



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr ———

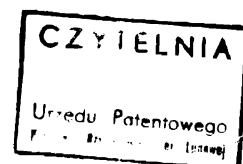
Zgłoszono: 85 08 15 (P. 255015)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 87 03 09

Opis patentowy opublikowano: 1990 03 31

Int. Cl.⁴ C07C 83/10



Twórcy wynalazku: Andrzej Chimiak, Łucja Nakonieczna

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska,
Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania nowych kwasów hydroksamowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych kwasów hydroksamowych o ogólnym wzorze 1, w którym Ac oznacza acyl N-chronionego aminokwasu albo acyl karbobenzoksy-glicylo-L-alaniny, acyl kwasu oktaadionowego, acyl 2-benzyloksy- albo 2,3-dibenzyloksy-benzoosowego kwasu, zaś R oznacza resztę alifatyczną o długości łańcucha C1 ÷ C3, fenyloetylową lub cykloheksylową.

W znanych dotychczas sposobach kwasy hydroksamowe otrzymuje się z kwasów karboksylowych i N-podstawionych hydroksyloamin metodami: chlorków kwasowych, mieszanych bezwodników lub przy użyciu N, N-dicykloheksylokarbodiimidu.

W dotychczas otrzymanych kwasów hydroksamowych R oznacza metyl, etyl, fenyl, fenyl podstawiony metylem, chlorowcami, grupą nitrową, najczęściej atom wodoru, natomiast Ac oznacza resztę kwasów alifatycznych, aromatycznych o podstawnikach innych niż 2-benzyloksy lub 2,3-dibenzyloksy.

Jeśli Ac oznacza N-chroniony aminokwas to R jest zawsze atomem wodoru. /Sandler R.S. Karo W., in: Organic Functional Group Preparation, Vol. 12-III of Organic Chemistry, Academic Press, New York, London, 1972, Chapter 12; Ihara H; Ono S., Shosenji H., Yamada K.: Jorg Chem. 1980. 45, 1623/.

Niedogodnością opisanych sposobów są niewielkie wygodności reakcji zależne od struktury kwasów karboksylowych i N-podstawionych hydroksyloamin wynikające ze szczególnie niekorzystnego faktu powstania również O-acylowych pochodnych hydroksyloamin. Wynoszą one często 20 ÷ 30%.

Nie znany do tej pory sposób otrzymywania kwasów hydroksamowych w reakcji kondensacji różnych kwasów karboksylowych i N-podstawionych hydroksyloamin z odpowiednio osłoniętą funkcją wodorotlenową, gdzie proces N-acylowania byłby reakcją jednoznaczną.

Według wynalazku sposób otrzymywania kwasów hydroksamowych o wzorze ogólnym 1, w którym Ac oznacza acyl N-chronionego aminokwasu albo acyl karbobenzoksy-glicylo-L-alaniny, acyl kwasu oktaadionowego, acyl 2-benzyloksy albo 2,3-dibenzyloksy-benzoosowego kwasu, zaś R

jest resztą alifatyczną o długości łańcucha $C1 \div C3$, fenyloetylową lub cykloheksylową, charakteryzuje się tym, że N-podstawione podstawnikiem R pochodne hydroksyloamin wstępnie silyluje się z użyciem chlorku trimetylosilylu z utworzeniem N-podstawionych-O trimetylosilylohydroksyloamin o wzorze 2, w którym R ma podane wyżej znaczenie, po czym grupę aminową tego związku poddaje się reakcji acylowania mieszanym bezwodnikiem o wzorze 3, w którym Ac ma podane wyżej znaczenie, reakcję prowadzi się w obecności III-rzędowej aminy korzystnie trietyloaminy, lub N-metylomorfoliny, w mieszaninie rozpuszczalników korzystnie pirydyna-chlorek metylenu /2:1/, w temperaturze pokojowej, a uzyskany produkt po odparowaniu pirydyny i chlorku metylenu, rozpuszcza się w octanie etylu, po czym odmywa substraty z użyciem wodnych roztworów, a produkt wyodrębnia się znanymi sposobami.

Zalety wynalazku polegają na otrzymaniu czystych chromatograficznie kwasów hydroksamowych w stosunkowo krótkim czasie i z dobrymi wydajnościami /70 ÷ 90%/.

Najistotniejszą zaletą jest fakt, iż w odróżnieniu od innych metod otrzymywania kwasów hydroksamowych, ze względu na wstępne silylowanie grupy hydroksylowej, nie powstają O-acylowane pochodne hydroksyloamin jako uboczne produkty. Chroniącą zaś resztę silylową usuwa się bardzo łatwo bez dodatkowych operacji w trakcie odmywania substratów z użyciem wodnych roztworów.

Sposób według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. Do schłodzonego do temperatury -10°C i ciągle mieszanego roztworu 548 mg /4 mM/ fenyloetylohydroksyloaminy w 12 ml suchej pirydyny wkrapla się 3 ml /24 mM/ chlorku trimetylosilylu. Po 15 minutach reakcji w temp. pokojowej mieszaninę reakcyjną ponownie schładza się do temp. -10°C , a następnie dodaje schłodzony do temp. -10°C mieszany bezwodnik utworzony z 470 mg /2,1 mM/ karbobenzoksy-L-alaniny rozpuszczonej w 6 ml chlorku metylenu i 0,22 ml /2 mM/ N-metylomorfoliny oraz 0,27 ml /2 mM/ chloromrówczanu izobutyłu. Całość pozostawia się w temp. pokojowej na kilka godzin. Następnie pirydynę i chlorek metylenu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zakwasza się 2n HCl po pH ok. 2 i ekstrahuje octanem etylu. Warstwę octanu etylu przemywa się kolejno 0,5n HCl, wodą, 3% NaHCO_3 , wodą i suszy MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 662 mg /97% wyd./ N-karbobenzoksy-L-alanylo-N-fenyloetylohydroksyloaminy o tt. $126-8^{\circ}\text{C}$ po krystalizacji 85%. Związek daje silną reakcję barwną z FeCl_3 . IR dla $\text{C}=\text{O}$ 1610 cm^{-1} , 1690 cm^{-1} .

Dla związku o wzorze $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{—CONHCH/CH}_3\text{/CO—N/OH/CH/CH}_3\text{/C}_6\text{H}_5$ NMR/ COCl_3 , δ , ppm/1,35 i 1,65/6H, d, dCH_3 /, 5/1H, m, CH—CH_3 /, 5,23/2N, s, CH_2 /, 5,8-6,2/2H, s, NH, CHAr /, 7,5/1OH, s, ArH /: 9/1H, OH/.

Przykład II. Do schłodzonego do temperatury -10°C i ciągle mieszanego roztworu 690 mg /6mM/ cykloheksylo-hydroksyloaminy w 18 ml suchej pirydyny wkrapla się 4,5 ml /36mM/ chlorku trimetylosilylu. Po 15 minutach reakcji w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną ponownie schładza się do temperatury -10°C , a następnie dodaje schłodzony również do temperatury -10°C mieszany bezwodnik utworzony z 700 mg /3,15 mM/ karbobenzoksy-L-alaniny rozpuszczonej w 9 ml chlorku metylenu i 0,33 ml /3mM/ N-metylomorfoliny oraz 0,4 ml /3mM/ chloromrówczanu izobutyłu. Po kilkunastu godzinach reakcji w temperaturze pokojowej produkt izoluje się w sposób opisany w przykładzie I w postaci krystalicznej substancji w ilości 909 mg /94% wyd./. Po krystalizacji z octanu etylu-eteru naftowego otrzymuje się 820 mg /86% wyd./ N-karbobenzoksy-L-alanylo-N-cykloheksylo-hydroksyloaminy o tt. 105°C . Substancja daje intensywną reakcję barwną z FeCl_3 . IR dla $\text{C}=\text{O}$ 1598 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} .

Dla związku o wzorze $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO—NHCH/CH}_3\text{/CO—N/OH/C}_6\text{H}_{11}$, NMR/ CDCl_3 , δ , ppm/1,3/3H,d, CH_3 /, 1,6/10H, s_{brod} , C_6H_{11} /, 4,2/1H,m, C_6H_{11} /, 4,7/1H,m, CH—CH_3 /, 5/2H, s, $\text{CH}_2\text{—O}$ /, 5,8/1H,m,NH/, 7,2/5H,s, C_6H_5 /, 8,5/1H,m,OH/

Przykład III. Do schłodzonego do temperatury -10°C i ciągle mieszanego roztworu 366 mg /6mM/ etylo-hydroksyloaminy w 12 ml suchej pirydyny wkrapla się 4,5 ml /36mM/ chlorku trimetylosilylu. Po 15 minutach reakcji w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną ponownie schładza się do temperatury -10°C , a następnie dodaje schłodzony również do temperatury -10°C mieszany bezwodnik utworzony z 900 mg /3mM/ karbobenzoksy-DL-fenyloalaniny rozpuszczonej w 6 ml chlorku metylenu i 0,42 ml /3mM/ trietyloaminy oraz 0,4 ml /3mM/ chloromrówczanu izobutyłu. Po kilkunastu godzinach reakcji w temperaturze pokojowej produkt izoluje się w sposób opisany

przykładzie I w postaci krystalicznej substancji w ilości 835 mg /81% wyd./. Po krystalizacji z octanu etylu-eteru naftowego otrzymuje się 746 mg /74% wyd./ N-karbobenzoksy-DL-fenylalanylo-N-etylohydroksyloaminy o tt. 117 — 118°C. Substancja daje intensywną reakcję barwną z FeCl_3 . IR dla $\text{C}=\text{O}$ 1630 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} .

Dla związku o wzorze $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONHCH/CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{/CO-N/OH/-CH}_2\text{CH}_3\text{NMR/CO-Cl}_3$, δ , ppm/1,0/3H,t,CH₃/, 3,0/2H,d,CH₂-CH/, 3,5/2H,q,CH₂-N/, 4,9/2H,s,CH₂-O/, 5,1/1H,m,CH-CO/, 5,8/1H,m,NM/: 7, 1, 7, 2/10H,s,sC₆H₅/, 8,4/1H,m,OH/.

Przykład IV. Do schłodzenia do temperatury -10°C i ciągle mieszanego roztworu 488 mg /2mM/ etylohydroksyloaminy w 18 ml suchej pirydyny wkrapla się 6 ml /48mM/ chlorku trimetylosilylu. Po 15 minutach reakcji w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną ponownie schładza się do temperatury -10°C, następnie dodaje schłodzony również do temperatury -10°C mieszaną bezwodnik utworzony z 1,48 g /4,4 mM/ kwasu 2,3-dibenzyluksybenzoowego rozpuszczonego w 12 ml chlorku metylenu i 0,44 ml /4 mM/ N-metylomorfoliny oraz 0,54 ml /4 mM/ chloromrówczanu izobutyłu. Po kilkunastu godzinach reakcji w temperaturze pokojowej izoluje się 1,3 g /86% wyd./ czystego kwasu n-/2,3-dibenzyluksy/ -benzoilo-N-etylohydroksamowego o tt. 76 - 78°C dającego intensywną reakcję barwną z FeCl_3 . IR dla $\text{C}=\text{O}$ 1600 cm^{-1} .

Dla związku o wzorze 2,3 /C₆H₅-CH₂O /-2-C₆H₃-CO-N /OH/CH₂CH₃. NMR /COCl₃, δ , ppm/1,1/3H,t,CH₃/, 3,5/2H,m,CH₂-N/, 5,05,5,15 /4H,s,sCH₂-O/, 7,1/3H,m,C₆H₃/, 7,3 7,4/10H,s,sC₆H₅/.

Przykład V. Do schłodzonego do temperatury -10°C i ciągle mieszanego roztworu 803 mg /13 mM/ etylohydroksyloaminy w 22 ml suchej pirydyny wkrapla się 10 ml /80 mM/ chlorku trimetylosilylu. Po 15 minutach reakcji w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną ponownie schładza się do temperatury -10°C, następnie dodaje schłodzony również do temperatury -10°C mieszaną bezwodnik utworzony z 575 mg /3,3 mM/ kwasu oktanodionowego /korkowego/ rozpuszczonego w 9 ml chlorku metylenu i 0,66 ml /6mM/ N-metylomorfoliny oraz 0,81 ml /6mM/ chloromrówczanu izobutyłu. Po kilkunastu godzinach reakcji w temperaturze pokojowej izoluje się surowy produkt w sposób opisany w przykładzie I w postaci krystalicznej substancji w ilości 508 mg /65% wyd./ o tt. 92 - 93°C, kwas oktanodionilo-N-etylohydroksamowy daje intensywną reakcję barwną z FeCl_3 . IR dla $\text{C}=\text{O}$ 1610 cm^{-1} , 1640 cm^{-1} .

Dla związku o wzorze CH₃CH₂N/OH/CO/CH₂/6-CON/OH/CH₂CH₃ NMR /COCl₃, δ , ppm/ 1-1,7/14H, m, 2xCH₃/, CH₂/44, 2,3/4H, m, 2xCH₂-CO/, 3,55/4H, q, 2xCH₂-N/, 8,7/2H, m, 2xOH/.

Przykład VI. Do schłodzonego do temperatury -10°C i ciągle mieszanego roztworu 670 mg /8mM/ chlorowodorku metylohydroksyloaminy w 18 ml suchej pirydyny wkrapla się 6 ml /48mM/ chlorku trimetylosilylu. Po 15 minutach reakcji w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną ponownie schładza się do temperatury -10°C, następnie dodaje schłodzony również do temperatury -10°C mieszaną bezwodnik utworzony z 1 g /4,4mM/ kwasu 2-benzyluksybenzoowego rozpuszczonego w 12 ml chlorku metylenu i 0,44 ml /4mM/ N-metylomorfoliny oraz 0,54 ml /4mM/ chloromrówczanu izobutyłu. Po kilkunastu godzinach reakcji w temperaturze pokojowej izoluje się surowy produkt w sposób opisany w przykładzie I w postaci krystalicznej substancji w ilości 550 mg /55% wyd./ o tt. 95-96°C. IR dla $\text{C}=\text{O}$ 1600 cm^{-1} .

Dla związku o wzorze 2-/C₆H₅-CH₂/-C₆H₄CO-N/OH/CH₃ NMR/COCl₃, δ , ppm/ 3,2 /3H, s, N-CH₃/, 5,15/2H,s,O-CH₂/, 6,9-7,6/9H,m,Ar/, 8,05/1H,s,OH/.

Przykład VII. Do schłodzonego do temperatury -10°C i ciągle mieszanego roztworu 961 mg /4mM/ szczawianu izopropylohydroksyloaminy w 18 ml suchej pirydyny wkrapla się 6 ml /48mM/ chlorku trimetylosilylu. Po 15 minutach reakcji w temperaturze pokojowej mieszaninę ponownie schładza się do temperatury -10°C, następnie dodaje schłodzony również do temperatury -10°C mieszaną bezwodnik utworzony z 1 g /4,4mM/ kwasu 2-benzyluksybenzoowego rozpuszczonego w 12 ml chlorku metylenu i 0,44 ml /4mM/ N-metylomorfoliny oraz 0,54 ml /4mM/ chloromrówczanu izobutyłu. Po kilkunastu godzinach reakcji w temperaturze pokojowej izoluje się surowy produkt w sposób opisany w przykładzie I w postaci krystalicznej substancji w ilości 760 mg /66% wyd./ o tt. -110 - 112°C. IR dla $\text{C}=\text{O}$ 1610 cm^{-1} .

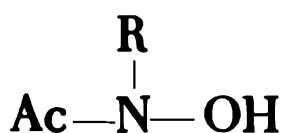
Dla związku o wzorze $2\text{-}/\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{O-}/\text{C}_6\text{H}_4\text{CO-N/OH-}/\text{CH/CH}_3/2$ NMR/ CDCl_3 , δ , ppm/ 1,15/6H, d, $J=3\text{Hz}$. $/\text{CH}_3/2/$, 3,9/1H, m, CH/, 5,1/2H, s, O- $\text{CH}_2/$, 6,8-7,4/9H-m-Ar/, 7,6/1H, s, OH/.

Przykład VII. Do schłodzonego do temperatury -10°C i ciągle mieszanego roztworu 244 mg /4mM/ etylohydroksyloaminy w 9 ml suchej pirydyny wkrapla się 3 ml /24 mM/ chlorku trimetylosilylu. Po 15 minutach reakcji w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną ponownie schładza się do temperatury -10°C , następnie dodaje schłodzony również do temperatury -10°C mieszaną bezwodnik utworzony z 589 mg /2,1 mM/ karbobenzoksy-glicylo-L-alaniny rozpuszczonej w 10 ml chlorku metylenu i 0,22 ml /2 mM/ N-metylomorfoliny oraz 0,27 ml /2mM/ chloromrówczanu izobutyli. Po kilkunastu godzinach reakcji w temperaturze pokojowej izoluje się surowy produkt, który po krystalizacji z octanu etylu /heksan posiada tt. $150 - 151^\circ\text{C}$ 400 mg /60% wyd./. Daje intensywną reakcję barwną z FeCl_3 .

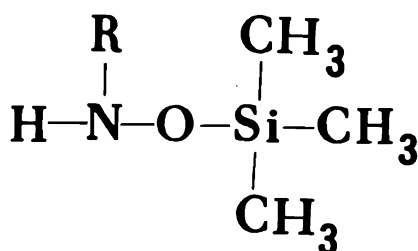
Dla związku o wzorze $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O-CONHCH}_2\text{-CO-NHCH/CH}_3\text{-CO-N/OH-CH}_2\text{CH}_3$ NMR/ COCl_3 , δ , ppm: 1,2/2t, 6H, $J=7\text{Hz}$, $2\text{CH}_3/$, 3,6/q, 2H, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{N/}$, 3,8/d, 2H, $J=6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CO/}$, 4,8/m, 1H, $\text{CHCH}_3/$, 5,03/s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5/$, 5,9/br, s, 1H, NH/, 7,23/s, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5/$, 8,5/m, 1H, OH/.

Zastrzeżenie patentowe

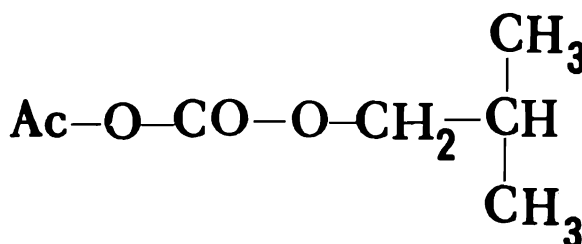
Sposób otrzymywania nowych kwasów hydroksamowych o wzorze ogólnym 1, w którym Ac oznacza acyl N-chronionego aminokwasu albo acyl karbobenzoksy-glicylo-L-alaniny, acyl kwasu oktaadionowego, acyl 2-benzylkso albo 2,3-dibenzylksobenzoesowego kwasu, zaś R jest resztą alifatyczną o długości łańcucha $\text{C1}\div\text{C3}$, fenyloetylową lub cykloheksylową, **znamienny tym**, że grupę hydroksylową N-podstawionych podstawników R pochodnych hydroksyloamin wstępnie silyluje się z użyciem chlorku trimetylosilylu z utworzeniem N-podstawionych -O-trimetylosilylohydroksyloamin o wzorze 2, w którym R ma podane wyżej znaczenia, po czym grupę aminową tego związku poddaje się reakcji acylowania mieszanym bezwodnikiem o wzorze 3, w którym Ac ma podane wyżej znaczenie, reakcję prowadzi się w obecności III-rzędowej aminy korzystnie trietyloaminy, lub N-metylomorfoliny, w mieszaninie rozpuszczalników korzystnie pirydyna-chlorek metylenu /2:1/, w temperaturze pokojowej, a uzyskany produkt po odparowaniu pirydyny i chlorku metylenu rozpuszcza się w octanie etylu, po czym odmywa substraty z użyciem wodnych roztworów i wyodrębnia się produkt znanymi sposobami.



wzór 1



wzór 2



wzór 3