N-hidroxi-amino]-vajsav.

680 mg (1,51 mmól) A. pont szerint előállított amidot feloldunk 20 ml vízmentes etanolban, majd argongáz átbuborékoltatásával levegőmentesítjük az oldatot. Hozzáadunk 82 mg (12 tömeg%) 20% szénre lecsapott palládium-hidroxidot tartalmazó katalizátort, és az elegyet hidrogéngáz alatt 2 óra hosszat keverjük. A nyers elegyet utána száraz Celit-rétegen át megsűrjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott halvány sárgásbarna olajat etil-acetátban oldjuk, és vízmentes magnézium-szulfát rétegen átszűrve eltávolítjuk a némi visszamaradt katalizátort. Az oldat vákuumban végzett bepárlása után visszamaradó csaknem fehér szil-

lárd anyagot etil-acetát/hexán elegyből egyszer átkristályosítva 410 mg (75%) kívánt terméket kapunk halványpiros színű, 98–100°C olvadáspontú kristályos anyagként, amelynek spektrális adatai megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: diklór-metán:metanol (9:1); $R_f=0,23$; ultraibolya fény + foszfor-molibdén-sav.

A mikro-elemanalízis eredményei a $C_{21}H_{33}NO_4$ összegképletre:

számított: C% 69,39; H% 9,15; N% 3,85;
mért: C% 69,57; H% 9,06; N% 3,90.

10. példa

5-[N-(4-Decil-benzoil)-hidroxil-amin]-valeriánsav.

A. (Z)-5-(N-Benziloxil-N-[4-(1-decenil)-benzoil]-amino)-valeriánsav-etil-észter.

51 mg (2,11 mmól; 1,1 ekvivalens) előzetesen lemosott nátrium-hidridet adunk 700 mg (1,92 mmól, 1. példa D. pontjában leírtak szerint előállított (Z)-N-benziloxil-4-(1-decenil)-benzamid 10 ml vízmentes toluollal készített oldathoz, és az elegyet argongáz alatt 20 percig keverjük szobahőmérsékleten. Utána hozzáadunk 1,48 g (5,76 mmól; 3 ekvivalens) (5-jód-valeriánsav)-etil-észtert, és éjszakán keresztül forraljuk visszafolyó hűtő alatt. Utána az elegyet 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, majd az elválasztott szerves fázist nátrium klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kapott sárga olajból a visszamaradt kiindulási anyagot I. aktivitási fokozatú semleges alumínium-oxidon petroléter: dietil-éter (1:1) elegy eluálószerrel kromatografálva távolítjuk el. A terméket tartalmazó frakciókat bepároljuk, utána Whatman LPS-1 szilikagélen petroléter:dietil-éter (3:2) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciók bepárlásával 760 mg (80%) cím szerinti N-alkilezett terméket kapunk átlátszó olajként, amelyek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai ($CDCl_3$; 270 MHz) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: petroléter:dietil-éter (1:1); $R_f=0,42$; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav.

B. 5-[N-(4-Decil-benzoil)-N-hidroxil-amin]-valeriánsav-etil-észter.

Argont buborékolatunk át 5 percig 750 mg A. pont szerinti benzil-hidroxamát 10 ml metanollal készített oldatán, majd 90 mg (12 tömeg%) 20% szénre lecsapott palládium-hidroxidot tartalmazó katalizátort adunk hozzá, és az elegyet hidrogéngáz alatt 1 óra hosszat keverjük. Az elegyet Celiten át szűrjük, bepároljuk, etil-acetáttal oldjuk, elporított vízmentes magnézium-szulfátot át szűrjük, és bepároljuk. Ily módon 590 mg (96%) cím szerinti kívánt hidroxámsavat kapunk csaknem fehér szilárd anyagként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (60 MHz, $CDCl_3$) megfelelők.

14

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); 0,68; ultraibolya fény + foszfor-molibdén-sav.

5 C. 5-[N-(4-Decil-benzoll)-N-hidroxil-amin]-valeriánsav.

590 mg (1,45 mmól) B. pont szerinti észter 8 ml dioxánnal készített oldathoz 2,9 ml (2 ekvivalens) 1,0 n lítium-hidroxid oldatot adunk, és az elegyet argongáz alatt szobahőmérsékleten 40 percig keverjük. Az elegyet utána 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, majd az elválasztott szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A csaknem fehér szilárd anyag etil-acetát/hexán elegyből végzett egyszerű átkristályosításával 439 mg (80%; analitikai) cím szerinti kívánt savat kapunk halványpiros kristályos anyagként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai ($CDCl_3$, 270 MHz) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: tiszta etil-acetát; $R_f=0,44$; ultraibolya fény + foszfor-molibdén-sav.

25 A mikro-elemanalízis eredményei a $C_{22}H_{35}NO_4$ összegképletre:
számított: C% 69,99; H% 9,35; N% 3,71;
mért: C% 69,94; H% 9,33; N% 3,80.

11. példa

(4-Decil-N-hidroxil-benzamido)-ecetsav.

A. 4-Decil-benzoésav.

35 Argont buborékolatunk át 5 percig 1 g 1. példa C. pontjában előállított (Z)-4-(1-decenil)-benzoésav 20 ml metanollal készített oldatán. Utána hozzáadunk 10%-os palládiumosszén katalizátort, és az elegyet Parr-készülékben 4 óra hosszat rázzuk hidrogéngáz alatt. Az elegyet Celiten át szűrjük, és bepárolva 960 mg (97%) cím szerinti kívánt telített savat kapunk fehér, szilárd anyagként, amelynek magmágneses-rezonanciaspektroszkópiás adatai ($CDCl_3$, 60 MHz) megfelelők.

45 Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); $R_f=0,75$; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav.

B. 4-Decil-N-benziloxil-benzamid.

50 900 mg (3,43 mmól) A. pontban előállított sav 15 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldathoz 557 mg (4,12 mmól; 1,2 ekvivalens) 1-hidroxil-benzotriazol és 850 mg (4,12 mmól; 1,2 ekvivalens) N,N'-diciklohexil-karbodiimidet adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten argongáz alatt 1 óra hosszat keverjük. Utána hozzáadunk 1,20 ml (8,58 mmól; 2,5 ekvivalens) trietil-amint és 1,37 g (8,58 mmól; 2,5 ekvivalens) (benziloxil-ammónium)-kloridot, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük. Az elegyet megsűrjük, bepároljuk, etil-acetáttal oldjuk, és alaposan mossuk 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és nátrium-klorid oldattal, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A nyers,

65

fehér, szilárd anyagot Whatman LPS-1 szilika-gélen hexán:etil-acetát (9:1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 1,11 g (87%) cím szerinti kívánt benzil-hidroxamátot kapunk 82–83°C

olvadáspontú fehér lemezekként etil-acetát/hexán elegyből végzett átkristályosítás után.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); $R_f=0,59$; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav.

A mikroelemanalízis eredményei a $C_{24}H_{33}NO_2$ összegképletre:

számított: C% 78,44; H% 9,05; N% 3,81;

mért: C% 78,32; H% 9,16; N% 3,75.

C. N-Benziloxi-4-decil-N-(1-propen-3-il)-benzamid.

500 mg (1,36 mmól) B. pont szerinti benzil-hidroxamát 6 ml vízmentes toluollal készült oldatához 36 mg (1,50 mmól; 1,1 ekvivalens) előzetesen lemosott nátrium-hidridet adunk, és az oldatot szobahőmérsékleten 20 percig keverjük, majd 294 μ l (3,4 mmól; 2,5 ekvivalens) allil-bromidot adunk hozzá, és éjszakán keresztül forraljuk visszafolyó hűtő alatt. Az elegyet lehűtjük, 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, majd az elválasztott szerves réteget nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kapott nyers sárga olajat I. aktivitási fokozatú alumínium-oxidon petroléter:dietil-éter (1:1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 510 mg (92%) cím szerinti N-alkilezett terméket kapunk halvány sárga olajként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai ($CDCl_3$; 270 MHz) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: petroléter:dietil-éter); $R_f=0,59$; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav.

D. (N-Benziloxi-4-decil-benzamido)-ecetsav-metil-észter.

490 mg (1,202 mmól) C. pont szerinti N-(alkenil-benzil)-hidroxamátot oldunk 6 ml etil-acetátban, lehűtjük -78°C-ra, és előbb oxigéngázt, majd ózont buborékolatunk át az oldaton, míg halvány kék szín marad fenn. A fölös mennyiségű ózont nitrogéngáz átbuborékolatásával eltávolítjuk, utána az ozonid oldatot -78°C-on 1 ml Jones-reagenssel (piridines króm-trioxid oldat) elegyítjük. A elegyet utána hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves fázist alaposan mossuk vízzel és nátrium-klorid oldattal, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepárolva olajszerű nyersterméket kapunk.

Vékonyréteg-kromatográfia: diklór-metán:metanol (95:5); R_f sav=0,21; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav.

Az olajszerű nyersterméket 10 ml dietil-éterben oldjuk, lehűtjük 0°C-ra (jeges fürdő), és dietil-éteres diazometán oldattal elegyítjük. Az elegyet bepároljuk, és Whatman LPS-1 szilika-

gélen hexán:etil-acetát (9:1) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciók bepárlásával 288 mg (55% összesített kitermelés) cím szerinti kívánt metil-észtert kapunk átlátszó olajként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai ($CDCl_3$; 270 MHz) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán:etil-acetát (9:1); R_f metil-észter=0,10; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav.

E. (4-Decil-N-hidroxi-benzamido)-ecetsav-metil-észter.

Argont buborékolatunk át 5 percig 270 mg D. pont szerinti benzil-hidroxamát 8 ml metanollal készített oldatán, majd 32 mg (12 tömeg%) 20%-os szénre lecsapott palládium-hidroxidot tartalmazó katalizátort adunk hozzá, és az elegyet 1 óra hosszat keverjük hidrogéngáz alatt. Az elegyet Celiten átszűrjük, bepároljuk, etil-acetáttal oldjuk, vízmentes magnézium-szulfáton át szűrjük, és bepárolva 213 mg (99%) cím szerinti hidroxámsavat kapunk ibolyaszínű, alacsony olvadáspontú, kristályos, szilárd anyagként.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); $R_f=0,58$; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav.

F. (4-Decil-N-hidroxi-benzamido)-ecetsav.

210 mg (0,578 mmól) E. pont szerinti metil-észtert oldunk 6 ml dioxánban, hozzáadunk 1,16 ml (1,16 mmól; 2 ekvivalens) 1,0 n lítium-hidroxid oldatot, és az elegyet szobahőfokon, argongáz alatt 20 percig keverjük. Utána az elegyet 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, az elválasztott szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kapott csaknem fehér szilárd anyag etil-acetát/hexán elegyből végzett egyszerű átkristályosításával 166 mg (82%) cím szerinti kívánt savat kapunk fehér kristályos anyagként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (270 MHz, $CDCl_3$) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: diklór-metán:metanol (9:1); $R_f=0,10$; ultraibolya fény és foszfor-molibdén-sav.

Olvadáspont: 128–130°C.

A mikro-elemanalízis adatai a $C_{19}H_{29}NO_4$ összegképletre:

számított: C% 68,03; H% 8,71; N% 4,18;

mért: C% 67,88; H% 8,89; N% 4,19.

12. példa

4-[N-[3-(1-Decenil)-benzoi]]-N-hidroxi-amino)-vajsav.

A. (Z)-3-(1-Decenil)-N-(2-tetrahidropiranil-oxi)-benzamid.

800 mg (3,07 mmól) 4. példa C. pontjában leírtak szerint előállított (Z)-3-(1-decenil)-benzoesav 12 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához hozzáadunk 497 mg (3,68 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol és 759 mg (3,68mmól) N,N'-diciklohexil-karbodiimidet, és

az elegyet szobahőmérsékleten argongáz alatt 1 óra hosszat keverjük. Utána hozzáadunk 719 mg (6,14 mmól; 2 ekvivalens) 2. példa A. pontjában leírtak szerint előállított N-(2-tetrahidropiraniol)-amint, az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, majd szűrjük és bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal oldjuk, szűrjük, bepároljuk, és LPS-1 szilikagélen petroléter:dietil-éter (7:3) → (6:4) gradienssel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciók bepárlásával 764 mg (69%) kívánt cím szerinti O-(2-tetrahidropiraniol)-hidroxamátot kapunk halványsárga olajként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (270 MHz, CDCl₃) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: dietil-éter:petroléter(1:1); R_f=0,30; ultraibolya fény + foszfor-molibdénsav.

B. (Z) - 4-{N-[3-(1-Decenil)-benzoi]-N-(2-tetrahidropiraniol)-amino}-vajsav-etil-észter.

53 mg (2,21 mmól; 1,1 ekvivalens) előzetesen lemosott nátrium-hidridet adunk 724 mg (2,01 mmól) A. pont szerint előállított O-(2-tetrahidropiraniol)-hidroxamát 10 ml vízmentes toluóllal készített oldatához, és az elegyet argongáz alatt szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Utána hozzáadunk 1,46 g (6,03 mmól; 3 ekvivalens) (4-jód-vajsav)-etil-észtert, majd az elegyet éjszakán keresztül forraljuk visszafolyó hűtő alatt, és utána 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze. A szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kapott nyers olajat LPS-1 szilikagélen hexán:aceton (95:5) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciók bepárlásával 637 mg (67%) cím szerinti kívánt N-alkilezett terméket kapunk halványsárga olajként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (270 MHz, CDCl₃) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán:aceton (8:2); R_f=0,47; ultraibolya fény + foszfor-molibdénsav.

C. 4-{N-[3-(1-Decenil)-benzoi]-N-hidroxi-amino}-vajsav-etil-észter.

617 mg B. pont szerint előállított O-(2-tetrahidropiraniol)-hidroxamát 5 ml ecetsav:tetrahidrofuran:víz (3:2:2) eleggyel készített oldatát argongáz alatt keverés közben éjszakán 55°C-on melegítjük. Utána az elegyet etil-acetáttal hígítjuk, a szerves fázist alaposan mossuk telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és nátrium-klorid oldattal, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Így 514 mg cím szerinti nyers hidroxámsavat kapunk halványbarna olajként.

Vékonyréteg-kromatográfia: etil-acetát:hexán (1:1); R_f=0,52 (csíkot húzva az alapvonalig); ultraibolya fény + foszfor-molibdénsav.

A vegyületet közvetlenül hidrolizáljuk további tisztítás nélkül.

16

D. 4-{N-[3-(1-Decenil)-benzoi]-N-hidroxi-amino}-vajsav.

498 mg (1,26 mmól) C. pont szerint előállított etil-észter 6 ml dioxánnal készített oldatát 2,52 ml (2 ekvivalens) 1,0 n lítium-hidroxid oldattal elegyítjük, majd az elegyet argongáz alatt szobahőmérsékleten 1,5 óra hosszat keverjük. Utána az elegyet 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és etil-acetáttal rázzuk össze, majd az elválasztott szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kapott olajat hexánból lehűtéssel és vakargatással megkristályosítjuk, és utána etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítva 380 mg (81% analitikai kitermelés az utolsó két lépésre) cím szerinti kívánt hidroxámsavat kapunk szalmasárga, 71–73°C olvadáspontú kristályos anyagként, amelynek magmágneses rezonancia-spektroszkópiás adatai (270 MHz, CDCl₃) megfelelők.

Vékonyréteg-kromatográfia: diklór-metán:metanol (9:1); R_f=0,50; ultraibolya fény + foszfor-molibdénsav.

A mikro-elemanalízis eredményei a C₂₁H₃₁NO₄ összegképletre:
számított: C% 69,77; H% 8,64; N% 3,88;
mért: C% 69,56; H% 8,71; N% 3,76.

13. példa

(Z)-4-(1-Decenil)-N-hidroxi-benzamid.

300 mg (0,83 mmól) 2. példa B. pontja szerint előállított (Z)-4-(1-decenil)-N-(2-tetrahidropiraniol)-benzamid 6 ml metanollal készített oldatához argongáz alatt 210 mg (1,0 ekvivalens) piridínium-p-toluolszulfonátot adunk. Az elegyet 55°C-ra melegítjük, és 4 óra hosszat keverjük. Az oldatot utána dietil-éterrel hígítjuk, és 20 ml félig telített vizes nátrium-klorid oldattal majd 10 ml nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves réteget vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepárolva fehér szilárd anyagot kapunk. Ezt hexán/etil-ecetát elegyből átkristályosítva 200 mg (87%) cím szerinti vegyületet kapunk csaknem fehér szilárd anyagként.

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán:etil-acetát (1:1); R_f=0,23; ultraibolya fény + foszfor-molibdénsav; a termék csíkot húz az alapvonalig.

A mikro-elemanalízis eredményei a C₁₇H₂₅NO₂ összegképletre:
számított: C% 74,14; H% 9,15; N% 5,09;
mért: C% 73,90; H% 9,27; N% 5,39.

14. példa

4-(4-Fenil-butil)-N-hidroxi-N-metil-benzamid.

A. (3-Fenil-propil)-trifenil-foszfónium-bromid.
13,7 ml (90 mmól) 1-bróm-3-fenil-propán (Aldrich) és 47,2 g (180 mmól) trifenil-foszfín magnészes keverővel kevert szuszpenzióját 100°C-on (olajfürdő) 2 óra hosszat melegítjük. A kapott fehér szilárd anyagot utána lehűtjük, és ötszörös mennyiségű dietil-éterrel eldörzsöl-

jük az elreagálatlan trifenil-foszfin nagyrészné-
nek eltávolítása céljából. Így 40 g (96% kiter-
melés) cím szerinti Wittig-sót kapunk.

B. 4-(4-Fenil-1-butenil)-benzoesav-metil-
észter.

6,8 g (1,2 ekvivalens) A.pont szerint előállított
Wittig-só 70 ml vízmentes tetrahydrofuránnal
készített elegyéhez argongáz alatt -78°C -on
5,1 ml (1,0 ekvivalens) 2,4 mól butil-lítium oldat-
ot adunk. Az elegyet 45 percig keverjük, majd
14,4 ml desztillált hexametil-foszfor-sav-triamid-
ot (HMPA) adunk a narancssárga színű elegy-
hez, mire az feketére változik. További 15 perc
keverés után cseppenként hozzáadjuk 2,0 g
(12,2 mmól) 4-formil-benzoesav-metil-észter
10 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített
elegyét. Az elegyet 2 óra -78°C -on végzett
keverés után felmelegítjük 0°C -ra (Jeges fürdő)
1 óra alatt. Vízet adunk hozzá, és az elegyet
etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget há-
romszor mossuk telített vizes ammónium-klorid
oldattal, nátrium-klorid oldattal, és utána víz-
mentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Váku-
umban végzett bepárlás után sárga olajat ka-
punk, amelyet LPS-1 szilikagélen hexán:etil-
acetát (95:5) eleggyel eluálva kroma-
tografálunk. A terméket tartalmazó frakciókat
vákuumban bepároljuk, így 2,72 g (84%) cím
szerinti Wittig-terméket kapunk halványsárga
olajként.

Vékonyréteg - kromatográfia: hexán : etil-
acetát (95:5); $R_f=0,22$; ultrabolya fény + fosz-
for-molibdén-sav.

C. 4-(4-Fenil-1-butenil)-benzoesav.

2,72 g (10,2 mmól) B. pont szerinti metil-ész-
ter 60 ml metanol és 10 ml tetrahydrofurán
elegyével készített oldatához keverés közben
15,3 ml 2,0 n nátrium-hidroxid oldatot adunk,
és az elegyet visszafolyó hűtő alatt argongáz-
ban 45 percig forraljuk, majd 40,8 ml (4,5
ekvivalens) 1 n sósavoldattal elegyítjük. Váku-
umban 1/3 térfogatra bepárolva fehér szilárd
anyag marad vissza, amelyet kiszűrünk, és
hexánból átkristályosítunk. Így 2,2 g (86%) cím
szerinti savat kapunk fehér, szilárd anyagként.

Vékonyréteg - kromatográfia: hexán : etil-
acetát (1:1); $R_f=0,39$; ultrabolya fény + fosz-
for-molibdén-sav.

D. 4-(4-Fenil-1-butenil)-N-(2-tetrahidropi-
raniloxi)-benzamid.

2,0 g (7,9 mmól) C. pont szerint előállított sav
40 ml diklór-metármal készített 0°C -os oldatá-
hoz argongáz alatt 1,96 g (1,2 ekvivalens) N,N'-
-dicklohexil-karbodilimidet, 1,28 g (1,2 ekviva-
lens) 1-hidroxi-benzotriazol és 1,86 g (2,0 ekvi-
valens) 2-tetrahidropiraniloxi-amint adunk
egymás után. Az oldatot 30 perc múlva hagyjuk
szobahőmérsékletre felmelegedni, és utána ar-
gongáz alatt 3 óra hosszat keverjük. Az oldatot
megszűrjük, vákuumban bepároljuk, etil-ace-
táttal hígítjuk, és újból megszűrjük. Vákuumban
végzett bepárlás után aransárga olajat ka-
punk, amelyet LPS-1 szilikagélen hexán:etil-
acetát (7:3) eleggyel eluálva kromatografá-

lunk. A terméket tartalmazó frakciókat váku-
umban bepároljuk, így 2,8 g (körülbelül 100%)
cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga
olajként.

5 E. 4-(4-Fenil-1-butenil)-N-metil-N-(2-tet-
rahidropiraniloxi)-benzamid.

1,8 g (5,1 mmól) D. pont szerint előállított
vegyület 30 ml vízmentes toluóllal készített
oldatához keverés közben argongáz alatt
10 134 mg (1,1 ekvivalens) nátrium-hidridet adunk.
Az elegyet 30 percig keverjük, utána 0,95 ml
(3,0 ekvivalens) metil-jodidot adunk hozzá. Az
elegyet 1 óra hosszat forraljuk keverés közben
15 visszafolyó hűtő alatt. A lehűtött elegyet etil-
acetáttal hígítjuk, és 5%-os vizes kálium-hid-
rogén-szulfát oldattal rázzuk össze. A szerves
fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmen-
tes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk.
20 A kapott sárga olajat LPS-1 szilikagélen he-
xán:etil-acetát (6:4) eleggyel eluálva kroma-
tografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat be-
párolva 1,6 g (87%) cím szerinti vegyületet
kapunk átlátszó olajként.

25 Vékonyréteg - kromatográfia: hexán:etil-
acetát (1:1); $R_f=0,40$; ultrabolya fény + fosz-
for-molibdén-sav.

F. 4-(4-Fenil-butil)-N-metil-N-(2-tetrahid-
ropiraniloxi)-benzamid.

30 500 mg (1,37 mmól) E. pont szerint előállított
vegyület 10 ml metanollal készített oldatához
keverés közben argongáz alatt 50 mg 5%-os
ródiium/alumínium-oxid katalizátort adunk. Utá-
na hidrogéngázban 30 percig keverjük. Az
elegyet Millipore szűrőn megszűrjük, és váku-
umban bepároljuk. A kapott átlátszó olajat köz-
vetlenül felhasználjuk a következő reakciólé-
péshez.

40 G. 4-(4-Fenil-butil)-N-hidroxi - N - metil-
benzamid.

500 mg (1,37 mmól) F. pont szerint előállított
vegyület 10 ml metanollal készített oldatához
45 argongáz alatt keverés közben 344 mg (1,0
ekvivalens) piridínium-p-toluolszulfonátot
adunk. Az oldatot olajfürdőben 60°C -on 5 óra
hosszat melegítjük, majd etil-acetáttal hígítjuk,
és 10 ml nátrium-klorid oldattal mossuk, és 10
ml vízzel hígítjuk. A szerves réteget 10 ml
nátrium-klorid oldattal mossuk, és vízmentes
nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban
bepároljuk. A kapott olajat hexán/etil-acetát
elegyből megkristályosítjuk, így 325 mg (84%)
55 cím szerinti terméket kapunk $62-63,5^{\circ}\text{C}$ olva-
dásponitú fehér szilárd anyagként.

60 Vékonyréteg - kromatográfia: hexán : etil-
acetát (1:1); $R_f=0,28$; ultrabolya fény + fosz-
for-molibdén-sav. A termék csíkot húz az alap-
vonalig.

Az elemanalízis eredményei a $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$
összegképletre:

65 számított: C% 76,29; H% 7,47; N% 4,94;
mért: C% 76,20; H% 7,52; N% 4,68.

15. példa

4-(4-Fenil-1-butenil)-N-hidroxi-N-metil-benzamid.

500 mg (1,37 mmól) 14. példa E. pontjában előállított 4-(4-fenil-1-butenil)-N-metil-N-(2-tetrahidropiranyloxi)-benzamid 12 ml metanollal készített oldatához argongáz alatt 344 mg (1,0 ekvivalens) piridínium-4-toluolszulfonátot adunk. Az elegyet 55°C-ra melegítjük, és 2,5 óra hosszat keverjük. Az oldatot dietil-éterrel hígítjuk, és 20 ml félig telített vizes nátrium-klorid oldattal és 10 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves réteget vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kapott halványsárga olajat Merck szilikagélen hexán:etil-acetát (7:3) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk, így 426 mg (85%) cím szerinti vegyületet kapunk aranysárga olajként.

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán:etil-acetát (1:1); $R_f = 0,18$; ultrabolya fény + foszfor-molibdén-sav. A termék csíkot húz az alapvonalig. Nyomnyi $R_f = 0,61$ folt.

Az elemanalízis eredményei a $C_{18}H_{19}NO_2$ összegképletre:

számított: C% 76,84; H% 6,81; N% 4,98;
mért: C% 76,80; H% 6,76; N% 4,71.

16. példa

4-Fenil-N-hidroxi-N-metil-benzamid.

A. 4-Fenil-benzoil-klorid.

1,0 g (4,6 mmól) 4-fenil-benzoosav 10 ml vízmentes benzollal készített oldatához argongáz alatt keverés közben 0,40 ml (2,0 ekvivalens) oxalil-kloridot adunk. Ehhez az oldathoz 10 perces időközönként addig adunk dimetil-formamidot, amíg már nem fejlődik gáz, és az oldat enyhén zavaros lesz (2 csepp). Az elegyet 1 óra hosszat keverjük, majd forró bepárlón melegítés nélkül bepároljuk. A nyerstermék fehér szilárd anyagot közvetlenül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

B. 4-Fenil-N-hidroxi-N-metil-benzamid.

771 mg (2 ekvivalens) (N-metil-hidroxil-aminium)-klorid 7 ml tetrahidrofurán:víz (1:1) eleggyel és 1,43 ml (3,0 ekvivalens) trietil-aminál készített 0°C-os oldatához 1,0 g (4,6 mmól) A. pont szerint előállított vegyületet adunk 5 ml tetrahidrofuránban oldva. Az oldatot 0°C-on 2 óra hosszat keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet dietil-éterrel hígítjuk, és a szerves réteget vízzel, majd kétszer 1 n sósavoldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk, utána vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban bepárolva kristályos fehér anyagot kapunk, amelyet szűrővel elkülönítünk, és hexánnal mosunk, majd vákuumban foszfor-pentoxid felett szárítunk. Ily módon 690 mg (66% az A. pontban kapott vegyületből) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként, amelynek olvadáspontja 133–134,5°C.

18

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán:etil-acetát (1:1). $R_f = 0,21$ (nyomnyi folt $R_f = 0,5$ -nél); ultrabolya fény + foszfor-molibdén-sav. A termék csíkot húz az alapvonalig.

17. példa

N-terc-Butil-4-(4-fenil-butil)-N-hidroxi-benzamid.

A. 4-(4-Fenil-1-butenil)-benzoosav-metil-észter.

3,55 g (1,25 ekvivalens) (3-fenil-propil)-trifenil-foszfónium-bromid 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített 0°C-os oldatához argongáz alatt 3,9 ml (1,1 ekvivalens) kálcium-terc-pentanólatot adunk. Az elegyet 0°C-on 30 percig keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, utána cseppenként hozzáadjuk 1,0 g (6,1 mmól) 4-formil-benzoosav-metil-észter körülbelül 8 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az oldatot szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, majd körülbelül 1 ml vízzel hígítjuk, és a tetrahidrofurán legnagyobb részét eldesztilláljuk. Az elegyhez körülbelül 200 ml etil-acetátot adunk, és az elegyet vízzel, majd kétszer 1 n sósavoldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk. Vízmentes magnézium-szulfáton való szárítás után az oldószert vákuumban eldesztillálva sárga olajat kapunk, amely röviddel utána megszilárdul. Ezt a nyerstermékét 50 mm-es szilikagél oszlopon hexán:etil-acetát (95:5) eluálószerrel kromatografálva tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítve bepárlás után 1,5 g (93%) cím szerinti vegyületet kapunk átlátszó olajként.

B. 4-(4-Fenil-butil)-benzoosav-metil-észter.

850 mg (3,2 mmól) A. pontban kapott észter 20 ml metanollal készített oldatához keverés közben argongáz alatt 85 mg 5%-os palládium-mosszén katalizátort adunk. Utána az elegyet 1 óra hosszat keverjük hidrogéngáz alatt. Az elegyet Millipore szűrőn megsűrjük, és vákuumban bepároljuk, így 850 mg (körülbelül 100%) cím szerinti vegyületet kapunk átlátszó olajként.

C. 4-(4-Fenil-butil)-benzoosav.

850 mg (3,2 mmól) B. pont szerint előállított vegyület 35 ml metanol:tetrahidrofurán (5:1) eleggyel készített oldatát 4,8 ml (3,0 ekvivalens) 2 n nátrium-hidroxid oldattal 2,5 óra hosszat forraljuk visszafolyó hűtő alatt. Az oldatot utána 15 ml 1 n sósavoldattal megsavanyítjuk. A tetrahidrofuránt vákuumban eldesztilláljuk, és a fehér szilárd anyagot kiszűrjük. Ezt a szilárd anyagot etil-acetátban oldjuk, és félig telített vizes nátrium-klorid oldattal, majd telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Vízmentes magnézium-szulfáton végzett szárítás után bepárolva 680 mg cím szerinti savat kapunk fehér szilárd anyagként. Az eredeti szűrésből származó szűrletet 2x75 ml etil-acetáttal extraháljuk, mossuk félig telített vizes nátrium-klorid oldattal, majd telített nátrium-klorid oldattal. Vízmentes magnézium-szulfáton végzett szárítás után bepá-

rolva 800 mg cím szerinti savat kapunk, az összesített kitermelés 91%.

D. N-terc-Butil-4-(4-fenil-butil)-N-hidroxi-benzamid.

350 mg (1,4 mmól) C. pont szerint előállított sav 10 ml vízmentes benzollal készített oldatához argongáz alatt keverés közben hozzáadunk 0,13 ml (2,0 ekvivalens) oxalil-kloridot. Ehhez az oldathoz 10 perces időközönként cseppenként addig adunk dimetil-formamidot, amíg már nem fejlődik gáz, és az oldat enyhén zavarossá válik (két csepp). Az elegyet 1 óra hosszat keverjük, utána rotációs bepárlón melegítés nélkül bepároljuk. A nyerstermékét 5 ml tetrahidrofuránban oldjuk, és cseppenként hozzáadjuk 325 mg (2,0 ekvivalens) (N-terc-butil-hidroxi-ammónium)-klorid 20 ml tetrahidrofurán:víz (1:1) eleggyel és 0,59 ml (3,0 ekvivalens) trietil-aminnal készült 0°C-os oldatához. Az oldatot 0°C-on 30 percig keverjük, utána hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 4 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves réteget vízzel, kétszer 1 n sósavoldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban végzett bepárlással sárga olajat kapunk, amelyből hexán hozzáadására 187 mg fehér szilárd anyag keletkezik. Ezt a szilárd anyagot hexán/etil-acetát elegyből átkristályosítva 153 mg (35%) cím szerinti termékhez jutunk.

Vékonyréteg - kromatográfia: hexán:etil-acetát (1:1); $R_f=0,41$; ultraibolya fény + CeMo.

A termék csíkot húz az alapvonalig.

Az elem:analízis eredményei a $C_{21}H_{27}NO_2$ összegképletre:

számított: C% 77,50; H% 8,36; N% 4,30;
mért: C% 77,28; H% 8,43; N% 4,37.

18. példa

N-Fenil-4-(4-fenil-butil)-N-hidroxi-benzamid.

370 mg (1,45 mmól) 17. példában leírtak szerint előállított 4-(4-fenil-butil)-benzoesav 10 ml vízmentes benzollal készített oldatához argongáz alatt keverés közben 0,14 ml (2,0 ekvivalens) oxalil-kloridot adunk. Ehhez az oldathoz 10 perces időközönként cseppenként addig adunk dimetil-formamidot, amíg már nem fejlődik gáz, és az oldat enyhén zavarossá válik (2 csepp). Az elegyet 1 óra hosszat keverjük, utána forgó bepárlón melegítés nélkül bepároljuk. A nyerstermékét 5 ml tetrahidrofuránban oldjuk, és cseppenként hozzáadjuk 317 mg (2,0 ekvivalens) (N-fenil-hidroxi-ammónium)-klorid 20 ml tetrahidrofurán : víz (1:1) eleggyel és 0,41 ml (2,0 ekvivalens) trietil-aminnal készített oldatához. Az oldatot 0 °C-on 1 óra hosszat keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves fázist vízzel, kétszer 1 n sósavoldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban

végzett bepárlással fehér szilárd anyagot kapunk, amelyet hexánnal eldörzsölünk sárga szennyezés eltávolítása céljából, és forró hexán/etil-acetát elegyből átkristályosítunk. Így 256 mg (51%) cím szerinti terméket kapunk.

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán : etil-acetát (1:1); $R_f=0,46$; nyomnyi szennyezés $R_f=0,62$ -nél; ultraibolya fény + CeMo.

A termék csíkot húz az alapvonalig.

Az elem:analízis eredményei a $C_{23}H_{23}NO_2$ összegképletre:

számított: C% 79,97; H% 6,71; N% 4,05;
mért: C% 79,62; H% 6,56; N% 3,92.

19. példa

N-terc-Butil-4-fenil-N-hidroxi-benzamid.

1,0 g (5,1 mmól) 4-fenil-benzoesav 10 ml vízmentes benzollal készített oldatához keverés közben argongáz alatt 0,48 ml (2,0 ekvivalens) oxalil-kloridot adunk. Ehhez az oldathoz 10 perces időközönként addig adunk dimetil-formamidot, amíg nem észlelhető már gázfejlődés, és az oldat enyhén zavarossá válik (2 csepp). Az elegyet 1 óra hosszat keverjük, és utána forgó bepárlón melegítés nélkül bepároljuk. A nyerstermék fehér szilárd anyagot 5 ml tetrahidrofuránban oldjuk, és cseppenként hozzáadjuk 1,0 g (1,6 ekvivalens) (N-terc-butil-hidroxi-ammónium)-klorid 20 ml tetrahidrofurán : víz (1:1) eleggyel és 2,0 ml (3,0 ekvivalens) trietil-aminnal készített 0°C-os oldatához. Az oldatot 0°C-on 1 óra hosszat keverjük, utána hagyjuk szobahőfokra felmelegedni, és éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves réteget vízzel, kétszer 1 n sósavoldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban végzett bepárlással fehér, szilárd anyaghoz jutunk, amelyet forró hexán/etil-acetát elegyből átkristályosítunk. Így 540 mg (40%) cím szerinti vegyületet kapunk hosszú, fehér tűk formájában.

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán : etil-acetát (1:1); $R_f=0,42$; nyomnyi szennyezés $R_f=0,68$ -nál; ultraibolya fény + CeMo. A termék csíkot húz az alapvonalig.

Az elem:analízis eredményei $C_{17}H_{19}NO_2$ összegképletre:

számított: C% 75,81; H% 7,11; N% 5,20;
mért: C% 75,74; H% 7,21; N% 5,21.

20. példa

N-Ciklohexil-4-fenil-N-hidroxi-benzamid.

500 mg (2,5 mmól) 4-fenil-benzoesav 10 ml vízmentes benzollal készített oldatához argongáz alatt keverés közben 0,24 ml (1,1 ekvivalens) oxalil-kloridot adunk. Ehhez az oldathoz cseppenként addig adunk 10 perces időközönként dimetil-formamidot, amíg már nem fejlődik gáz, és az oldat enyhén zavarossá válik (két csepp). Az elegyet 1 óra hosszat keverjük, majd forgó bepárlón melegítés nélkül bepároljuk. A

nyerstermék fehér, szilárd anyagot 5 ml tetrahidrofuranban oldjuk, és cseppenként hozzáadjuk 766 mg (2 ekvivalens) (N-ciklohexil-hidroxil-ammónium)-klorid 20 ml tetrahidrofuran: víz (1:1) eleggyel és 1,1 ml (3,0 ekvivalens) trietil-aminál készített 0°C-os oldatához. Az oldatot 0°C-on 30 percig keverjük, majd hagyjuk szobahőfokra melegedni, és további 6 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves réteget vízzel, kétszer 1 n sósavoldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban végzett bepárlással fehér, szilárd anyaghoz jutunk, amelyet forró hexán-etil-acetát elegyből átkristályosítva 615 mg (82%) cím szerinti terméket kapunk hosszú fehér kristályok formájában.

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán:etil-acetát (1:1); $R_f=0,46$; nyomnyi szennyezés $R_f=0,54$ -nél; ultrabolya fény + foszfor-molibdén-sav. A termék csíkot húz az alapvonalig.

Az elemanalízis eredménye a $C_{19}H_{21}NO_2$ összegképletre:

számított: C% 77,26; H% 7,17; N% 4,74;
mért: C% 77,24; H% 7,13; N% 4,65.

21. példa

N-Hidroxil-N-metil-4-pentil-benzamid.

793 mg (2 ekvivalens) (N-metil-hidroxil-ammónium)-klorid 20 ml tetrahidrofuran: víz (1:1) eleggyel és 1,98 ml (3,0 ekvivalens) trietil-aminál készített 0°C-os oldatához 1,0 ml (4,75 mmól) 4-pentil-benzoil-kloridot adunk. Az oldatot 0°C-on 30 percig keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves réteget vízzel, kétszer 1 n sósavoldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban végzett bepárlással sárga olajat kapunk, amelyet LPS-1 szilikagélen hexán:etil-acetát (1:1) eleggyel eluálva kromatografálunk. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepárolva 380 mg (37%) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olajként.

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán:etil-acetát (1:1); $R_f=0,29$; ultrabolya fény + foszfor-molibdén-sav. A termék csíkot húz az alapvonalig.

Az elemanalízis eredményei a $C_{13}H_{19}NO_2$ összegképletre:

számított: C% 70,56; H% 8,65; N% 6,33;
mért: C% 70,73; H% 8,58; N% 6,08.

22. példa

4-Heptil-N-hidroxil-N-metil-benzamid.

701 mg (2 ekvivalens) (N-metil-hidroxil-ammónium)-klorid 20 ml tetrahidrofuran: víz (1:1) eleggyel és 1,75 ml (3,0 ekvivalens) trietil-aminál készített 0°C-os oldatához 1,0 g (4,2 mmól) 4-heptil-benzoil-kloridot adunk. Az oldatot 0°C-on 30 percig keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal

20

hígítjuk, és a szerves réteget vízzel, kétszer 1 n sósavoldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban végzett bepárlással olajat kapunk, amelyet LPS-1 szilikagélen hexán:etil-acetát (1:1) eleggyel eluálva kromatografálunk. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepárolva 448 mg (43%) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olajként, amely állás közben megszilárdul.

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán:etil-acetát (1:1); $R_f=0,18$; ultrabolya fény + foszfor-molibdén-sav. A termék csíkot húz az alapvonalig.

Az elemanalízis eredményei a $C_{15}H_{23}NO_2$ összegképletre:

számított: C% 72,25; H% 9,30; N% 5,62;
mért: C% 72,30; H% 9,36; N% 5,43.

23. példa

4-Ciklohexiloxi-N-hidroxil-N-metil-benzamid.

A. 4-(1-Ciklohexeniloxi)-benzoesav.

1,38 g (10 mmól) 4-hidroxi-benzoesav 30 ml tetrahidrofuranál készített oldatához 0,48 g (20 mmól) nátrium-hidridet, majd ezt követően 1,63 g (10 mmól) ciklohexil-bromidot adunk. Az elegyet 12 óra hosszat forraljuk visszafolyó hűtő alatt. Lehűtés után a reakcióelegyet etil-acetátba öntjük és háromszor extraháljuk 1 n nátrium-hidroxid oldattal. Az egyesített vizes extraktumokat egyesítjük, tömény sósavoldattal pH 2-re savanyítjuk, és háromszor extraháljuk etil-acetáttal. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így a cím szerinti terméket kapjuk.

B. 4-Ciklohexiloxi-benzoesav.

500 mg (2,3 mmól) A. pontban előállított sav 20 ml metanol:etil-acetát (1:1) eleggyel készített oldatához argongáz alatt keverés közben 50 mg 5%-os ródiom/alumínium-oxid katalizátort adunk. A reakcióelegyet utána 30 percig keverjük hidrogéngáz atmoszférában. Az elegyet Millipore szűrőn megsűrjük, és vákuumban bepároljuk, így fehér, szilárd anyagot kapunk, amelyet közvetlenül felhasználunk a következő reakciólépéshez.

C. 4-Ciklohexiloxi-N-hidroxil-N-metil-benzamid.

375 mg (1,7 mmól) B. pontban előállított sav 10 ml vízmentes benzollal készített oldatához argongáz alatt keverés közben 0,16 ml (1,1 ekvivalens) oxalil-kloridot adunk. Ehhez az oldathoz 10 perces időközönként cseppenként addig adunk dimetil-formamidot, amíg már nem fejlődik gáz, és az elegy enyhén zavarossá válik (2 csepp). Az elegyet 1 óra hosszat keverjük, majd utána forgó bepárlón melegítés nélkül bepároljuk. A nyersterméket 5 ml tetrahidrofuranál elegyítjük, és cseppenként hozzáadjuk 284 mg (2 ekvivalens) (N-metil-hidroxil-ammónium)-klorid 20 ml tetrahidrofuran: víz (1:1) eleggyel és 0,71 ml (3,0 ekvivalens) trietil-amin-

65

nal készített 0°C-os oldatához. Az oldatot 0°C-on 30 percig keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves réteget vízzel, 1 n sósavoldattal mossuk, vákuumban bepároljuk. A fehér, szilárd maradékot hexán/etil-acetát elegyből átkristályosítjuk, így 277 mg (88%) cím szerinti terméket kapunk.

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán:etil-acetát (1:1); $R_f=0,19$; ultraibolya fény + CeMo. A termék csíkot húz az alapvonalig.

Az elemanalízis eredményei a $C_{14}H_{19}NO_3$ összegképletre:

számított: C% 67,45; H% 7,68; N% 5,62;
mért: C% 67,44; H% 7,71; N% 5,40.

24. példa

4-(3-Fenil-propoxi)-N-hidroxi-N-metil-benzamid.

A. 4-(3-Fenil-propoxi)-benzoosav-metil-észter.

2,0 g (13,2 mól) 4-hidroxi-benzoosav-metil-észter toluol : dimetil-formamid (2:1) eleggyel készített oldatához argongáz alatt keverés közben 630 mg (2 ekvivalens) nátrium-hidridet adunk. Az elegyet 15 percig keverjük, majd utána 3,0 ml (1,5 ekvivalens 3-fenil-propil-bromidot adunk hozzá, és az elegyet 4 óra hosszat forraljuk visszafolyó hűtő alatt. Az oldatot etil-acetáttal és vízzel hígítjuk. A szerves réteget vízzel, 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban végzett bepárlás sárga olajat eredményez, amely állás közben megszilárdul. Hexán/etil-acetát elegyből végzett átkristályosítás 1,35 g (38%) cím szerinti vegyületet szolgáltat krémszínű szilárd anyagként.

B. 4-(3-Fenil-propoxi)-benzoosav.

1,35 g (5,0 mmól) A. pont szerinti metil-észter 60 ml metanollal és 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához keverés közben 7,5 ml (3,0 ekvivalens) 2,0 n nátrium-hidroxid oldatot adunk, és az elegyet argongáz atmoszférában éjszakán keresztül forraljuk visszafolyó hűtő alatt, majd 0,25 mólos citromsavoldattal elegyítjük. Vákuumban végzett bepárlás, majd ezt követően etil-acetáttal végzett hígítás és vízzel, 1 n sósavoldattal és nátrium-klorid oldattal való mosás és vízmentes magnézium-szulfáton való szárítás és ismételt bepárlás után fehér, szilárd anyagot kapunk. Hexán/etil-acetát elegyből történő átkristályosítás után 1,04 g (81%) cím szerinti savhoz jutunk.

C. 4-(3-Fenil-propoxi)-N-hidroxi-N-metil-benzamid.

300 mg (1,17 mmól) B. pont szerinti sav 10 ml vízmentes benzollal készült oldatához argongáz alatt keverés közben 0,57 ml (3,8 ekvivalens) oxalil-kloridot adunk. Ehhez az oldathoz azután cseppenként addig adunk 10 perces időközönként dimetil-formamidot, amíg már nem fejlődik gáz, és az oldat enyhén zavarossá

válk (2 csepp). Az elegyet 24 óra hosszat keverjük, majd forgó bepárlón melegítés nélkül bepároljuk. A nyersterméket, fehér szilárd anyagot, 5 ml tetrahidrofuránnal oldjuk, és cseppenként hozzáadjuk 195 mg (2 ekvivalens) (N-metil-hidroxi-ammónium)-klorid 20 ml tetrahidrofurán : víz (1:1) eleggyel és 0,5 ml (3,0 ekvivalens) trietil-aminnal készített 0°C-os oldatához. Az oldatot 30 percig keverjük 0°C-on, majd hagyjuk szobahőfokon melegedni, és éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves fázist vízzel, kétszer 1 n sósavoldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Vákuumban bepárolva fehér szilárd anyagot kapunk, amelyet forró hexán/etil-acetát elegyből átkristályosítva 286 mg (91%) cím szerinti termékhez jutunk.

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán:etil-acetát (1:1); $R_f=0,17$; ultraibolya fény + CeMo. A termék csíkot húz az alapvonalig.

Az elemanalízis eredményei a $C_{17}H_{17}NO_3$ összegképletre:

számított: C% 71,56; H% 6,71; N% 4,91;
mért: C% 71,84; H% 6,84; N% 4,82.

25. példa

N-Benzil-4-(4-fenil-butil)-N-hidroxi-benzamid.

A. 4-(4-Fenil-butil)-N-(2-tetrahidropirani-oxi)-benzamid.

700 mg (2,8 mmól) 4-(4-fenil-butil)-benzoosav 40 ml diklór-metánnal készített 0°C-os oldatához argongáz alatt egymás után 654 mg (2,0 ekvivalens) tetrahidropirani-oxi-amint, 460 mg (1,2 ekvivalens) 1-hidroxi-benzotriazolót, 700 mg (1,2 ekvivalens) N,N'-diciklohexil-karbohidimidet adunk. Az elegyet 30 percig 0°C-on keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és argongáz alatt 4 óra hosszat keverjük. Az oldatot megsűrjük, vákuumban bepároljuk, a kapott fehér, szilárd anyagot LPS-1 szilikagélen hexán/etil-acetát (6:4) eleggyel eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 1,0 g (körülbelül 100%) cím szerinti vegyületet kapunk olajként.

B. N-Benzil-4-(4-fenil-butil)-N-(2-tetrahidropirani-oxi)-benzamid.

350 mg (1,0 mmól) A. pont szerint előállított vegyület 10 ml vízmentes toluollal készített oldatához keverés közben argongáz alatt 27 mg (1,1 ekvivalens) nátrium-hidridet adunk. Az elegyet 30 percig keverjük, majd utána 0,37 ml (3,0 ekvivalens) benzil-bromidot adunk hozzá. Az elegyet visszafolyó hűtő alatt forrásig melegítjük, és 1,5 óra hosszat forraljuk keverés közben. Utána lehűtjük az elegyet, és etil-acetáttal hígítjuk, majd 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldattal rázzuk össze. A szerves fázist nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kapott sárga olajat LPS-1 szilikagélen hexán:etil-acetát eleggyel kromatografáljuk.

A terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 240 mg (59%) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olajként.

C. N-Benzil-4-(4-fenil-butil)-N-hidroxi-benzamid.

240 mg (0,6 mmól) B. pont szerinti vegyület 10 ml metanollal készített oldatához keverés közben argongáz alatt 178 mg (1,2 ekvivalens) piridínium-p-toluolszulfonátot adunk. Az oldatot olajfürdőben 60°C-on melegítjük 24 óra hosszat. Utána az oldatot etil-acetáttal hígítjuk, és 10 ml nátrium-klorid oldattal mossuk, 10 ml vízzel hígítjuk. A szerves réteget 10 ml nátrium-klorid oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A kapott csaknem fehér szilárd anyagot hexán/etil-acetát elegyből átkristályosítva 130 mg (62%) 83,5—85,0°C olvadáspontú fehér, szilárd anyaghoz jutunk.

Vékonyréteg-kromatográfia: hexán:etil-acetát (2:1); $R_f=0,29$; ultraibolya fény + CeMo. A termék csíkot húz az alapvonalig.

Az elemanalízis eredményei a $C_{24}H_{25}NO_2$ összegképletre:

számított: C% 80,19; H% 7,01; N% 3,90;
mért: C% 79,94; H% 7,08; N% 3,77.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek — a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1—6 szénatomos alkil-, fenil, 3—8 szénatomos cikloalkil-, fenil-(1—4 szénatomos)alkil-csoport vagy olyan (a) általános képletű csoport, amelyben n értéke 1-től 4-ig terjedő egész szám, és

X jelentése hidroxi-, 1—4 szénatomos alkoxi- vagy amino-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport, és

R^3 jelentése adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 1—12 szénatomos alkil-

adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 3—12 szénatomos alkenil-, fenil-, fenil (1—5 szénatomos)alkoxi- vagy 3—8 szénatomos cikloalkoxics csoport, azzal a fenntartással, hogy ha R^3 fenilcsoport

jelent, akkor R^1 hidrogénatomtól eltérő jelentésű —

előállítására, azzal jellemezve, hogy a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R^1 jelentése 1—6 szénatomos alkil-, fenil-, 3—8 szénatomos cikloalkil-, fenil-(1—4 szénatomos)alkil-csoport vagy olyan (a) általános képletű csoport, amelyben X jelentése 1—4 szénatomos alkoxics csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom; és

R^3 jelentése adott esetben fenilcsoporttal

szubsztituált 3—12 szénatomos alkil-,

3 — 8 szénatomos cikloalkoxi- vagy

5 fenil-(1—5 szénatomos)alkoxics csoport — egy (II) általános képletű vegyületet — amelynek képletében

R^{3a} jelentése adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 3—12 szénatomos alkenil-, 3—8 szénatomos cikloalkoxi vagy fenil-(1—5 szénatomos)-alkoxics csoport, és

10 a védőcsoport hidroxi-védőcsoport, előnyösen benzilcsoport — reagáltatunk egy (C) általános képletű vegyülettel — amelynek képletében

15 Ha i jelentése Jódatom, brómatom vagy klóratom; és

R^{1a} jelentése azonos R^1 előbb megadott jelentésével, amennyiben R^1 jelentése

20 1—6 szénatomos alkil-, fenil-, 3—8 szénatomos cikloalkil-, fenil-(1—4 szénatomos)alkilcsoport, vagy olyan (a) általános képletű csoport, amelyben X jelentése 1—4 szénatomos alkoxics csoport —

és a kapott (III) általános képletű vegyületet — R^{3a} és R^{1a} a fenti — szénre lecsapott

25 palládium-hidroxid katalizátor jelenlétében hidrogénnel reagáltatjuk; vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^3 és R^2 a fenti;

30 R^1 jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben n értéke 1;

X jelentése hidroxi- vagy 1—4 szénatomos alkoxics csoport,

35 egy (IIIB) általános képletű vegyületet — R^{3a} jelentése azonos R^3 fenti jelentésével, X 1—4 szénatomos alkoxics csoport, és a védőcsoport

40 hidroxi-védőcsoport, előnyösen benzilcsoport — szénre lecsapott palládium-hidroxid katalizátor jelenlétében hidrogénnel reagáltatunk,

és kívánt esetben az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó kapott (IVA) általános képletű vegyületet — amelynek képletében R^3

45 n és X a fenti — a megfelelő savvá hidrolizáljuk; vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R^3 jelentése adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 3—12 szénatomos alkenil-

50 csoport, és

R^1 jelentése R^{1a} -nak az a) eljárásban megadott jelentésével azonos;

egy (III) vagy (IIIB) általános képletű vegyü-

55 letéről — R^{1a} jelentése R^1 fenti jelentésével, R^{3a} , illetve R^3 jelentése R^3 fenti jelentésével azonos

X jelentése 1—4 szénatomos alkoxics csoport; és a védőcsoport metoxi-metil-, metiltio-metil-

60 vagy tetrahidropiranil-csoport — a tetrahidropiranil vagy metoxi-metil-védőcsoportot ecetsavval, vagy a metiltio-metil-védőcsoportot

65 réz(II)-oxid/réz(II)-diklorid reagenssel vizes acetonban reagáltatva eltávolítjuk; vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R^1 jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben
 n jelentése 1-től 4-ig terjedő egész szám, és
 X jelentése aminocsoport; és
 R^3 jelentése adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 1—12 szénatomos alkil- vagy 3—12 szénatomos alkenilcsoport—
 egy (III A) általános képletű vegyületet — R^{3a} jelentése R^3 fenti jelentésével azonos; és a védőcsoport benzil- vagy tetrahidropiranilcsoport — ammónium-hidroxiddal reagáltatunk valamilyen aktiválószer, szerves bázis és szerves oldószer jelenlétében, és egy benzil-védőcsoport eltávolításával egy, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IV A) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelynek képletében
 R^3 jelentése adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 1—12 szénatomos alkilcsoport;
 X jelentése aminocsoport; és
 n jelentése 1-től 4-ig terjedő egész szám; illetve egy tetrahidropiranil-védőcsoport eltávolításával olyan (IV A) általános képletű vegyületet állítunk elő, melynek képletében
 R^3 jelentése adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 1—12 szénatomos alkil- vagy 3—12 szénatomos alkenilcsoport; és
 X és n jelentése az előbbivel azonos; vagy
 e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
 R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom és
 R^3 jelentése adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 3—12 szénatomos alkenilcsoport—
 egy (II) általános képletű vegyület — R^{3a} adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 3—12 szénatomos alkenilcsoport; és a védőcsoport metoxi-metil- vagy tetrahidropiranilcsoport—védőcsoportját valamilyen savkatalizátor jelenlétében lehasítjuk; vagy
 f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
 R^2 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport; és
 R^3 jelentése adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 3—12 szénatomos alkilcsoport,
 egy (V) általános képletű vegyületet — R^{3a} adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 3—12 szénatomos alkenilcsoport; és alkil jelentése R^2 fenti jelentésével azonos — egy (C) általános képletű halogennel — R^{1a} jelentése a fenti a) eljárásnál megadott — reagáltatunk, és a kapott, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (VI) általános képletű vegyületet — R^1 jelentése R^{1a} előbbi jelentésével azonos — kívánt esetben redukáljuk vagy
 g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
 R^2 jelentése hidrogénatom,

egy (F) általános képletű vegyületet — R^{3b} azonos R^3 (I) általános képletű megadott jelentésével — reagáltatunk egy (G) általános képletű vegyülettel — R^1 jelentése a fenti a) eljárásnál megadottal azonos —; vagy
 h) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
 R^2 hidrogénatom,
 R^1 (a) általános képletű csoport, ahol
 X hidroxilcsoport —
 egy (A) általános képletű — R^{3a} jelentése az (I) általános képletű R^3 jelentésére megadott — vegyületet reagáltatunk egy (IX) általános képletű amin-sóval — n jelentése az (I) általános képletű megadott; M^{\oplus} jelentése alkálifém- vagy tetrabutill-ammónium-ion; és a védőcsoport hidrolízissel hasítható, előnyösen metoxi-metil- vagy tetrahidropiranilcsoport—majd a kapott (X) általános képletű vegyületet észterezzük, és utána a védőcsoport hidrolízissel való eltávolítása után (XII) általános képletű vegyületet kapunk és
 kívánt esetben az olyan kapott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében az (a) általános képletű csoportban X 1—4 szénatomos alkoxilcsoport, hidrolizáljuk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)
 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az a), b) eljárásokban védőcsoportként benzil-, a h) eljárásban tetrahidropiranil- vagy metoxi-metilcsoportot használunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)
 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-decil-N-hidroxi-N-metil-benzamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)
 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás (Z)-4-[N-[4-(1-decenil)-benzoil]-N-hidroxi-amino]-vajsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)
 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-[N-(3-decil-benzoil)-N-hidroxi-amino]-vajsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)
 6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-[N-(2-decil-benzoil)-N-hidroxi-amino]-vajsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)
 7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-[N-(4-decil-benzoil)-N-hidroxi-amino]-vajsav-etil-észter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)
 8. Az 1. igénypont szerinti eljárás (Z)-4-[N-[4-(1-decenil)-benzoil]-N-metoxi-amino]-vajsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)
 9. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-(4-amino-4-oxo-butil)-4-decil-N-hidroxi-benzamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfele-

lő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-[N-(4-decil-benzoil)-N-hidroxi-amino]-vajsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5-[N-(4-decil-benzoil)-N-hidroxi-amino]-valeriánsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás (4-decil-N-hidroxi-benzamido)-ecetsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-[N-(3-(1-decenil)-benzoil)-N-hidroxi-amino]-vajsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás (Z)-4-(1-decenil)-N-hidroxi-benzamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-(4-fenil-butil)-N-hidroxi-N-metil-benzamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-fenil-N-hidroxi-N-metil-benzamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-(4-fenil-1-butenil)-N-hidroxi-N-metil-benzamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-benzil-4-(4-fenil-butil)-N-hidroxi-benzamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

19. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-fenil-4-(4-fenil-butil)-N-hidroxi-benzamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

20. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-terc-butil-4-fenil-N-hidroxi-benzamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

21. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-ciklohexil-4-fenil-N-hidroxi-benzamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

22. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-hidroxi-N-metil-4-pentil-benzamid előállítására, az-

zal *jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

23. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-heptil-N-hidroxi-N-metil-benzamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

24. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-ciklohexiloxi-N-hidroxi-N-metil-benzamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

25. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-(3-fenil-propoxi)-N-hidroxi-N-metil-benzamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

26. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-terc-butil-4-(4-fenil-butil)-N-hidroxi-benzamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1985. 04. 04.)

27. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek — a képletben

R^1 hidrogénatom, 1—6 szénatomos alkil- vagy fenil-(1—4 szénatomos)alkilcsoport, vagy (a) általános képletű csoport, amelyben n értéke 1—4, és X jelentése hidroxi-, 1—4 szénatomos alkoxi- vagy aminocsoport;

R^2 hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport, és

R^3 adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 6—12 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 6—12 szénatomos alkenilcsoport — *azzal jellemezve*, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására amelyek képletében

R^1 1—6 szénatomos alkil- vagy fenil-(1—4 szénatomos)alkilcsoport vagy (a) általános képletű csoport, amelyben X 1—4 szénatomos alkoxicsoport,

R^2 hidrogénatom, és

R^3 adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 6—12 szénatomos alkilcsoport —

egy (II) általános képletű vegyületet — R^{3a} adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 6—12 szénatomos alkenilcsoport; és a védőcsoport előnyösen benzilcsoport — egy (C) általános képletű vegyülettel reagáltatunk — Hal jód-, bróm- vagy klóratom és

R^{1a} jelentése azonos R^1 ebben az eljárásban megadott jelentésével — majd a kapott (III) általános képletű vegyületet — R^{1a} , R^{3a} és a védőcsoport a fenti — szénre lecsapott palládium-hidroxid katalizátor jelenlétében hidrogénnel reagáltatjuk; vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására — amelyek képletében R^1 olyan (a) általános képletű csoport, amelyben n értéke 1, és X hidroxi- vagy 1—4 szénatomos alk-

oxicsoport — egy (IIIB) általános képletű vegyület — R^3 és R^2 a fenti, X jelentése 1—4 szénatomos alkoxicsoport és a védőcsoport előnyösen benzilcsoport —

szénre lecsapott palládium-hidroxid katalizátor jelenlétében hidrogénnel reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott (IVA) általános képletű vegyületet megfelelő savvá hidrolizáljuk; vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására — amelyek képletében R^3 jelentése adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 6—12 szénatomos alkenilcsoport — egy (III) vagy (IIIB) általános képletű vegyületről — R^{1a} , R^{3a} , illetve R^3 a fenti, X jelentése 1—4 szénatomos alkoxicsoport és a védőcsoport tetrahidropiraniil-, metoxi-metil- illetve metiltio-metilcsoport — a tetrahidropiraniil- vagy metoxi-metil-védőcsoportot ecetsavval vagy a metiltio-metil-védőcsoportot réz(II)oxid/réz(II)-diklorid reagenssel vizes acetonban eltávolítjuk; vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására — amelyek képletében R^1 jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben X aminocsoport — egy (IIIA) általános képletű vegyületet — R^{3a} és n a fenti, és a védőcsoport benzil- vagy tetrahidropiraniilcsoport — ammónium-hidroxiddal reagáltatunk aktiválószer, szerves bázis és szerves oldószer jelenlétében, és egy benzil-védőcsoport eltávolításával olyan, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IVA) általános képletű vegyületet állítunk elő — amelyben R^3 adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 6—12 szénatomos alkilcsoport — vagy egy tetrahidropiraniil-védőcsoport eltá-

volításával olyan, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó, (IVA) általános képletű vegyületet állítunk elő, — amelyben R^3 adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 6—12 szénatomos alkenilcsoport vagy

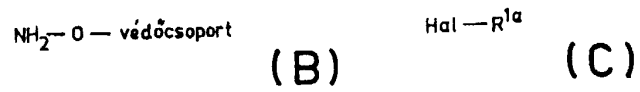
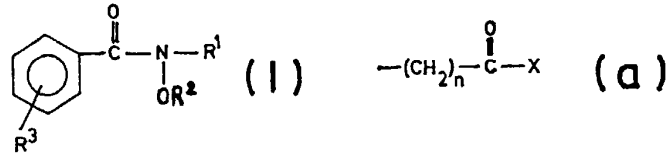
5 e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására — amelyek képletében R^1 és R^2 hidrogénatom, R^3 adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 6—12 szénatomos alkenilcsoport — egy (II) általános képletű vegyület — R^{3a} adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 6—12 szénatomos alkenilcsoport, és a védőcsoport előnyösen metoxi-metil- vagy tetrahidropiraniilcsoport — védőcsoportját savkatalizátor jelenlétében lehasítjuk; vagy

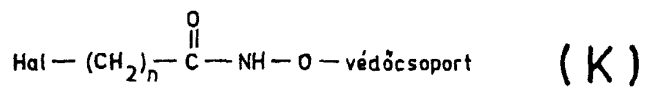
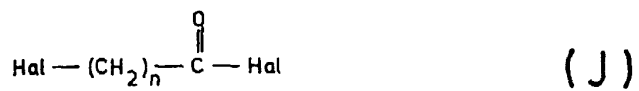
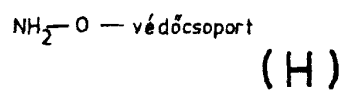
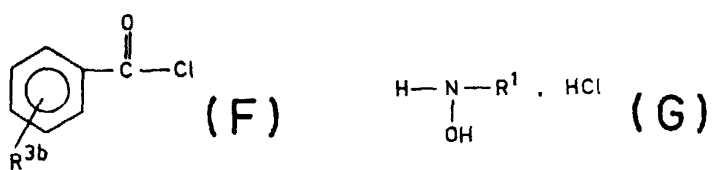
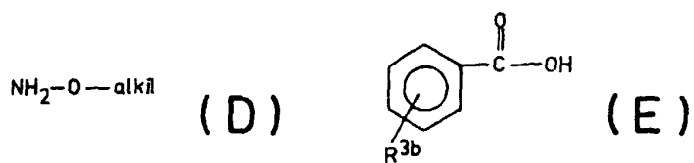
10 f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására — amelyek képletében R^2 1—4 szénatomos alkilcsoport és R^3 adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 6—12 szénatomos alkilcsoport — egy (V) általános képletű vegyületet — R^{3a} adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 6—12 szénatomos alkenilcsoport és alkil

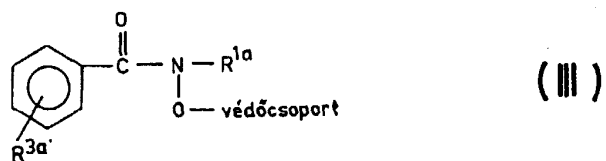
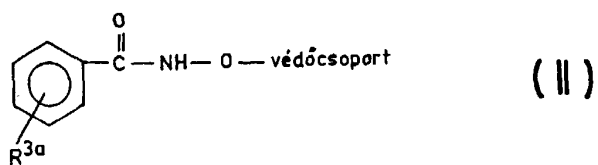
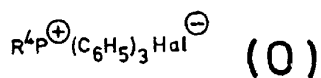
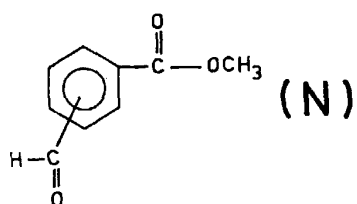
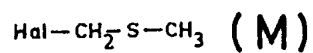
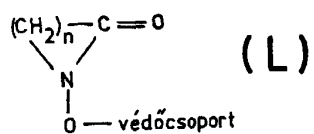
15 jelentése R^2 fenti jelentésével azonos — egy (C) általános képletű halogeniddel — R^{1a} jelentése az előbbiekkel azonos — reagáltatunk, és a kapott, az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (VI) általános képletű vegyületet — R^1 jelentése R^{1a} -val, alkil jelentése az előbbivel azonos — kívánt esetben redukáljuk; és;

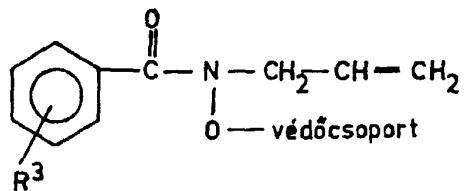
20 25 30 kívánt esetben az olyan kapott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében az (a) általános képletű csoportban X 1—4 szénatomos alkoxicsoport, hidrolizáljuk. (Elsőbbsége: 1984. 05. 17.)

6 lap rajz képletekkel

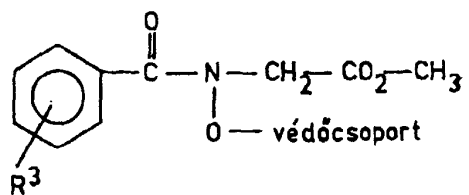




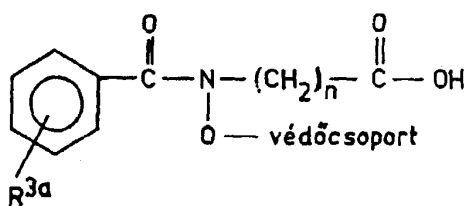




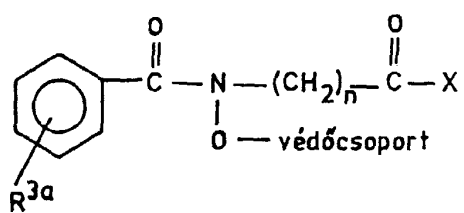
(III a)



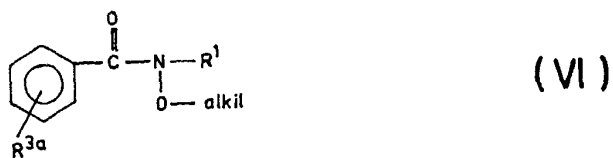
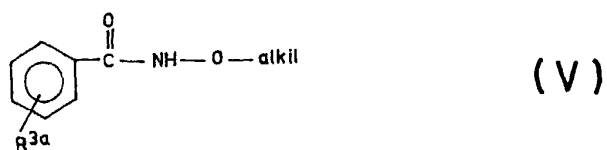
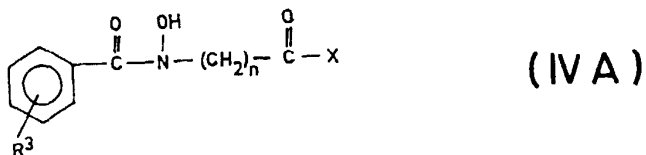
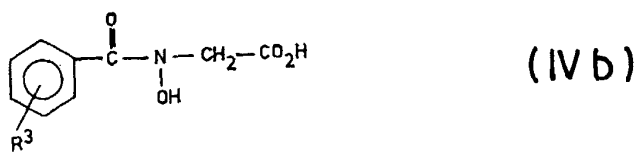
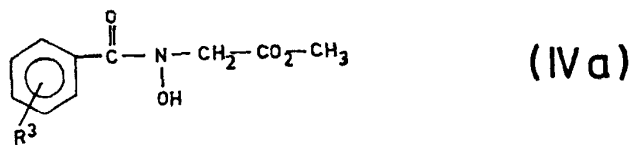
(III b)

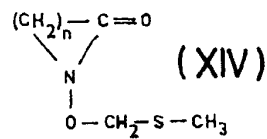
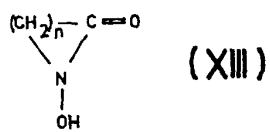
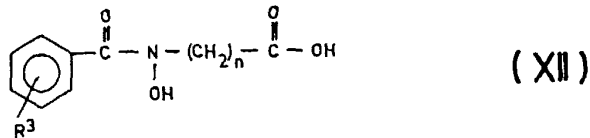
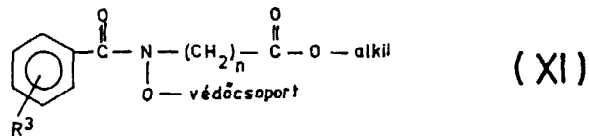
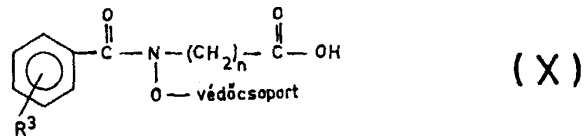
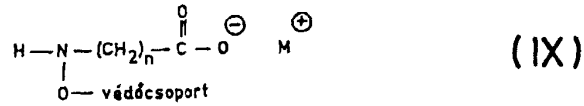


(III A)



(III B)





Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: dr.Szvoboda Gabriella osztályvezető

N° 2217. Nyomdaipari vállalat, Ungvár