

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) 189 227

B

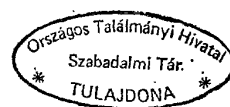
A bejelentés napja: (22) 83. 02. 08.

(21) (416/83)

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄C 07 C 131/02;
C 07 D 295/04

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 12. 28.

Megjelent: (45) 1987. 12. 23.



Feltaláló(k): (72)

dr. GRASSER Katalin, orvos-farmakológus, 11%, dr. LAY Lászlóné, okl. vegyész, 15%,
SZIRTNÉ KISZELLY Enikő, biológus, 8%, dr. PETŐCZ Lujza, orvos, 11%, Budapest,
dr. MEZEI Tibor, vegyészmérnök, 25%, dr. BUDAI Zoltán, vegyészmérnök, 30%, Budapest

Szabadalmaz: (73)

EGIS Gyógyszergyár, Budapest

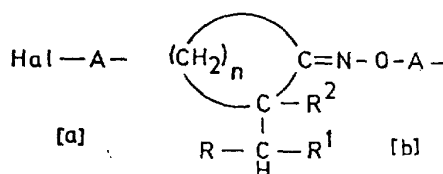
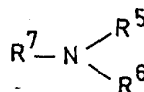
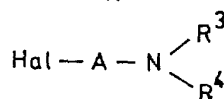
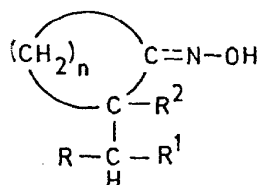
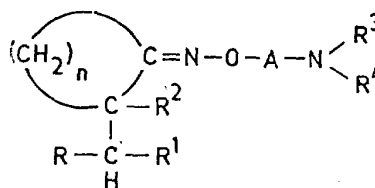
(54)

ELJÁRÁS BÁZIKUS OXIM-ÉTEREK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű bázikus oxim-éterek (mely képletben R jelentése adott esetben egy-három halogénatommal és/vagy alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport; R¹ és R² jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt vegyértékvonalat képeznek; A jelentése alkilcsoport; R³ és R⁴ jelentése külön-külön hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport vagy R³ és R⁴ a szomszédos, nitrogénatommal együtt 5-7 tagú, adott esetben további oxigén- vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó és adott esetben alkil-, fenil- vagy fenil-alkil-csoporttal helyettesített heterociklikus gyűrűt képeznek és n jelentése 3,4,5,6 vagy 7) előállítására valamely (II) általános képletű oxim és (III) általános képletű halogénvegyület (mely képletben Hal jelentése halogénatom) reakciója útján, oly módon, hogy a reakciót víz és vízzel elegyedő szerves oldószer elegyében alkálifém-hidroxid jelenlétében végezzük el.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes antidepresszáns, antiparkinson és helyi érzéstelenítő hatású ismert anyagok. A találmányunk szerinti eljárással üzemi körülmények között is kedvezően megvalósítható és igen jó kitermeléssel nagytisztaságú végterméket biztosít.



Találmányunk bázikus oxim-éterek új és javított előállítási eljárására vonatkozik.

Találmányunk tárgya közelebbről eljárás (I) általános képletű bázikus oxim-éterek (mely képletben R jelentése adott esetben egy-három halogénatommal és/vagy 1-4 szénatomszámú alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport; R¹ és R² jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt vegyértékvonalat képeznek; A jelentése 1-4 szénatomszámú alkilcsoport; R³ és R⁴ jelentése külön-külön hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport vagy R³ és R⁴ a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-7 tagú, adott esetben egy további oxigén- vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó és adott esetben 1-4 szénatomszámú alkil-, fenil- vagy fenil-(1-4 szénatomszámú alkil)-csoporttal helyettesített heterociklikus gyűrűt képeznek és n jelentése 3,4,5,6 vagy 7) és savaddíciós sóik előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek antidepresszáns, antiparkinson és helyi érzéstelenítő hatásuk révén a gyógyászatban felhasználható ismert vegyületek (169 298 sz. magyar szabadalmi leírás). Az idézett szabadalmi leírás szerint az (I) általános képletű vegyületek – többek között – a (II) és (III) általános képletű vegyületek (mely képletekben Hal jelentése halogénatom és R, R¹, R², R³, R⁴ és n jelentése a fent megadott) inert oldószerben bázikus kondenzálószer jelenlétében végrehajtott reakciójával állíthatók elő. A szabadalmi leírás példái-ban inert oldószerként kizárólag szerves oldószereket (toluolt, etanolt, benzolt vagy xilolt) alkalmaznak, míg bázikus kondenzálószerként nátrium-hidrid, nátrium-amid és fémnátrium kerül felhasználásra. A leíró rész szerint – kísérleti alátámasztás nélkül – alkálifém-hidroxidok is felhasználhatók bázikus kondenzálószerként; ez esetben az oldószer szerepét víz tölti be.

A fent említett szabadalmi leírásban ismertetett eljárás – különösen ipari körülmények között nagyobb méretekben történő megvalósítás esetén – az alábbi hátrányokat mutatja:

A (III) általános képletű halogén-alkil-aminok csak bázis formájában alkalmazhatók és a (III) általános képletű bázisok dimerizációra, illetve polimerizációra rendkívül hajlamos instabil anyagok; a reakció során a készülékek fajlagos kihasználási foka kedvezőtlen;

a reakcióidő hosszú (12-16 óra);

a reakcióközegként felhasznált szerves oldószerek tűz- és robbanásveszélyesek;

a reakcióhőmérséklet viszonylag magas (130 °C);

a végtermék izolálása bonyolult módszerekkel történik (nátrium-hidrid, illetve nátrium-amid megbontása, savas és lúgos extrakciók, illetve átcsapások stb.);

a tisztítás bonyolult és speciális berendezést igénylő finomvákuum-desztillációs eljárással történik;

a reakcióban képződő hidrogéngáz robbanásveszélyes, illetve a fejlődő ammónia a környezetet szennyezi;

egyres esetekben a reakció során izomerizáció lép fel.

Az utóbbi hátrányt mutatja, hogy – többek kö-

zött – a 2-(E)-p-klór-fenil-metilén-1-[(E)-3'-diizopropil-amino-propoxi-imino]]-ciklohexánnak a 169 298 sz. magyar szabadalmi leírásban foglaltak szerint történő előállítása során a várt termék mellett jelentős mennyiségű ismeretlen szerkezetű anyag is keletkezik, amelynek fizikai-kémiai paraméterei lényegesen különböznek az előállítani kívánt vegyület hasonló adataitól. A két vegyület ultraibolya szinképét vizsgálva azt találtuk, hogy a kívánt vegyület $\lambda_{\max}$ értéke: 280 nm, ($\epsilon = 17456,15$) az ismeretlen anyag $\lambda_{\max}$ értéke: 243 nm, ($\epsilon = 1245$).

E nagyfokú különbség azt bizonyítja, hogy az átalakulás során nem-kívánt mellékreakció (izomerizáció) játszódott le. A 169 298 sz. magyar szabadalmi leírás gyógyászatilag hatásos új vegyületek előállítására vonatkozik és szabadalmas célja az új vegyületek kémiai azonosítására és farmakológiai hatásának vizsgálatára megfelelő mennyiségű anyag előállítása volt. A jelen találmány célja a 169 298 sz. magyar szabadalmi leírásban ismertetett módszerből a fenti hátrányokat kiküszöbölő módon üzemi méretekben is gazdaságosan megvalósítható, a környezetvédelem, energiatakarékosság és gazdaságosság követelményeit kielégítő eljárás kifejlesztése.

Találmányunk tárgya eljárás (I) általános képletű bázikus oxim-éterek (mely képletben R jelentése adott esetben egy-három halogénatommal és/vagy 1-4 szénatomszámú alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport; R¹ és R² jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt vegyértékvonalat képeznek; A jelentése 1-4 szénatomszámú alkilcsoport; R³ és R⁴ jelentése külön-külön hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport vagy R³ és R⁴ a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-7 tagú, adott esetben egy további oxigén- vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó és adott esetben 1-4 szénatomszámú alkil-, fenil- vagy fenil-(1-4 szénatomszámú alkil)-csoporttal helyettesített heterociklikus gyűrűt képeznek és n jelentése 3,4,5,6 vagy 7) és savaddíciós sóik előállítására valamely (II) általános képletű oxim (mely képletben R, R¹, R² és n jelentése a fent megadott) és (III) általános képletű halogén-vegyület (mely képletben Hal jelentése halogénatom és A, R³ és R⁴ jelentése a fent megadott) reakciója útján, oly módon, hogy a (II) általános képletű oxim (mely képletben R, R¹, R² és n jelentése a fent megadott) és a (III) általános képletű halogén-vegyület (mely képletben Hal, A, R³ és R⁴ jelentése a fent megadott) vagy savaddíciós sója reakcióját víz és vízzel elegyedő szerves oldószer elegyében, valamely alkálifém-hidroxid jelenlétében végezzük el, majd kívánt esetben az ily módon kapott (I) általános képletű vegyületet ismert módon savaddíciós sóvá alakítjuk.

Kísérleteink során azt találtuk, hogy amennyiben a (II) általános képletű vegyület és a (III) általános képletű vegyület vagy sója reakcióját alkálifém-hidroxid jelenlétében vizes közegben végezzük el, csupán közepes kitermeléssel kapjuk a kívánt (I) általános képletű vegyületet. Találmányunk alapja az a felismerés, hogy amennyiben a (II) általános képletű oxim és a (III) általános képletű halogén-alkil-amin vagy savaddíciós sója reakcióját víz és

vízzel elegyedő szerves oldószer elegyében, valamely alkálifém-hidroxid jelenlétében végezzük el, az ismert eljárás korábbiakban tárgyalt hátrányai nem lépnek fel és kitűnő kitermeléssel nagytisztaságú (I) általános képletű vegyületet kapunk. Ennek oka, hogy a (III) általános képletű kiindulási anyag és/vagy az (I) általános képletű végtermék feltehetően fázistranszfer-katalizátorként működik. Ezek a (IV) általános képlettel jellemezhetők (mely képletben R^5 és R^6 jelentése 1–4 szénatomszámú alkil-csoport vagy a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak 5–7 tagú, adott esetben egy további oxigén- vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó és adott esetben 1–4 szénatomszámú alkil-, fenil- vagy fenil-(1–4 szénatomszámú alkil)-csoporttal helyettesített heterociklikus gyűrűt képeznek és R^7 jelentése valamely (a) vagy (b) általános képletű gyök, ahol is Hal, A, n, R, R^1 és R^2 jelentése a fent megadott). Találmányunkat nem kívánjuk a fenti elméleti magyarázat által korlátozni.

A leírásban használt „kis szénatomszámú alkoxi-csoport” kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú 1–4 szénatomos alkoxi-csoportok értendők (pl. metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-csoport stb.). A „halogénatom” kifejezés a fluor-, bróm-, klór- és jódatomot öleli fel. A „kis szénatomszámú alkilén-csoport” kifejezés 2–4 szénatomos egyenes- vagy elágazóláncú alkilén-csoportokra vonatkozik (pl. etilén-, trimetilén- vagy 1-metil-etilén-csoport stb.). A „kis szénatomszámú alkilcsoport” kifejezés 1–4 szénatomos egyenes- vagy elágazóláncú alkilcsoportokra vonatkozik (pl. metil-, etil-, n-propil-, izopropil-csoport stb.).

Az R^3 , R^4 és a szomszédos nitrogénatom által képezett 5–7 tagú, adott esetben egy további oxigén- vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó és adott esetben helyettesített heterociklikus csoport pl. morfolino-, pirrolidino-, piperidino-, piperazino-, N-metil-piperazino-, N-fenil-piperazino- vagy N-benzil-piperazino-csoport stb. lehet.

n jelentése előnyösen 4 vagy 5.

Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói gyógyászatiilag alkalmas szervesen vagy szerves savakkal képezett addíciós sók lehetnek (pl. hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, maleinátok, fumarátok, acetátok, laktátok stb.).

A találmányunk szerinti eljárásnál vízzel elegyedő szerves oldószerként valamely vízzel elegyedő alkoholt, étert, ketont, acetonitrilt, dimetil-formamidot, dimetil-szulfoxidot, piridint, hexametil-foszforotriamidot vagy szulfolánt alkalmazhatunk. Különösen előnyösen járhatunk el oly módon, hogy a vízzel elegyedő oldószerként dimetil-szulfoxidot, acetonitrilt, tetrahidrofuránt vagy dimetil-formamidot használunk.

Alkálifém-hidroxidként lítium-hidroxidot, nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot, előnyösen nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot vagy utóbbi két vegyület elegyét alkalmazhatjuk.

Eljárásunk előnyös foganatosítási módja szerint a (III) általános képletű vegyületet savaddíciós sója, előnyösen szervesen savval képezett addíciós sója, különösen előnyösen sósavas sója alakjában alkalmazzuk.

A reakciót 40–80 °C-os hőmérsékleten, előnyösen 50–60 °C-on végezhetjük el.

A reakció a fenti körülmények között rövid idő alatt – 0,5–3 óra – lejártszódik, az előnyös reakcióidő 1–2 óra.

A (IV) általános képletű fázistranszfer-katalizátor szerepét valamely (III) általános képletű kiindulási anyag (R^7 jelentése valamely (a) általános képletű csoport vagy valamely (I) általános képletű végtermék (R^7 jelentése valamely (b) általános képletű csoport) tölti be.

A reakcióelegy feldolgozása önmagukban ismert egyszerű módszerekkel történik. Eljárhatunk oly módon, hogy a végterméket vízzel nem elegyedő és lúggal nem reagáló szerves oldószerrel (pl. aromás szénhidrogénekkel, mint pl. benzollal, toluollal vagy xilollal) extraháljuk, majd az extraktumot semlegesre mossuk és bepároljuk.

A kapott (I) általános képletű vegyületeket ismert módon a megfelelő savval inert oldószeres közegben történő reagáltatással alakíthatjuk savaddíciós sókká.

A találmányunk tárgyát képező eljárás különösen előnyös foganatosítási módja szerint 2-[(E)-p-klór-fenil-metilén]-1-[(E)-(3'-diizopropil-amino-propoxi-imino)]-ciklohexánt állítunk elő, oly módon, hogy 2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-ciklohexán-1-on-(E)-oximot 1-diizopropil-amino-3-klór-propán-hidrokloriddal reagáltatunk. Ezt az eljárást előnyösen víz és dimetil-szulfoxid elegyében, nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid elegyében végezzük el.

A találmányunk szerinti eljárás előnye, hogy üzemi körülmények között is kedvezően megvalósítható (rövid reakcióidő, viszonylag alacsony hőmérséklet, egyszerű izolálás, bonyolult és speciális finomvákuum-desztillációs tisztítás kiküszöbölése, robbanásveszélyes és környezetvédelmi szempontból kedvezőtlen reakciók elmaradása, tűz- és robbanásveszélyes szerves oldószeres közeg helyett biztonságos vizes közeg alkalmazása) és a mellékreakciók háttérbeszorításával igen jó kitermeléssel nagytisztaságú anyagot biztosít.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk:

1. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-(E)-(4'-fenil-piperazinil-propoxi-imino)-ciklohexán előállítás

Keverővel felszerelt készülékbe bemérünk 50 cm³ vizet, 40 g nátrium-hidroxidot és 10 g kálium-hidroxidot. Teljes oldódás után 20,1 g (0,1 mól)

2-(E)-fenil-metilén-ciklohexán-1-on-(E)-oxim 30 cm³ dimetil-szulfoxiddal készült oldatát, majd több részletben 32,73 g (0,105 mól) N-fenil-N'-(3-klór-propil)-piperazin diklórhidrátot adunk hozzá. Eközben a reakcióelegy hőmérsékletét 50–55 °C-on tartjuk 1–2 órán át. Ezt követően néhány órán át szoba-hőmérsékleten utóreagáltatjuk, majd 150 g jeges vízbe öntjük, benzollal extraháljuk. A benzolos oldatot neutrálisra történő mosás után bepároljuk.

Kitermelés: 33,09 g (82%)

A klórhidrát olvadáspontja: 189,5–193,5 °C

Analízis a $C_{26}H_{34}ClN_3O$ (440,04) képlet alapján:
számított: C: 70,97% H: 7,79% Cl: 8,06% N: 9,55%
talált: C: 70,97% H: 7,98% Cl: 7,94% N: 9,46%

2. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-(E)-(4'-metil-piperazinil-propoxi-imino)-cikloheptán előállítása

Keverős készülékbe bemérünk 30 cm³ vizet, 20 g nátrium-hidroxidot és 10 g kálium-hidroxidot. Teljes oldódás után beadagolunk 21,5 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-cikloheptán-1-on-(E)-oxim 20 cm³ dimetil-szulfoxiddal készült oldatát. Ezt követően fél órán át 60 °C-on tartjuk a rendszert, majd 18,55 g (0,105 mól) N-metil-N'-(3-klór-propil)-piperazint adagolunk hozzá és ezt követően 2 órán át 60 °C-on kevertetjük. Szobahőmérsékleten 150 g jegesvizet és 100 cm³ benzol elegyéhez öntjük, majd a benzolos oldatot leválasztjuk, vízzel semlegesre mossuk és vákuumban oldószermentesítjük.

Kitermelés: 33,38 g (90,3%)

2-(E)-buténdioát (1/2): op.: 204–208 °C

Analízis a $C_{31}H_{43}N_3O_9$ (601,71) képlet alapján:

számított: C: 61,88% H: 6,18% N: 7,20%

talált: C: 62,03% H: 7,20% N: 7,12%

U.V.: $\lambda_{\max}$ = 272 nm (ϵ = 1370)

3. példa

2-(E)-(m-klór-fenil-metilén)-1-(E)-4'-benzil-piperazinil-propoxi-imino)-cikloheptán előállítása

Keverős készülékbe bemérünk 50 cm³ vizet és 50 g kálium-hidroxidot. Teljes oldódás után 24,97 g (0,1 mól) 2-[(E)-(m-klór-fenil-metilén)]-cikloheptán-1-on-(E)-oxim 25 cm³ acetonitrillel készült oldatát. 1 órás 60 °C-on történő utóreagáltatást követően 35,72 g (0,11 mól) N-benzil-N'-(3'-klór-propil)-piperazin-diklórhidrátot adagolunk hozzá apró részletekben. A teljes mennyiség beadagolása után 60 °C-on 2 órán át reagáltatjuk. 100 g tört jégre öntjük és diklór-etánnal extraháljuk, majd a szerves fázist oldószermentesítjük.

Kitermelés: 36 g (79,8%)

2-(E)-buténdioát (1/2): op.: 196–199 °C

Analízis a $C_{35}H_{42}ClN_3O_9$ (684,20) képlet alapján:

számított: C: 61,44% H: 6,18% Cl: 5,18% N: 6,14%

talált: C: 61,58% H: 6,34% Cl: 5,21% N: 6,24%

u.v.: $\lambda_{\max}$ = 274 nm (ϵ = 13 700)

4. példa

2-(E)-Fenil-metilén-1-(E)-(4'-benzil-piperazinil-etoxi-imino)-cikloheptán előállítása

Keverős készülékbe bemérünk 50 cm³ vizet és 50 g nátrium-hidroxidot. Teljes oldódás után beadagoljuk 21,53 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-cikloheptán-1-on-(E)-oxim 25 cm³ tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd 34,19 g (0,11 mól) N-benzil-N'-(2-klór-etil)-piperazin-diklórhidrátot adago-

lunk hozzá és 2 órán át 50 °C-on kevertetjük. Ezt követően 200 g tört jégre öntjük a reakcióelegyet és 100 majd 2 × 50 cm³ benzollal extraháljuk, a benzolos oldatot oldószermentesítjük.

5 Kitermelés: 40,4 g (97%)

A diklórhidrát olvadáspontja: 206–208 °C

Analízis a $C_{27}H_{36}ClN_3O$ (489,62) képlet alapján:

számított: C: 66,23% H: 7,43% Cl: 14,56% N: 8,58%

10 talált: C: 65,95% H: 7,49% Cl: 14,27% N: 8,42%

talált: C: 65,95% H: 7,49% Cl: 14,27% N: 8,42%

talált: C: 65,95% H: 7,49% Cl: 14,27% N: 8,42%

u.v.: $\lambda_{\max}$ = 262 nm (ϵ = 17 012)

5. példa

2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-1-(E)-(4'-metil-piperazinil-propoxi-imino)-ciklohexán előállítása

15 Keverővel felszerelt készülékbe bemérünk

20 50 cm³ vizet, 40 g kálium-hidroxidot és 10 g nátrium-hidroxidot. A teljes oldódás után 23,57 g (0,1 mól) 2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-ciklohexán-1-on-(E)-oxim 20 cm³ dimetil-formamiddal készült oldatát adagoljuk hozzá, majd 18,55 g (0,105 mól) N-metil-N'-(3-klór-propil)-piperazint adagolunk hozzá és 2 órán át 70 °C-on reagáltatjuk. Ezt követően 150 g tört jégre öntjük és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos extraktot izzított magnézium-szulfáton szárítjuk és oldószermentesítjük.

25 Kitermelés: 36,5 g (92,7%)

2-(E)-buténdioát (1/2): op.: 196–199 °C

Analízis a $C_{29}H_{38}ClN_3O_9$ (608,1) képlet alapján:

számított: C: 57,28% H: 6,29% Cl: 5,83% N: 6,91%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

talált: C: 57,35% H: 6,21% Cl: 5,97% N: 6,81%

Analízis a $C_{35}H_{41}Cl_2N_3O_9$ (718,65) képlet alapján:
számított: C: 58,5% H: 5,75% Cl: 9,86% N: 5,84%
talált: C: 58,7% H: 5,75% Cl: 9,72% N: 5,83%
u.v.: $\lambda_{\max} = 273 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15\,409$)

8. példa

2-[(E)-(m-klór-fenil-metilén)]-1-[(E)-4'-benzil-piperazinil-etoxi-imino]-ciklohexán előállítása

23,57 g (0,1 mól) 2-[(E)-(m-klór-fenil-metilén)]-ciklohexán-1-on-(E)-oximból és 34,2 g (0,11 mól) N-benzil-N'-(2-klór-etil)-piperazin-diklórhidrátból kiindulva, egyébként a 3. példa szerint eljárva 40,62 g (92,7%) cím szerinti vegyületet kapunk.

2-(E)-buténdioát (1/2): op.: 196,5–199,5 °C
Analízis a $C_{34}H_{40}ClN_3O_4$ (670,18) képlet alapján:
számított: C: 60,94% H: 6,02% Cl: 5,3% N: 6,27%
talált: C: 60,1% H: 6,01% Cl: 5,37% N: 6,12%
u.v.: $\lambda_{\max} = 274 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15\,246$)

9. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-2'-dimetil-amino-2'-metil-etoxi-imino]-cikloheptán előállítása

21,53 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-cikloheptán-1-on-(E)-oximból és 16,6 g (0,105 mól) 2-dimetil-amino-2-metil-1-klór-etánból kiindulva, egyébként a 2. példa szerint eljárva 28,46 g (94,7%) cím szerinti vegyületet kapunk.

2-(E)-buténdioát (1/1): op.: 120–123 °C
Analízis a $C_{23}H_{32}N_2O_5$ (416,51) képlet alapján:
számított: C: 66,32% H: 7,75% N: 6,73%
talált: C: 66,48% H: 7,95% N: 6,70%
u.v.: $\lambda_{\max} = 262 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17\,595$)

10. példa

2-(E)-Fenil-metilén-1-[(E)-(2'-dimetil-amino-2'-metil-etoxi-imino)]-ciklohexán előállítása

20,13 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-ciklohexán-1-on-(E)-oximból és 16,6 g (0,105 mól) 2-dimetil-amino-2-metil-1-klór-etánból kiindulva, egyébként a 2. példa szerint eljárva 26,9 g (93,9%) cím szerinti vegyületet kapunk.

2-(E)-buténdioát (1/1): op.: 113–117 °C
Analízis a $C_{22}H_{30}N_2O_5$ (402,48) képlet alapján:
számított: C: 65,64% H: 7,51% N: 6,96%
talált: C: 65,98% H: 7,60% N: 7,00%
u.v.: $\lambda_{\max} = 273 \text{ nm}$ ($\epsilon = 13\,475$)

11. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-(2'-diizopropil-amino-etoxi-imino)]-ciklooktán előállítása

22,93 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-ciklooktán-1-on-(E)-oximból és 22,02 g (0,11 mól) 1-diizopropil-amino-2-klór-etánból kiindulva, egyébként a 4. példa szerint eljárva 31,62 g (88,7%) cím szerinti vegyületet kapunk.

A hidroklorid 158–161 °C-on olvad.

Analízis a $C_{23}H_{37}ClN_2O$ (393,0) képlet alapján:

számított: C: 70,29% H: 9,47% Cl: 9,02% N: 7,13%
talált: C: 70,44% H: 9,5% Cl: 8,98% N: 7,23%
u.v.: $\lambda_{\max} = 276 \text{ nm}$ ($\epsilon = 14\,170$)

5

12. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-(3'-dimetil-amino-propoxi-imino)]-ciklooktán előállítása

22,93 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-ciklooktán-1-on-(E)-oximból és 17,39 g (0,1 mól) 1-dimetil-amino-3-klór-propán-hidrokloridból kiindulva, egyébként az 1. példa szerint eljárva 27,35 g (91%) cím szerinti vegyületet kapunk.

2-(E)-buténdioát (1/1): op.: 136–138,5 °C
Analízis a $C_{23}H_{32}N_2O_5$ (416,52) képlet alapján:
számított: C: 66,32% H: 7,75% N: 6,73%
talált: C: 66,74% H: 7,96% N: 6,61%
u.v.: $\lambda_{\max} = 276 \text{ nm}$ ($\epsilon = 14\,395$)

20

13. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-(2'-dimetil-amino-etoxi-imino)]-cikloheptán előállítása

21,53 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-cikloheptán-1-on-(E)-oximból és 18,07 g (0,105 mól) 1-diethyl-amino-2-klór-etán-hidrokloridból kiindulva, a 3. példa szerint eljárva 28,99 g (92,2%) cím szerinti vegyületet kapunk.

2-(E)-buténdioát (1/1) op.: 86–88 °C
Analízis a $C_{24}H_{34}N_2O_5$ (430,53) képlet alapján:
számított: C: 66,95% H: 7,96% N: 6,51%
talált: C: 67,12% H: 8,06% N: 6,46%
u.v.: $\lambda_{\max} = 264 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16\,395$)

30

35

14. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-(2'-diizopropil-amino-etoxi-imino)]-ciklohexán előállítása

20,13 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-ciklohexán-1-on-(E)-oximból és 22,02 g (0,11 mól) 1-diizopropil-amino-2-klór-etán hidrokloridból kiindulva, egyébként az 1. példa szerint eljárva 30,99 g (94,3%) cím szerinti vegyületet kapunk.

A 2-(E)-buténdioát (1/1) 103–105 °C-on olvad.
Analízis: a $C_{23}H_{36}N_2O_5$ (444,58) képlet alapján:
számított: C: 67,54% H: 8,16% N: 6,30%
talált: C: 67,54% H: 8,34% N: 6,34%
u.v.: $\lambda_{\max} = 275 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17\,304$)

40

45

50

15. példa

2-benzil-1-[(E)-(2'-dimetil-amino-etoxi-imino)]-cikloheptán előállítása

21,63 g (0,1 mól) 2-benzil-cikloheptán-1-on-(E)-oximból és 16,84 g (0,11 mól) 2-dimetil-amino-1-klór-etán-hidrokloridból kiindulva, egyébként az 1. példa szerint eljárva 26,17 g (90,7%) cím szerinti vegyületet kapunk.

A 2-(E)-buténdioát (1/1) op.: 121–124 °C-on olvad.
Analízis a $C_{22}H_{32}N_2O_5$ (404,51) képlet alapján:
számított: C: 65,32% H: 7,97% N: 6,93%
talált: C: 65,77% H: 8,04% N: 7,11%

55

60

65

16. példa

2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-1-[(E)-(2'-dimetil-amino-etoxi-imino)]-ciklohexán előállítása

23,57 g (0,1 mól) 2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-ciklohexán-1-on-(E)-oximból és 12,24 g (0,105 mól) 1-dimetil-amino-2-klór-etánból kiindulva, egyébként a 2. példa szerint eljárva 28,97 g (94,4%) cím szerinti vegyületet kapunk.
A 2-(E)-buténdioát (1/1) 168,5–170,5 °C-on olvad.
Analízis a $C_{21}H_{27}ClN_2O_5$ (422,92) képlet alapján számított: C: 59,64% H: 6,44% Cl: 8,38% N: 6,62%;
talált: C: 59,97% H: 6,74% Cl: 8,28% N: 6,46%.
u.v.: $\lambda_{\max}$ = 275 nm (ϵ = 19 292)

17. példa

2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-1-[(E)-(3'-diizopropil-amino-propoxi-imino)]-ciklohexán előállítása

23,57 g (0,1 mól) 2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-ciklohexán-on-(E)-oximból és 23,55 g (0,11 mól) 1-diizopropil-amino-3-klór-propán hidrokloridból kiindulva, egyébként az 1. példa szerint eljárva 35,63 g (94,5%) cím szerinti vegyületet kapunk.
A 2-(E)-buténdioát (1/1) 87–89,5 °C-on olvad.
Analízis a $C_{26}H_{33}ClN_2O_5$ (493,06) képlet alapján: számított: C: 63,34% H: 7,56% Cl: 7,19% N: 5,68%;
talált: C: 63,30% H: 7,54% Cl: 7,13% N: 5,60%.
u.v.: $\lambda_{\max}$ = 280 nm (ϵ = 17 456,15)

18. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-(3'-diizopropil-amino-propoxi-imino)]-ciklohexán előállítása

20,13 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-ciklohexán-1-on-(E)-oximból és 23,55 g (0,11 mól) 1-diizopropil-amino-3-klór-propán hidrokloridból indulunk ki és az 1. példa szerint járunk el.
31,99 g (93,4%) cím szerinti vegyületet kapunk.
A 2-(E)-buténdioát (1/1) 128,5–131,5 °C-on olvad.
Analízis a $C_{26}H_{33}N_2O_5$ (458,61) alapján: számított: C: 68,09% H: 8,35% N: 6,10%;
talált: C: 68,28% H: 8,35% N: 6,28%.
u.v.: $\lambda_{\max}$ = 275 nm (ϵ =

19. példa

2-(Z)-fenil-metilén-1-[(E)-(2'-diizopropil-amino-etoxi-imino)]-cikloheptán előállítása

21,53 g (0,1 mól) 2-(Z)-fenil-metilén-cikloheptán-1-on-(E)-oximból és 22,02 g (0,11 mól) 1-dimetil-amino-2-klór-etán-hidrokloridból indulunk ki, egyébként az 1. példa szerint járunk el.
Kitermelés: 32,58 g (95,1%)
A 2-(E)-buténdioát (1/1) 117–120 °C-on olvad.
Analízis a $C_{26}H_{33}N_2O_5$ (458,6) képlet alapján: számított: C: 68,09% H: 8,35% N: 6,11%;
talált: C: 68,33% H: 8,46% N: 6,13%.
u.v.: $\lambda_{\max}$ = 258 nm (ϵ = 11 182)

20. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-2'-diethyl-amino-etoxi-imino]-ciklopentán előállítása

18,7 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-ciklopentán-1-on-(E)-oximból és 14,9 g (0,1 mól) 1-dietil-amino-2-klór-etánból kiindulva, egyébként a 2. példa szerint eljárva 29,48 g (82,5%) cím szerinti vegyületet kapunk.
A 2-(E)-buténdioát (1/1) 123–124 °C-on olvad.
Analízis a $C_{22}H_{30}N_2O_5$ (402,50) képlet alapján: számított: C: 65,65% H: 7,51% N: 6,96%;
talált: C: 65,50% H: 7,42% N: 6,95%.
u.v.: $\lambda_{\max}$ = 304 nm (ϵ = 25 800)

21. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-2'-diethyl-amino-etoxi-imino]-ciklohexán előállítása

20,13 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-1-on-(E)-oximból és 18,93 g (0,11 mól) 1-dietil-amino-2-klór-etán-hidrokloridból indulunk ki és az 1. példa szerint járunk el.
Kitermelés: 32,28 g (77,5%)
A 2-(E)-buténdioát (1/1) 111–112 °C-on olvad.
Analízis a $C_{23}H_{32}N_2O_5$ (416,53) képlet alapján: számított: C: 66,33% H: 7,74% N: 6,72%;
talált: C: 65,92% H: 7,60% N: 6,70%.
u.v.: $\lambda_{\max}$ = 275 nm (ϵ = 15 300)

22. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-2'-dimetil-amino-etoxi-imino]-ciklopentán előállítása

18,7 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-ciklopentán-1-on-(E)-oximból és 16,07 g (0,105 mól) 1-dimetil-amino-2-klór-etán-hidrokloridból indulunk ki és egyébként az 1. példa szerint járunk el.
Kitermelés: 26,96 g (77,0%)
A 2-(E)-buténdioát (1/1) 126–128 °C-on olvad.
Analízis a $C_{20}H_{26}N_2O_5$ (374,44) képlet alapján: számított: C: 64,18% H: 7,00% N: 7,47%;
talált: C: 64,00% H: 6,87% N: 7,44%.
u.v.: $\lambda_{\max}$ = 303 nm (ϵ = 23 587)

23. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-2'-dimetil-amino-etoxi-imino]-ciklohexán előállítása

20,13 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-ciklohexán-1-on-(E)-oximból és 11,8 g (0,11 mól) 1-dimetil-amino-2-klór-etánból indulunk ki és egyébként az 1. példa szerint járunk el.
Kitermelés: 30,02 g (77,3%)
A 2-(E)-buténdioát (1/1) 141–143 °C-on olvad.
Analízis a $C_{21}H_{28}N_2O_5$ (388,47) képlet alapján: számított: C: 64,92% H: 7,27% N: 7,21%;
talált: C: 64,71% H: 7,11% N: 7,20%.
u.v.: $\lambda_{\max}$ = 275 nm (ϵ = 15 927)

24. példa

2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-1-[(E)-3'-dimetil-amino-propoxi-imino]-cikloheptán előállítása

24,93 g (0,1 mól) 2-(E)-p-klór-fenil-metilén)-cikloheptán)-1-on-(E)-oximból és 13,3 g (0,11 mól) 1-dimetil-amino-3-klór-propánból kiindulva, egyebekben a 2. példa szerint eljárva 33,15 g (73,5%) cím szerinti vegyületet kapunk.

A 2-(E)-buténdioát (1/1) 160–161 °C-on olvad.
Analízis a $C_{23}H_{31}ClN_2O_5$ (450,97) képlet alapján:
számított: C: 61,22% H: 6,94% N: 6,22%;
talált: C: 61,12% H: 6,73% N: 6,20%.
u.v.: $\lambda_{max} = 268 \text{ nm}$ ($\epsilon = 19\,759$)

25. példa

2-[(E)-(m-metoxi-fenil-metilén)]-1-[(E)-(4'-benzil-piperazinil-propoxi-imino)]-ciklohexán előállítása

26,73 g (0,1 mól) 2-[(E)-(m-metoxi-fenil-metilén)]-1-on-(E)-oximból és 35,72 g (0,11 mól) N-benzil-N'-(3'-klór-propil)-piperazin-dihidrokloridból kiindulva, egyebekben az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 37,2 g (83,2%)
2-(E)-buténdioát (1/2) Op.: 190–193 °C
Analízis a $C_{36}H_{45}N_3O_{10}$ (679,78) képlet alapján:
számított: C: 63,61% H: 6,67% N: 6,18%;
talált: C: 63,79% H: 6,89% N: 6,12%.
u.v.: $\lambda_{max} = 272 \text{ nm}$ ($\epsilon = 14\,820$)

26. példa

2-[(E)-fenil-metilén]-1-(3'-morfolino-propoxi-imino)-ciklohexán előállítása

20,13 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-1-on-(E)-oximból és 19,39 g (0,1 mól) 1-klór-3-morfolino-propán hidrokloridból kiindulva, egyebekben az 1. példa szerint eljárva 25,95 g (79%) a cím szerinti vegyületet kapjuk.

2-(E)-buténdioát (1/1) Op.: 143–145 °C
Analízis a $C_{24}H_{32}N_2O_6$ (444,52) képlet alapján:
számított: C: 64,84% H: 7,26% N: 6,3%;
talált: C: 64,70% H: 7,32% N: 6,52%.
u.v.: $\lambda_{max} = 276 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15\,400$)

27. példa

2[(E)-(3',4',5'-trimetoxi-fenil-metilén)]-1-(E)-(4'-metil-piperazinil-propoxi-imino)]-ciklohexán előállítása

29,13 g (0,1 mól) 2-[(E)-(3',4',5'-trimetoxi-fenil-metilén)]-1-on-(E)-oximból és 23,57 g (0,105 mól) N-metil-N'-(3-klór-propil)-piperazinből indulunk ki és az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 33,5 g (77,7%)
2-(E)-buténdioát (1/2) op.: 185–187 °C
Analízis a $C_{32}H_{45}N_3O_{12}$ (663,70) képlet alapján:
számított: C: 57,91% H: 6,83% N: 6,33%;
talált: C: 58,30% H: 6,99% N: 6,52%.
u.v.: $\lambda_{max} = 294 \text{ nm}$ ($\epsilon = 20\,500$)

28. példa

2-[(E)-fenil-metilén]-1-(E)-(2'-amino-etoxi-imino)-ciklohexán előállítása

20,13 g (0,1 mól) 2-[(E)-fenil-metilén]-1-on-(E)-oximból és 17,65 g (0,11 mól) 1-amino-2-klór-etán-hidrobromidból kiindulva, egyebekben az 1. példa szerint eljárva 21,26 g (87%) cím szerinti vegyületet kapunk

2-(E)-buténdioát (2/1) op.: 176–179 °C
Analízis a $C_{34}H_{44}N_4O_6$ (604,72) képlet alapján:
számított: C: 67,53% H: 7,33% N: 9,27%;
talált: C: 67,24% H: 7,19% N: 9,31%.
u.v.: $\lambda_{max} = 275 \text{ nm}$ ($\epsilon = 18\,000$)

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű bázikus oximéterek (mely képletben R jelentése adott esetben egy-három halogénatommal és/vagy 1–4 szénatomszámú alkoxycsoporttal helyettesített fenilcsoport; R¹ és R² jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt vegyértékvonalat képeznek; A jelentése 1–4 szénatomszámú alkilén-csoport; R³ és R⁴ jelentése külön-külön hidrogénatom vagy 1–4 szénatomszámú alkilcsoport vagy R³ és R⁴ a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5–7 tagú, adott esetben egy további oxigén- vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó és adott esetben 1–4 szénatomszámú alkil-, fenil- vagy fenil-(1–4 szénatomszámú alkil)-csoporttal helyettesített heterociklikus gyűrűt képeznek és n jelentése 3,4,5,6 vagy 7) és savaddíciós sóik előállítására valamely (II) általános képletű oxim (mely képletben R, R¹, R² és n jelentése a fent megadott) és (III) általános képletű halogén-vegyület (mely képletben Hal jelentése halogénatom és A, R³ és R⁴ jelentése a fent megadott) reakciója útján, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű oxim (mely képletben R, R¹, R² és n jelentése a fent megadott) és a (III) általános képletű halogén-vegyület (mely képletben Hal, A, R³ és R⁴ jelentése a fent megadott) vagy savaddíciós sója reakcióját víz és vízzel elegyedő szerves oldószer elegyében, valamely alkálifém-hidroxid jelenlétében végezzük el, majd kívánt esetben az ily módon kapott (I) általános képletű vegyületet ismert módon savaddíciós sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy vízzel elegyedő szerves oldószerként dimetil-szulfoxidot, acetonitrilt, tetrahidrofuránt vagy dimetil-formamidot alkalmazunk.

3. Az 1–2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy alkálifém-hidroxidként nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot vagy ezek elegyét alkalmazzuk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (III) általános képletű halogén-vegyületet szerves savval kezelt sója – előnyösen sósavas sója – alakjában alkalmazzuk.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 40–80 °C-on, előnyösen 50–60 °C-on végezzük el.

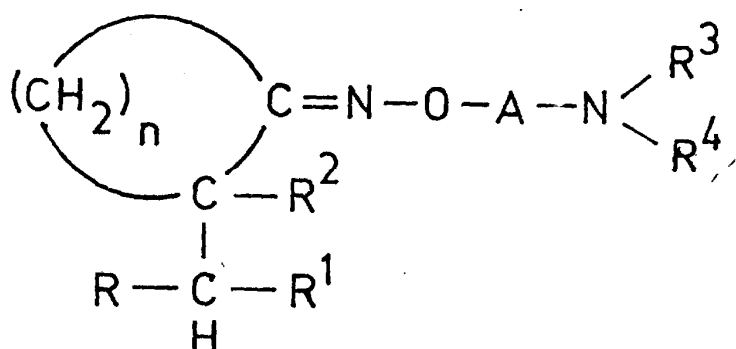
6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás

1
rás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 0,5–3, előnyösen 1–2 órán át végezzük.

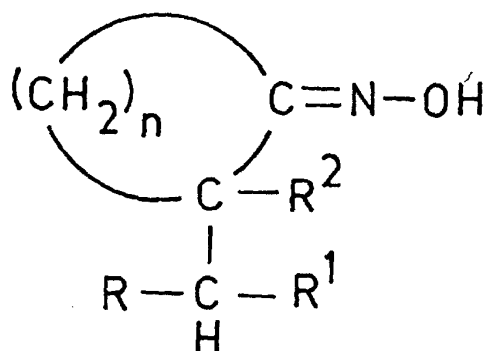
7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 2-[(E)-p-klór-fenil-metilén)]-1-[(E)-(3'-diizopropil-amino-propoxi-imino)]-ciklohexán előállításá-

ra, *azzal jellemezve*, hogy 2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-ciklohexán-1-on-(E)-oximot víz és dimetilszulfoxid elegyében, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid jelenlétében 1-diizopropil-amino-3-klór-propán-hidrokloriddal reagáltatunk.

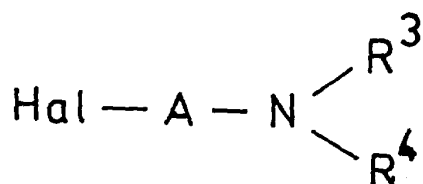
1 db ábra



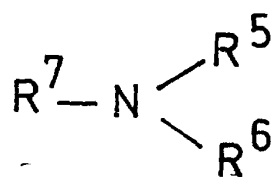
I



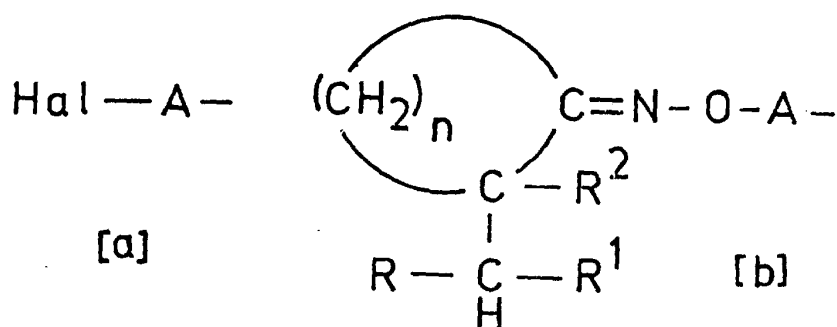
II



III



IV



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877838/09)
87—2221 Dabasi Nyomda, Budapest—Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató