

2 BIBLIOTEKA
U.P. PRL

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

63320

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 o, 16

Zgłoszono: 26.XI.1966 (P 117 593)

Pierwszeństwo: 09.XII.1965 dla zastrz. 1
07.XI.1966 dla zastrz. 2—4
Belgia

MKP C 07 c, 103/32

Opublikowano: 25.IX.1971

CZYTELNIA
UKD
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Nguyen Phuc Buu-Hoi, Georges Lambelin,
Claude Gillet, Jacques Thiriaux, Georges Mees

Właściciel patentu: Madan A.G., Chur (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych kwasów hydroksamowych lub ich soli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych kwasów hydroksamowych o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, alkenylový, alkinylový, cykloalkilový lub cykloalkenylový, R_4 i R_5 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru lub rodnik alkilowy, cykloalkilový lub grupę hydroksylową, przy czym R_4 i R_5 nie mogą oznaczać jednocześnie grupy hydroksylowej, a R_2 i R_3 oznaczają chlorowec, bądź jeden z nich chlorowec i drugi wodór, albo chlorowec i rodnik alkilowy, albo dwa atomy wodoru, lecz tylko w tym przypadku, gdy co najmniej jeden z rodników R_4 i R_5 nie oznacza wodoru, lub ich soli.

Sposobem według wynalazku te nowe kwasy otrzymuje się na drodze reakcji związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_8 oznacza niższy rodnik alkilowy, a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, z hydroksyloaminą, przy czym w celu wytworzenia soli tych kwasów o wzorze 1 reakcję prowadzi się w obecności odpowiedniej zasady, albo też otrzymany związek o wzorze 1 przez zobojętnienie zasadą, ewentualnie przez następną reakcję z inną solą przeprowadza się w pożądaną sól związku o wzorze 1.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają szerokie zastosowanie w farmaceutyce z powodu ich działania przeciwpalnego, uśmierzającego bóle, przeciwgorączkowego i przeciwskurczowego przy ich bardzo słabej toksyczności.

2

Poniżej przytoczono szereg związków otrzymanych sposobem według wynalazku.

- N-hydroksy-3-chloro-4-butoksyfenyloacetamid,
- N-hydroksy-3-chloro-4-propyloksyfenyloacetamid,
- N-hydroksy-3-chloro-4-izobutoksyfenyloacetamid,
- N-hydroksy-3-chloro-4-izoamylksyfenyloacetamid,
- N-hydroksy-3-chloro-4-cykloheksyloksyfenyloacetamid,
- N-hydroksy-2-chloro-4-butoksyfenyloacetamid,
- N-hydroksy-3-bromo-4-butoksyfenyloacetamid,
- N-hydroksy-3-bromo-4-izoamylksyfenyloacetamid,
- N-hydroksy-3-fluoro-4-butoksyfenyloacetamid,
- N-hydroksy-3,5-dwubromo-4-butoksyfenyloacetamid,
- N-hydroksy-3,5-dwubromo-4-izobutoksyfenyloacetamid,
- N-hydroksy-3,5-dwubromo-4-izoamylksyfenyloacetamid,
- N-hydroksy-3,5-dwuchloro-4-butoksyfenyloacetamid,
- N-hydroksy-3,5-dwuchloro-4-propyloksyfenyloacetamid,
- N-hydroksy-2,5-dwuchloro-4-butoksyfenyloacetamid,
- N-hydroksyamid kwasu α -(p-butoksyfenylo)-propionowego,

N-hydroksyamid kwasu α -(4-butoksy-3-chlorofenilo)-propionowego,

N-hydroksyamid kwasu α -(p-butoksyfenilo)-masłowego,

N-hydroksyamid kwasu α -(4-butoksy-3-chlorofenilo)-masłowego,

N-hydroksyamid kwasu α -(p-butoksyfenilo)-walerianowego,

N-hydroksyamid kwasu α -(p-butoksyfenilo)-kapronowego,

N-hydroksyamid kwasu α -(p-butoksyfenilo)- α' -metylopropionowego,

N-hydroksyamid kwasu α -(p-butoksyfenilo)- α' -etylomasłowego,

N-hydroksyamid kwasu α -(p-butoksyfenilo)- α' -dwuetyloaminoetylopropionowego.

Poniżej przytoczono szereg związków otrzymanych sposobem według wynalazku, o szczególnie korzystnych właściwościach.

N-hydroksy-3,5-dwuchloro-4- propargiloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 150—151°C (Przykład IX),

N-hydroksy-3-chloro-4- propargiloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 168—170°C (Przykład V),

N-hydroksy-3-metylo-4- propargiloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 140,5—142,5°C (Przykład IX),

N-hydroksy-3-fluoro-4- propargiloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 145—146°C (Przykład VI),

N-hydroksy-3-bromo-4- propargiloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 157—158°C (Przykład IX),

N-hydroksy-3-metoksy-4- propargiloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 166—167°C (Przykład IX),

N-hydroksy-3-bromo-4-propargiloksy-5- metylofenyloacetamid o temperaturze topnienia 154—156°C (Przykład VII),

N-hydroksy-3-chloro-4- propargiloksy-5-metylofenyloacetamid o temperaturze topnienia 154—155°C (Przykład VII),

N-hydroksy-3,5-dwumetylo-4- propargiloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 150—153°C (Przykład IX),

N-hydroksy-3-bromo-5-chloro-4- propargiloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 154,5—155,5°C (Przykład IX),

N-hydroksyamid kwasu α -(3-chloro-4-propargiloksyfenilo)-propionowego o temperaturze topnienia 141—143°C (Przykład IX).

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_4 i R_5 oznaczają wodór a jeden z podstawników R_2 lub R_3 nie oznacza wodoru, a R_1 ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez reakcję estru alkilowego kwasu arylooctowego o wzorze 2, posiadającego w pierścieniu jeden lub dwa atomy chlorowca i rodnik R_1O w pozycji 4 w stosunku do grupy karboksylowej, przy czym R_1 ma wyżej podane znaczenie, z hydroksyloaminą otrzymując odpowiedni N-hydroksy-chlorowcoaryloacetamid.

Wyściowy ester alkilowy kwasu arylooctowego o wzorze 2 otrzymuje się przez działanie siarki i drugorzędowej zasady, takiej jak morfolina na ace-

tofenon zawierający 2 atomy chlorowca w pierścieniu i grupę R_1O w pozycji 4 w stosunku do grupy keto, i następnie przez hydrolizę otrzymanego związku kompleksowego na przykład w etanolu za pomocą węglanu lub wodorotlenku sodu do odpowiedniego kwasu chlorowcoarylooctowego, który z kolei estryfikuje się w roztworze kwasu solnego lub siarkowego etanolem lub metanolem. Zastosowany w sposobie tym podstawiony acetofenon otrzymuje się z p-hydroksyacetofenonu, zawierającego w pierścieniu jeden lub dwa atomy chlorowca albo chlorowcofenolu przez kondensację tych związków z chlorowcoalkanem np. z bromkiem alkilu, otrzymując alkoksychlorowcobenzen, który w obecności kwasu Lewisa traktuje się bezwodnikiem octowym, otrzymując pożądaną aceto-

fenon. Podstawiony acetofenon można także otrzymać z chlorowcofenolu, który kondensuje się z halo-genkiem alkilu, np. bromkiem alkilu, otrzymując alkilooksybenzen. Ten zaś w obecności kwaśnego katalizatora Lewisa, np. w obecności chlorku metalu alkalicznego, kwasu polifosforowego lub fluoru borowego traktuje się bezwodnikiem octowym otrzymując pożądaną wyjściową aceto-

fenon. Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_4 i R_5 nie oznaczają wodoru a R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez reakcję odpowiedniego estru alkilowego kwasu arylooctowego o wzorze ogólnym 2, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie, z hydroksyloaminą.

Ester alkilowy kwasu arylooctowego stanowiący jeden z reagentów otrzymuje się różnymi sposobami, na przykład przez kondensację halogenku p-alkoksybenzylu z cyjankiem metalu alkalicznego, przy czym powstaje aryloacetonitryl, z którego w obecności silnej zasady i środka alkilującego otrzymuje się α - lub α , α -dwupodstawiony aryloacetonitryl, a z kolei działaniem kwasu i alkoholu przeprowadza się w pożądaną ester. Można też działać środkiem alkilującym na odpowiedni kwas w obecności silnej zasady, przy czym otrzymuje się α - lub α , α -dwupodstawiony kwas arylooctowy, który następnie estryfikuje się sposobem klasycznym do pożądanego estru. Pożądaną ester można również otrzymać przez działanie na odpowiedni amid środkiem alkilującym w obecności silnej zasady, przy czym otrzymuje się α - lub α , α -dwupodstawiony amid arylooctowy, który potem przeprowadza się w środowisku alkoholowym w ester. Ester alkilowy kwasu arylooctowego można również otrzymać z aldehydu podstawionego w pozycji para grupą R_1O przez działanie cyjankiem metalu alkalicznego w obecności mocnego kwasu, przy czym otrzymuje się odpowiednią cyjanohydrynę, którą hydrolizuje się w obecności alkoholu i mocnego kwasu do estru.

Otrzymane kwasy hydroksamowe można następnie przeprowadzić w sole, a zwłaszcza sole metali alkalicznych, ziem alkalicznych i w sól amonową.

Sole te, tak samo jak i kwasy hydroksamowe stosowane są w farmacji jako środki o działaniu przeciwpalnym, uśmierzającym ból, przeciwo-rączkowym i przeciwskurczowym.

Sole te można wytwarzać zasadniczo trzema różnymi sposobami. Pierwszy z nich polega na bezpośredniej syntezie arylooctanów, hydroksyloaminy i odpowiednich silnie zasadowych związków metali alkalicznych. Ester taki poddaje się reakcji z hydroksyloaminą w obecności silnej zasady metalu alkalicznego, w celu otrzymania soli sodowej lub potasowej kwasu hydroksamowego. Jako zasadę metalu alkalicznego stosuje się wodorotlenek i alkohol, jak np. wodorotlenek sodowy, wodorotlenek potasowy, metanolan sodowy i metanolan potasowy.

Drugim sposobem jest zobojętnianie kwasów hydroksamowych silną zasadą. Kwasy hydroksamowe zobojętnia się wodorotlenkami lub alkoholami metali alkalicznych w odpowiednim rozpuszczalniku w celu otrzymania hydroksamianów metali alkalicznych. W celu otrzymania soli amonowej kwasy hydroksamowe zobojętnia się amoniakiem lub strumieniem gazowego amoniaku w odpowiednim rozpuszczalniku.

Hydroksamiany metali ziem alkalicznych otrzymuje się przez reakcję wymiany. W tym celu hydroksamiany metali alkalicznych lub amonowe rozpuszczalne w rozpuszczalniku zadaje się solą metalu ziem alkalicznych, np. chlorkiem magnezowym lub wapniowym, również rozpuszczalną w rozpuszczalniku i wytrąca sól metalu ziem alkalicznych.

Przytoczone przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku jak również sposób otrzymywania estrów alkilowych kwasów arylooctowych o wzorze 2, stanowiących związki wyjściowe.

Przykład I. Otrzymywanie N-hydroksy-3,5-dwubromo-4-butoksyfenyloacetamidu o wzorze 3.

1) 147 g 3,5-dwubromo-4-hydroksyacetofenonu miesza się z 35 g KOH w 35 ml wody, 75 g bromku butylu i 400 ml etanolu. Całość ogrzewa się w ciągu dwóch godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się, rozcieńcza wodą, po czym ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się 10% roztworem wodorotlenku sodowego, następnie wodą, suszy, odparowuje eter i otrzymany produkt destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 63 g 3,5-dwubromo-4-butoksyacetofenonu o temperaturze wrzenia 176–177°/2,2 mm Hg.

2) 63 g 3,5-dwubromo-4-butoksyacetofenonu miesza się z 10 g siarki i 26 g morfoliny i ogrzewa w ciągu 14 godzin pod chłodnicą zwrotną. Powstały roztwór wlewa się do wody i miesza aż do wykrystalizowania kompleksowego związku siarkowego. Odsącza się go, przemywa wodą i suszy.

3) 46 g wodorotlenku potasowego rozpuszcza się w 400 ml etanolu i dodaje uprzednio otrzymanego kompleksowego związku siarkowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy. Następnie oddestylowuje się maksymalną ilość alkoholu, po czym pozostałość rozcieńcza wodą. Powstały roztwór zakwasza się kwasem solnym, po czym ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się wodą, a następnie ekstrahuje 10% roztworem węglanu sodowego. Roztwór węglanowy zakwasza się 50% kwasem solnym. Powstały osad

odsącza się i suszy. Otrzymuje się 30 g kwasu 3,5-dwubromo-4-butoksyfenylooctowego.

4) 15 g kwasu 3,5-dwubromo-4-butoksyfenylooctowego, 32 g etanolu i 8 ml kwasu siarkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Mieszaninę rozcieńcza się wodą, po czym ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się kolejno wodą, roztworem węglanu sodowego i wodą, a następnie suszy ją i odparowuje. Ester destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się w ten sposób 10 g 3,5-dwubromo-4-butoksyfenylooctanu etylu o temperaturze wrzenia 202°/3,5 mm Hg.

5) 7 g chlorowodoru hydroksyloaminy rozpuszcza się w 100 ml metanolu. Następnie dodaje się roztworu 5 g sodu w 150 ml metanolu i odsącza utworzoną sól. Dodaje się 37,8 g 3,5-dwubromo-4-butoksyfenylooctanu etylu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny. Mieszaninę ochładza się i zakwasza 20% kwasem solnym. Otrzymuje się w ten sposób 24 g N-hydroksy-3,5-dwubromo-4-butoksyfenyloacetamidu o temperaturze topnienia 127–131°C.

Stosując tę samą technikę wytwarzania otrzymuje się N-hydroksy-3,5-dwubromo-4-izoamylksyfenyloacetamid o wzorze 4, który z FeCl₃ daje zabarwienie koloru czerwonego wina. Temperatura topnienia 154–156°C.

Przykład II. Otrzymywanie N-hydroksy-3-chloro-4-butoksyfenyloacetamidu o wzorze 5.

1) 560 g o-chlorofenolu w 1100 ml etanolu miesza się z 305 g wodorotlenku potasowego w 220 ml wody i 655 g bromku butylu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwóch godzin, po czym oddestylowuje alkohol. Pozostałość zadaje się wodą, po czym ekstrahuje eterem, przemywa węglanem metalu alkalicznego i wodą, a następnie roztwór suszy. Produkt destyluje się z wydajnością 89,5%. Jego temperatura wrzenia wynosi 92°C/2 mm Hg.

2) 200 g o-chlorobutoksybenzeny zadaje się 152 g bezwodnika octowego i 6 g chlorku cynkowego. Mieszaninę, mieszając ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwóch godzin. Następnie rozcieńcza się ją wodą, po czym ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodą, węglanem metalu alkalicznego i wodą, a następnie suszy nad siarczanem magnezowym. Produkt destyluje się pod próżnią (temperatura wrzenia 156°/2 mm Hg) i wyosabnia 65 g 3-chloro-4-butoksyacetofenonu.

3) 86 g 3-chloro-4-butoksyacetofenonu miesza się z 18 g siarki i 50 g morfoliny. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy. Następnie dodaje się 97 g wodorotlenku potasowego i 760 ml etanolu, po czym ponownie ogrzewa się mieszaninę w ciągu nocy pod chłodnicą zwrotną. Kwas wyosabnia się zwykłą metodą. Otrzymuje się 75 g kwasu 3-chloro-4-butoksyfenylooctowego.

4) 75 g kwasu 3-chloro-4-butoksyfenylooctowego miesza się z 110 g etanolu i 8 ml stężonego kwasu siarkowego. Ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwóch godzin, po czym za pomocą destylacji w próżni wyosabnia się 49 g 3-chloro-4-butoksyfenylooctanu etylu (temperatura wrzenia 160°C/2 mm Hg).

5) Roztwór 9 g sodu w 270 ml metanolu miesza się z 12,5 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 180 ml metanolu. Do przesączonego roztworu dodaje się po kropli mieszając 49 g 3-chloro-4-butoksyfenylooctanu etylu. Mieszanie kontynuuje się w ciągu jednej godziny. Następnie mieszaninę wylewa się na lód, po czym zakwasza 20% kwasem solnym. Na koniec, przez potraktowanie eterem nadtowym wyosabia się 29 g N-hydroksy-3-chloro-4-butoksyfenyloacetamidu (temperatura topnienia 128—131°C).

Przykład III. Otrzymywanie N-hydroksy-4-alliloksy-3-chlorofenyloacetamidu.

1) 128,5 g (1 mol) o-chlorofenolu miesza się z 138 g (1 mol) bezwodnego węglanu potasowego, 121 g (1 mol) bromku allilu i 200 ml acetonu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu sześciu godzin energicznie mieszając. Po ochłodzeniu dodaje się 200 ml wody i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się wodą, węglanem metalu alkalicznego i następnie wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Po przedestylowaniu pozostałości otrzymuje się 152,3 g 4-alliloksy-3-chlorobenzenu o temperaturze wrzenia 60—65°C/1 mm Hg; $n_D^{25} = 1,538$, wydajność 90,4%.

2) 168,5 g (1 mol) 4-alliloksy-3-chlorobenzenu, 6,66 g telnku arsenu, 150 g 40% roztworu formaldehydu i 400 ml kwasu octowego nasycą się suchym gazowym kwasem chlorowodorowym. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 50°C w ciągu czterech godzin, utrzymując słaby strumień HCl w środowisku reakcyjnym. Następnie ochładza się i ekstrahuje benzenem. Warstwę organiczną przemywa się kilkakrotnie lodowatą wodą nasyconą solą aż do odczynu obojętnego wód z przemycia. Fazę benzenową suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod próżnią. Po przedestylowaniu pozostałości otrzymuje się 143,2 g 2-chloro-4-chlorometylo-alliloksybenzenu. Temperatura wrzenia 122—130°C/1 mm Hg; $n_D^{25} = 1,5607$; wydajność 66%.

3) 217 g (1 mol) 2-chloro-4-chlorometylo-alliloksybenzenu, 53 g cyjanku sodowego i 250 ml sulfotlenku metylu, ogrzewa się mieszając do temperatury 35—40°C w ciągu 2 i 1/2 godziny. Mieszaninę ochładza się, rozcieńcza wodą i ekstrahuje kilkakrotnie eterem. Fazę eterową przemywa się 6 n kwasem solnym, następnie wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Po przedestylowaniu pozostałości otrzymuje się 162,2 g cyjanku 4-alliloksy-3-chlorobenzylu. Temperatura wrzenia 142—150°C/1 mm Hg; $n_D^{25} = 1,5493$, wydajność 78,2%.

4) Mieszaninę 207,5 g (1 mol) cyjanku 4-alliloksy-3-chlorobenzylu, 290 ml etanolu i 106 ml kwasu siarkowego, ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy. Po ochłodzeniu mieszaninę rozcieńcza się wodą i ekstrahuje kilkakrotnie eterem. Warstwę eterową suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Po przedestylowaniu pozostałości otrzymuje się 156,5 g 4-alliloksy-3-chlorofenylooctanu etylu. Temperatura topnienia 140—145°C/1,2 mm Hg; $n_D^{25} = 1,5269$; wydajność 61,5%.

5) 70 g chlorowodoru hydroksyloaminy rozpuszcza się w 1000 ml metanolu. Następnie dodaje się do roztworu 50 g sodu w 1500 ml metanolu i odsącza wytworzoną sól. Potem dodaje się 254,5 g 4-alliloksy-3-chlorofenylooctanu etylu i mieszaninę miesza się w ciągu nocy w temperaturze otoczenia. Następnie wlewa się ją do wody z lodem i zakwasza 20% kwasem solnym. Otrzymuje się w ten sposób 144,9 g N-hydroksy-4-alliloksy-3-chlorofenyloacetamidu. Wydajność 60%.

Otrzymany związek po przekrystalizowaniu z metanolu ma temperaturę topnienia 129—131°C, a z chlorkiem żelazowym daje zabarwienie koloru czerwonego wina.

Analiza:	% obliczono	% znaleziono
C	54,67	54,50
H	5,00	4,98
N	5,80	5,87

Przykład IV. Otrzymywanie N-hydroksy-3-fluoro-4-butoksyfenyloacetamidu.

1) Do 150 g o-fluorofenolu i 240 ml etanolu dodaje się kolejno 94 g KOH rozpuszczonego w 80 ml H₂O i 240 g bromku butylu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwóch godzin, po czym odparowuje alkohol i dodaje wody. Po ekstrakcji eterem, fazę organiczną przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym MgSO₄ i destyluje, otrzymując 207 g o-fluoro-4-butoksybenzenu o temperaturze wrzenia 208°C. Wydajność 92%.

2) 207 g o-fluorobutoksybenzenu, 170 g bezwodnika octowego i 6,7 g bezwodnego ZnCl₂ ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu pięciu godzin. Po dodaniu wody do mieszaniny reakcyjnej, ekstrahuje się eterem i otrzymaną fazę organiczną przemywa się wodą, 10% roztworem węglanu sodowego i ponownie wodą, po czym suszy nad bezwodnym MgSO₄ i destyluje otrzymując 76 g 3-fluoro-4-butoksyacetofenonu o temperaturze wrzenia 122°C/1,3 mm Hg. Wydajność 29%.

3) 37,4 g 3-fluoro-4-butoksyacetofenonu, 23,5 g morfoliny i 8,7 g siarki ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu osiemnastu godzin. Następnie dodaje się 360 g NaOH i 360 ml etanolu, kontynuuje ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu następnych osiemnastu godzin, odparowuje się alkohol, dodaje wody i wytrąca surowy kwas przez zakwaszenie stężonym kwasem solnym. Po odsączeniu i wysuszeniu, surowy kwas estryfikuje się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu pięciu godzin w 40 ml etanolu i 2,5 ml stężonego kwasu siarkowego. Następnie dodaje się wody i po ekstrakcji eterem fazę organiczną przemywa się H₂O i 10% roztworem Na₂CO₃, po czym suszy nad bezwodnym MgSO₄ i destyluje otrzymując 19 g 3-fluoro-4-butoksyfenylooctanu etylu o temperaturze wrzenia 176°C/6 mm Hg.

4) 4,5 g chlorowodoru hydroksyloaminy miesza się z roztworem 3,2 g sodu w 95 ml metanolu. Do przesączonego roztworu dodaje się 16 g 3-fluoro-4-butoksyfenylooctanu etylu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu trzydziestu minut. Następnie dodaje się wody, zakwasza 30% kwasem solnym, a wytrącony osad N-hydroksy-3-fluoro-4-butoksyfenyloacetamidu odsącza się i su-

szy. Wydajność 78%. Temperatura topnienia 150—152°C.

Stosując ten sam sposób postępowania otrzymuje się następujące kwasy hydroksamowe:

N-hydroksy-3-chloro-4-propyloksyfenyloacetamid o wzorze 6, który z FeCl_3 daje zabarwienie koloru czerwonego wina. Temperatura topnienia 139—142°C.

N-hydroksy-3-chloro-4-izobutoksyfenyloacetamid o wzorze 7, który z FeCl_3 daje zabarwienie koloru czerwonego wina. Temperatura topnienia 138—140°C.

N-hydroksy-3-chloro-4-izoamylksyfenyloacetamid o wzorze 8, który z FeCl_3 daje zabarwienie koloru czerwonego wina. Temperatura topnienia 149—151°C.

N-hydroksy-3-bromo-4-butoksyfenyloacetamid o wzorze 9, który z FeCl_3 daje zabarwienie koloru czerwonego wina. Temperatura topnienia 147—149°C.

Przykład V. Otrzymywanie N-hydroksy-3-chloro-4-krotyloksyfenyloacetamidu.

Do roztworu 7 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 100 ml metanolu dodaje się roztwór 5 g sodu w 150 ml metanolu. Wytworzoną sól odsącza się, a do przesączu dodaje się 25,4 g (0,1 mola) 3-chloro-4-krotyloksyfenylooctanu metylu. Mieszaninę miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a następnie zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony osad odsącza się i przekrystalizowuje z wodnego roztworu acetonu. Otrzymuje się N-hydroksy-3-chloro-4-krotyloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 138—140°C (z rozkładem). Wydajność 76%.

Analiza:

Obliczono: C — 56,37% H — 5,52% N — 5,48%
Znaleziono: C — 56,24% H — 5,48% N — 5,43%

Stosując ten sam sposób postępowania otrzymuje się następujące kwasy hydroksamowe:

N-hydroksy-3-chloro-4-propargiloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 168—170°C.

Analiza:

Obliczono: C — 55,12% H — 4,20% N — 5,84%
Znaleziono: C — 55,31% H — 4,21% N — 5,91%

N-hydroksy-3-chloro-4-metyloalliloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 137—140°C.

Analiza:

Obliczono: C — 56,37% H — 5,52% N — 5,48%
Znaleziono: C — 56,12% H — 5,56% N — 5,40%

Przykład VI. Otrzymywanie N-hydroksy-3-fluoro-4-propargiloksyfenyloacetamidu.

Do roztworu 7 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 100 ml metanolu dodaje się roztwór 5 g sodu w 150 ml metanolu. Do przesączonego roztworu dodaje się 22,4 g (0,1 mola) 3-fluoro-4-propargiloksyfenylooctanu metylu. Mieszaninę miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a następnie zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony osad odsącza się i przekrystalizowuje z wodnego roztworu acetonu. Otrzymuje się 16,5 g N-hydroksy-3-fluoro-4-propargiloksyfenyloacetamidu o temperaturze topnienia 145—146°C. Wydajność 74%.

Analiza:

Obliczono: C — 59,19% H — 4,52% N — 6,20%
Znaleziono: C — 59,31% H — 4,50% N — 6,12%

Stosując ten sam sposób postępowania otrzymuje się następujące kwasy hydroksamowe:

N-hydroksy-3-fluoro-4-alliloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 141—143°C.

Analiza:

Obliczono: C — 58,66% H — 5,37% N — 6,22%
Znaleziono: C — 58,69% H — 5,25% N — 6,30%

N-hydroksy-3-fluoro-4-krotyloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 132—133°C.

Analiza:

Obliczono: C — 60,24% H — 5,90% N — 5,85%
Znaleziono: C — 60,25% H — 5,78% N — 5,86%

N-hydroksy-3-fluoro-4-metyloalliloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 135,5—136°C.

Analiza:

Obliczono: C — 60,24% H — 5,90% N — 5,85%
Znaleziono: C — 59,97% H — 5,80% N — 5,93%

N-hydroksy-3-fluoro-4-propyloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 151—152°C.

Analiza:

Obliczono: C — 58,14% H — 6,21% N — 6,16%
Znaleziono: C — 57,97% H — 6,29% N — 6,21%

Przykład VII. Otrzymywanie N-hydroksy-3-bromo-4-alliloksy-5-metylofenyloacetamidu.

Do roztworu 3,3 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 50 ml metanolu dodaje się roztwór 2,3 g sodu w 70 ml metanolu. Do przesączonego roztworu dodaje się 12 g (0,046 mola) 3-bromo-4-alliloksy-5-metylofenylooctanu metylu. Mieszaninę miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a następnie zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony osad odsącza się i przekrystalizowuje z wodnego roztworu acetonu. Otrzymuje się 10,5 g N-hydroksy-3-bromo-4-alliloksy-5-metylofenyloacetamidu o temperaturze topnienia 150,5—151,5°C. Wydajność 87%.

Analiza:

Obliczono: C — 48,01% H — 4,70% N — 4,67%
Znaleziono: C — 47,86% H — 4,65% N — 4,51%

Stosując ten sam sposób postępowania otrzymuje się następujące kwasy hydroksamowe:

N-hydroksy-3-bromo-4-propargiloksy-5-metylofenyloacetamid o temperaturze topnienia 154—156°C.

Analiza:

Obliczono: C — 48,34% H — 4,06% N — 4,70%
Znaleziono: C — 48,52% H — 4,05% N — 4,54%

N-hydroksy-3-bromo-4-metyloalliloksy-5-metylofenyloacetamid o temperaturze topnienia 150—152°C.

Analiza:

Obliczono: C — 49,70% H — 5,13% N — 4,46%
Znaleziono: C — 49,60% H — 5,06% N — 4,45%

N-hydroksy-3-chloro-4-propargiloksy-5-metylofenyloacetamid o temperaturze topnienia 154—155°C.

Analiza:

Obliczono: C — 56,82% H — 4,76% N — 5,52%
Znaleziono: C — 56,68% H — 4,66% N — 5,38%

N-hydroksy-3-chloro-4-alliloksy-5-metylofenyloacetamid o temperaturze topnienia 151—152°C.

Analiza:

Obliczono: C — 56,37% H — 5,52% N — 5,47%
Znaleziono: C — 56,13% H — 5,39% N — 5,10%

N-hydroksy-3-chloro-4-propyloksy-5-metylofenyloacetamid o temperaturze topnienia 158—160°C.

Analiza:

Obliczono: C — 55,93% H — 6,26% N — 5,43%
Znaleziono: C — 55,72% H — 6,17% N — 5,32%

N-hydroksy-3,5-dwuchloro-4-alliloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 145—147°C.

Analiza:

Obliczono: C — 47,85% H — 4,02% N — 5,07%
Znaleziono: C — 47,71% H — 3,98% N — 5,12%

N-hydroksy-3,5-dwuchloro-4-propyloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 149—150°C.

Analiza:

Obliczono: C — 47,50% H — 4,71% N — 5,04%
Znaleziono: C — 47,44% H — 4,75% N — 5,01%

N-hydroksy-3,5-dwubromo-4-propyloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 145—146°C.

Analiza:

Obliczono: C — 35,96% H — 3,54% N — 3,81%
Znaleziono: C — 36,08% H — 3,68% N — 3,91%

N-hydroksy-3,5-dwubromo-4-izoamyloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 154—156°C.

Analiza:

Obliczono: C — 39,49% H — 4,30% N — 3,54%
Znaleziono: C — 39,58% H — 4,28% N — 3,61%

Przykład VIII. Otrzymywanie N-hydroksy-3-chloro-4-cykloheksenyloksyfenyloacetamidu.

Do roztworu 5 g sodu w 150 ml metanolu dodaje się roztwór 7 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 100 ml metanolu. Wytworzoną sól odsąca się i do przesączu dodaje się 27,9 g 3-chloro-4-cykloheksenyloksyfenylooctanu metylu. Mieszaninę miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a następnie zakwasza 20% roztworem kwasu solnego. Wydzielony olej ekstrahuje się eterem. Wyciąg eterowy suszy się, a następnie odpędza rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z wodnego roztworu metanolu. Otrzymuje się 14,5 g N-hydroksy-3-chloro-4-cykloheksenyloksyfenyloacetamidu o temperaturze topnienia 133—135°C (z rozkładem). Wydajność 52%.

Przykład IX. Otrzymywanie kwasu 3,5-dwuchloro-4-propargiloksyfenyloacetohydroksamowego.

Roztwór 5,07 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 40 ml bezwodnego metanolu miesza się z roztworem 3,34 g sodu w 40 ml bezwodnego metanolu. Do przesączonego roztworu wkradla się w czasie mieszania 21 g 3,5-dwuchloro-4-propargiloksyfenylooctanu etylu. Następnie mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Ochłodzoną mieszaninę wlewa się do lodu, a następnie zakwasza 20% roztworem kwasu solnego. Wytrącony biały osad przemywa się wodą i przekrystalizowuje z wodnego roztworu metanolu. Otrzymuje się 15,9 g kwasu 3,5-dwuchloro-4-propargiloksyfenyloacetohydroksamowego o temperaturze topnienia 150—151°C. Wydajność 76%.

Analiza dla $C_{11}H_9Cl_2NO_3$

Obliczono: C — 48,20% H — 3,31% N — 5,11%
Znaleziono: C — 48,32% H — 3,30% N — 5,08%

Stosując ten sam sposób postępowania otrzymuje się następujące kwasy hydroksamowe:

N-hydroksy-3-metylo-4-propargiloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 140,5—142,5°C, po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol-woda.

Analiza:

Obliczono: C — 65,74% H — 5,98% N — 6,39%
Znaleziono: C — 65,82% H — 6,02% N — 6,23%

N-hydroksy-3-metoksy-4-propargiloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 166—167°C (krystalizacja z mieszaniny metanol-benzen).

Analiza:

Obliczono: C — 61,27% H — 5,57% N — 5,95%
Znaleziono: C — 61,32% H — 5,55% N — 5,91%

N-hydroksy-3,5-dwumetylo-4-propargiloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 150—153°C (krystalizacja z mieszaniny metanol-woda).

Analiza:

Obliczono: C — 66,94% H — 6,48% N — 6,00%
Znaleziono: C — 67,16% H — 6,42% N — 5,96%

N-hydroksy-3-izopropyl-4-propargiloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 130—131°C (krystalizacja z mieszaniny benzen-niskowrzące frakcje ropy naftowej).

Analiza:

Obliczono: C — 68,00% H — 6,93% N — 5,66%
Znaleziono: C — 67,75% H — 6,83% N — 5,69%

N-hydroksy-3-bromo-4-propargiloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 157—158°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-niskowrzące frakcje ropy naftowej).

Analiza:

Obliczono: C — 46,50% H — 3,55% N — 4,93%
Znaleziono: C — 46,36% H — 3,61% N — 4,72%

N-hydroksy-3-bromo-5-chloro-4-propargiloksyfenyloacetamid o temperaturze topnienia 154,5—155,5°C (krystalizacja z mieszaniny metanol-woda).

Analiza:

Obliczono: C — 41,47% H — 2,85% N — 4,40%
Znaleziono: C — 41,47% H — 2,80% N — 4,28%

N-hydroksy-amid kwasu α (3-chloro-4-propargiloksyfenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 141—143°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-woda).

Analiza:

Obliczono: C — 56,82% H — 4,76% N — 5,52%
Znaleziono: C — 57,02% H — 4,76% N — 5,48%

Przykład X. Otrzymywanie N-hydroksy-amidu kwasu(p-butoksyfenylo)-propionowego.

1) 0,28 mola amidu sodowego rozpuszcza się w 300 ml ciekłego amoniaku. Amoniak odparowuje się powoli na łaźni wodnej i dodaje 200 ml bezwodnego eteru. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu około piętnastu minut. Następnie dodaje się po kropli 47,20 g (0,25 mola) cyjanku p-butoksybenzylu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu czterdziestu pięciu minut, po czym dodaje się 31 g (0,25 mola) siarczanu metylu ewentualnie ochładzając. Po zakończeniu dodawania roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu trzech godzin, po czym odstawia na noc. Korzystnie prowadzi się proces w atmosferze obojętnej.

Następnie z roztworu oddestylowuje się na łaźni wodnej maksymalną ilość eteru, a pozostałość rozpuszcza się w wodzie i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową suszy się i odparowuje, a pozostałość destyluje pod próżnią. Otrzymuje się 41 g nitrylu kwasu α -(p-n-butoksyfenilo)-propionowego. Wydajność 82%. Temperatura wrzenia 158–160°C/2,3 mm Hg; $n_D^{20} = 1,5035$.

2) 20,3 g (0,10 mola) nitrylu kwasu α -(p-n-butoksyfenilo)-propionowego miesza się z 29 ml etanolu i 11 ml stężonego kwasu siarkowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu dziesięciu godzin. Następnie rozcieńcza się ją wodą i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się 10% węglanem sodowym i wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje się 19,5 g α -(p-n-butoksyfenilo)-propionianu etylu. Wydajność 78%, temperatura wrzenia 148–150°C/3 mm Hg; $n_D^{25} = 1,4933$.

3) 3,5 g chlorowodoru hydroksyloaminy rozpuszcza się w 50 ml metanolu i odsąca wytworzoną sól. Następnie dodaje się 12,5 g (0,05 mola) α -p-butoksyfenilopropionianu etylu i ogrzewa w ciągu jednej godziny pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę ochładza się i zakwasza 20% kwasem solnym. Otrzymaną substancję stałą miesza się w ciągu kilku godzin z eterem naftowym. Otrzymuje się w ten sposób 7,6 g N-hydroksy-amidu kwasu (p-butoksyfenilo)-propionowego, który z $FeCl_3$ daje zabarwienie koloru czerwonego wina. Wydajność 61%, temperatura topnienia 109–111°C.

Przykład XI. Otrzymywanie N-hydroksy-amidu kwasu α -(p-butoksyfenilo)-masłowego.

1) Postępuje się jak podano na początku w przykładzie V, stosując 0,28 mola amidku sodowego w 300 ml ciekłego amoniaku, 47,20 g cyjanku p-butoksybenzylu i 38 g siarczanu etylu. Otrzymuje się 51 g nitrylu kwasu α -(p-butoksyfenilo)-masłowego. Wydajność 93%, temperatura wrzenia 140–141°C/1,5 mm Hg; $n_D^{20} = 1,5006$.

2) Postępuje się tak jak podano w punkcie 2 w przykładzie V, z tym że stosuje się 22 g (0,1 mola) nitrylu kwasu α -(p-butoksyfenilo)-masłowego, 29 ml etanolu i 11 ml kwasu siarkowego. Po destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 19,3 g α -(p-butoksyfenilo)-maślanu etylu. Wydajność 75%, temperatura wrzenia 164–165°C/4,5 mm Hg; $n_D^{25} = 1,4922$.

3) Postępuje się tak jak podano w punkcie 3 w przykładzie V, z tym, że stosuje się 13,5 g (0,05 mola) α -(p-butoksyfenilo)-maślanu etylu. Substancję stałą otrzymaną po zakwaszeniu odsąca się i miesza z eterem naftowym w ciągu 2–5 godzin. Otrzymuje się 6,9 g N-hydroksy-amidu kwasu α -(p-butoksyfenilo)-masłowego, który z $FeCl_3$ daje zabarwienie koloru czerwonego wina. Wydajność 51%, temperatura topnienia 101,5°C.

Przykład XII. Otrzymywanie N-hydroksy-amidu kwasu 4-butoksymigdałowego.

1) Do 1 mola p-hydroksybenzaldehydu rozpuszczonego w 420 ml etanolu dodaje się kolejno 70 g KOH rozpuszczonego w 50 ml H_2O i 1,1 mola bromku butylu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłod-

nicą zwrotną w ciągu pięciu godzin i odparowuje alkohol. Po dodaniu wody ekstrahuje się eterem. Fazę organiczną przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym $MgSO_4$ i destyluje otrzymując p-butoksybenzaldehyd z wydajnością 85%. Temperatura wrzenia 120°C/2 mm Hg; $n_D^{25} = 1,5394$.

2) 150 ml kwasu solnego ($d = 1,19$) dodaje się w ciągu 1,5 godziny do mieszaniny 1 mola p-butoksybenzaldehydu, 60 g NaCN i 200 ml eteru. Utrzymuje się temperaturę 15°C i dodaje wody w celu rozpuszczenia NaCl. Po zdekantowaniu fazę organiczną suszy się nad bezwodnym $MgSO_4$ i odparowuje eter. Do otrzymanego w ten sposób surowego α -(p-butoksyfenilo)- α -hydroksyacetonitrylu dodaje się 200 ml bezwodnego eteru i 32 g bezwodnego metanolu, po czym utrzymując temperaturę 15°C wprowadza się za pomocą bełkotki gazowy bezwodny HCl, a powstały chlorowodorek iminoestru odsąca się i przemywa eterem. Dodaje się 240 ml wody i po ogrzaniu na łaźni wodnej otrzymuje dwie fazy. Ekstrahuje się je eterem. Fazę organiczną przemywa się H_2O , 5% $NaHCO_3$ i H_2O , suszy nad bezwodnym $MgSO_4$ i destyluje otrzymując ester metylowy kwasu p-butoksymigdałowego z wydajnością 57%. Temperatura wrzenia 172°C/2 mm Hg, temperatura topnienia 52°C.

3) 5 g sodu rozpuszcza się w 150 ml metanolu oraz 7 g chlorowodoru hydroksyloaminy rozpuszcza się w 100 ml metanolu. Obydwa roztwory miesza się, po czym przesącza i dodaje 0,1 mola estru metylowego kwasu p-butoksymigdałowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu trzydziestu minut. Następnie dodaje się taką samą ilość wody i zakwasza 30% HCl. Wytrącony w ten sposób kwas hydroksamowy odsąca się i suszy. Temperatura topnienia 158–159°C. Wydajność 69%.

Stosując ten sam sposób postępowania wytwarza się na przykład następujące kwasy hydroksamowe:

N-hydroksyamid kwasu α -(4-butoksy-3-chlorofenilo)-propionowego o wzorze 10, temperatura topnienia 95–96,5°C.

N-hydroksyamid kwasu α -(p-butoksyfenilo)-walerianowego o wzorze 11, temperatura topnienia 106–107°C. Z $FeCl_3$ daje zabarwienie koloru czerwonego wina.

N-hydroksyamid kwasu α -(p-butoksyfenilo)- α -metylopropionowego o wzorze 12, temperatura topnienia 109°C.

N-hydroksyamid kwasu α -(p-butoksyfenilo)- α -etylomasłowego o wzorze 13, temperatura topnienia 101,5–102,5°C.

N-hydroksyamid α -(p-butoksyfenilo)-kapronowego o wzorze 14, temperatura topnienia kwasu 152–154°C. Z $FeCl_3$ daje zabarwienie koloru czerwonego wina.

Przykład XIII. Otrzymywanie N-hydroksy-amidu kwasu α -(3-chloro-4-butoksyfenilo)-propionowego.

Do roztworu 1,4 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 20 ml metanolu dodaje się roztwór 1 g sodu w 30 ml metanolu. Wytworzoną sól odsąca się, a do przesącza dodaje 5 g α -(3-chloro-4-butoksyfenilo)-propionianu etylu. Mieszaninę miesza się w

ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a następnie zakwasza 20% roztworem kwasu solnego. Wytrącony osad miesza się w ciągu 2–5 godzin z eterem naftowym, odsącza i suszy. Otrzymuje się 2,3 g N-hydroksy-amidu kwasu α -(3-chloro-4-butoksyfenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 95–96°C (z rozkładem).

Analiza:

Obliczono: C — 57,45% H — 6,68% N — 5,15%
Znaleziono: C — 57,33% H — 6,65% N — 5,20%

Przykład XIV. Otrzymywanie N-hydroksy-amidu kwasu α -(3-chloro-4-alliloksyfenylo)-propionowego.

Do roztworu 7 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 100 ml metanolu dodaje się roztwór 5 g sodu w 150 ml metanolu. Do przesączonego roztworu dodaje się 25,5 g α -(3-chloro-4-alliloksyfenylo)-propionianu metylu. Mieszaninę miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a następnie zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony osad odsącza się i przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu i cykloheksanu. Otrzymuje się 19,1 g N-hydroksy-amidu kwasu α -(3-chloro-4-alliloksyfenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 110–113°C. Wydajność 74%.

Analiza:

Obliczono: C — 56,37% H — 5,52% N — 5,48%
Znaleziono: C — 56,22% H — 5,38% N — 5,42%

Przykład XV. Wytwarzanie soli potasowej i sodowej kwasu 4-n-butoksy-3-chlorofenyloacetohydroksamowego, drogą syntezy bezpośredniej.

a) w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego.

Przygotowuje się roztwór 700 g chlorowodoru hydroksyloaminy w pięciu litrach metanolu. Do roztworu tego mieszając dodaje się roztworu 1000 g wodorotlenku potasowego w trzech litrach metanolu. Po ochłodzeniu odsącza się wytrącony osad powstałego chlorku potasowego. Do przesącza dodaje się mieszając 1350 g 4-n-butoksy-3-chlorofenylohydroksamianu etylu i odstawia na okres czterech godzin, po czym zagęszcza się go pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości dwóch litrów. Po dodaniu pięciu litrów eteru odstawia się mieszaninę na dwie godziny, po czym odsącza się i suszy kryształami soli potasowej. Otrzymuje się w ten sposób 4-n-butoksy-3-chlorofenyloacetohydroksamian potasowy. Wydajność wynosi 750 g. Większą część soli rozpuszczonej w roztworze macierzystym odzyskuje się w postaci kwasu.

b) w obecności alkoholu metalu alkalicznego.

Oddzielnie rozpuszcza się 300 g sodu w pięciu litrach metanolu i 420 g chlorowodoru hydroksyloaminy w trzech litrach metanolu. Po zmieszaniu tych dwóch roztworów odsącza się wytrącony osad wytworzonego chlorku sodowego. Do przesącza dodaje się 1500 g 4-n-butoksy-3-chlorofenylooctanu etylu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości czterech litrów. Następnie dodaje się acetonu w celu zapoczątkowania wytrącania się osadu. Roztwór umieszcza się na noc w chłodniarce, po czym odsącza i suszy. Otrzymuje się w ten sposób 4-n-butoksy-3-chlorofenyloacetohydroksamian sodowy. Wydajność 1100 g.

Przykład XVI. Zobojetnianie kwasów hydroksamowych silną zasadą.

a) zobojetnianie wodorotlenkiem metalu alkalicznego.

Do roztworu 260 g kwasu 4-n-butoksy-3-chlorofenyloacetohydroksamowego w pięciu litrach metanolu, przy ciągłym mieszaniu w temperaturze 35°C, dodaje się 1050 ml 1 n roztworu metanolo-wego wodorotlenku potasowego. Po ochłodzeniu zapoczątkowuje się wytrącanie osadu przez dodanie acetonu, potem sączy się i przemywa mieszaniną metanolu i acetonu (1:3) i suszy. Otrzymuje się w ten sposób 4-n-butoksy-3-chlorofenyloacetohydroksamian potasowy. Wydajność 175 g.

b) zobojetnianie amoniakiem.

Strumień suchego gazowego amoniaku wprowadza się do roztworu 20 g kwasu 4-n-butoksy-3-chlorofenyloacetohydroksamowego w 500 ml metanolu. Otrzymuje się białe kryształy soli amonowej tego kwasu, które odsącza się, przemywa metanolem i suszy pod próżnią w temperaturze normalnej.

Przykład XVII. a) wytwarzanie soli magnezowej kwasu 4-n-butoksy-3-chlorofenyloacetohydroksamowego.

Do roztworu 260 g kwasu 4-n-butoksy-3-chlorofenyloacetohydroksamowego w pięciu litrach metanolu, mieszanego w temperaturze 35°C dodaje się kolejno 900 ml 1 n roztworu wodorotlenku potasowego w metanolu, następnie 950 ml roztworu zawierającego 101,7 g chlorku magnezowego (sześciowodnego) w jednym litrze metanolu. Natychmiast wytrąca się biały, w postaci proszku osad 4-n-butoksy-3-chlorofenyloacetohydroksamianu magnezowego. Po jednej godzinie osad odsącza się i przemywa obficie metanolem. Wydajność 230 g.

b) wytwarzanie soli wapniowej kwasu 4-n-butoksy-3-chlorofenyloacetohydroksamowego.

W trakcie energicznego mieszania wprowadza się 260 g kwasu 4-n-butoksy-3-chlorofenyloacetohydroksamowego do czterech litrów metanolu o temperaturze 60°C. Po całkowitym rozpuszczeniu kwasu dodaje się 78 g chlorku wapniowego (dwuwodnego), po czym mieszaninę reakcyjną odstawia się do ochłodzenia do temperatury 45°C i wprowadza mieszając silnym strumieniem amoniak w ciągu jednej godziny. Po ochłodzeniu do temperatury normalnej osad odsącza się i przemywa kolejno metanolem, wodą i acetonem. Po wysuszeniu na powietrzu otrzymuje się 210 g soli wapniowej kwasu 4-n-butoksy-3-chlorofenyloacetohydroksamowego w postaci białego proszku.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych kwasów hydroksamowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, alkenyloowy, alkinyloowy, cykloalkilowy lub cykloalkenyloowy, R_4 i R_5 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru lub rodnik alkilowy, cykloalkilowy lub grupę hydroksylo-wą, przy czym R_4 i R_5 nie mogą oznaczać jednocześnie grupy hydroksylowej, a R_2 i R_3 oznaczają dwa atomy chlorowca, bądź atom chlorowca i atom

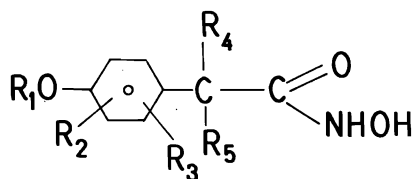
wodoru lub atom chlorowca i rodnik alkilowy albo dwa atomy wodoru, lecz tylko w tym przypadku gdy co najmniej jeden z rodników R_4 i R_5 nie oznacza wodoru lub ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_8 oznacza niższy rodnik alkilowy, a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z hydroksyloaminą, przy czym w przypadku wytwarzania soli związków o wzorze 1 reakcję prowadzi się w obecności odpowiedniej zasady, albo też otrzymany związek o wzorze 1 przez zobojętnienie zasadą i ewentualnie przez następną reakcję z inną solą, przeprowadza się w pożądaną sól związku o wzorze 1.

2. Sposób według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania soli kwasu hydroksamowego o wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają znaczenie podane w zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester alkilowy kwasu arylooctowego o wzorze ogólnym 2, w którym wszystkie podstawniki mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z hydroksylo-

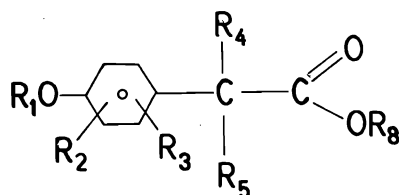
aminą w obecności silnej zasady takiej jak wodorotlenek metalu alkalicznego lub alkoholany metalu alkalicznego.

3. Sposób według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania soli metalu alkalicznego lub amonowej kwasu hydroksamowego o wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają znaczenie podane w zastrz. 1, **znamienny tym**, że roztwór kwasu hydroksamowego w rozpuszczalniku zobojętnia się silną zasadą, np. wodorotlenkiem lub alkoholany metalu alkalicznego lub ciekłym albo gazowym amoniakiem.

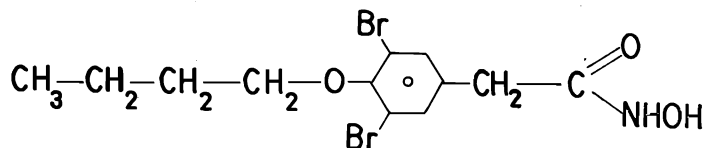
4. Sposób według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania soli metalu ziem alkalicznych kwasu hydroksamowego o wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają znaczenie podane w zastrz. 1, **znamienny tym**, że roztwór soli metalu alkalicznego lub soli amonowej kwasu hydroksamowego w rozpuszczalniku traktuje się solą metalu ziem alkalicznych, przy czym wytrąca się sól metalu ziem alkalicznych kwasu hydroksamowego.



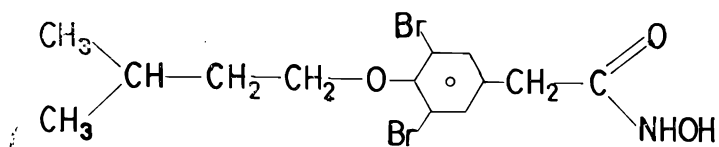
Wzór 1



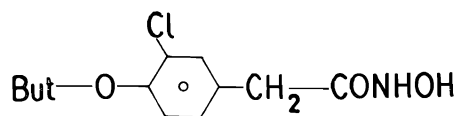
Wzór 2



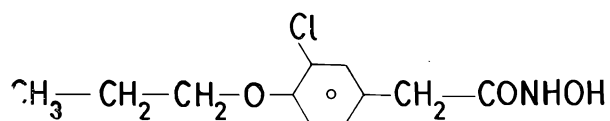
Wzór 3



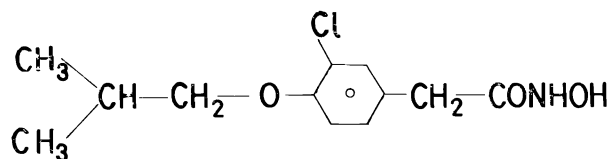
Wzór 4



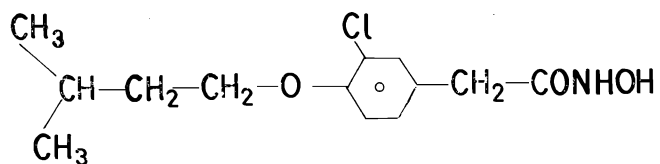
Wzór 5



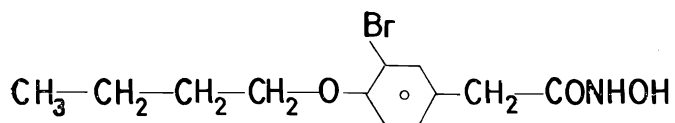
Wzór 6



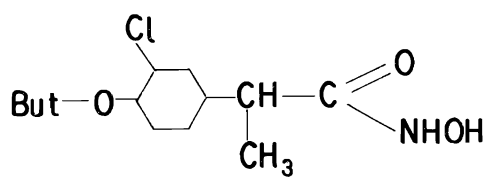
Wzór 7



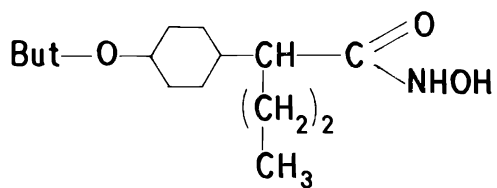
Wzór 8



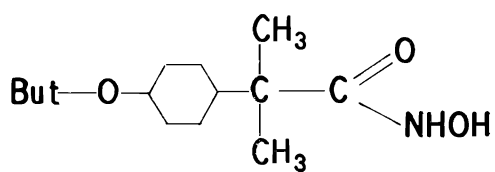
Wzór 9



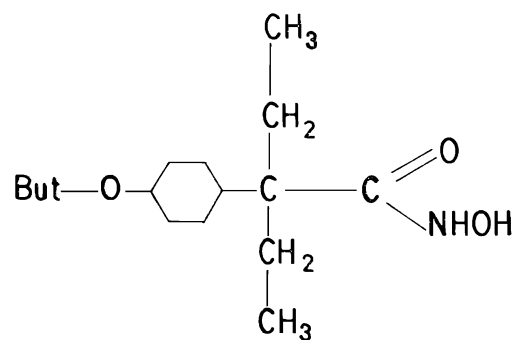
Wzór 10



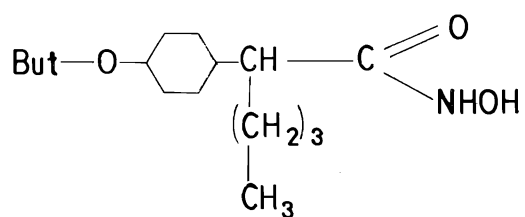
Wzór 11



Wzór 12



Wzór 13



Wzór 14