

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11)

188778

Nemzetközi

osztályjelzet:

(51) Int. Cl.4:

C 07 C 153/063

(21) 615/82. (22) A bejelentés napja: 82. 03. 01.

A bejelentés elsőbbsége:

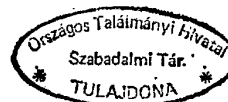
(33) CA

(21) 491/82. (22) A bejelentés napja: 82. 02. 18.

(31) (372, 119), 81. 10. 15. (387, 991)

(41) (42) Közzététel napja: 84. 04. 30.

(45) Megjelent: 89. 08. 18.



Feltaláló(k): (72)

SESTANJ Kazimir, kutatóvegyész, St. Laurent,
ABRAHAM Nedumparambil Abraham, kutató-
vegyész, HUMBER Leslie George, kutatóve-
gyész, Dollard des Ormeaux, BELLINI Fran-
cesco, kutatóvegyész, Mount Royal, TREASU-
RYWALA Adi, kutatóvegyész, Point Claire, CA

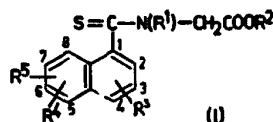
Szabadalmas: (73)

Ayerst, McKenna and Harrison Inc.,
St. Laurent, Quebec, CA

(54)

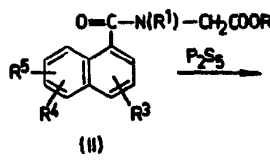
ELJÁRÁS N-NAFTOIL-GLICIN SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános
képletű N-naftoil-glicin-származékok előállítá-
sára – a képletben R^1 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú
alkil-, 2–5 szénatomszámú alkenilcsoport
vagy fenil-metil-csoport, R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatom-
számú alkilcsoport, R^3 jelentése hidrogénatom, a naftalingyűrű 6-
helyzetéhez kapcsolódó 1–6 szénatomszámú
alkoxi-csoport, vagy a naftalingyűrű 4-, 5-
vagy 8-helyzetéhez kapcsolódó 1–4 szén-
atomszámú alkil- vagy 1–6 szénatomszámú
alkoxics csoport, halogénatom, ciano-, nitro-,
trihalogén-metil- vagy (trihalogén-metil)-tio-
csoport, 2–5 szénatomos alkenil-csoport, R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom,
vagy R^3 és R^4 jelentése külön-külön a naftalin-
gyűrű 3–7-es helyzetének bármelyikéhez
kapcsolódó 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–6
szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, tri-
halogén-metil- vagy (trihalogén-metil)-tio-
csoport, 1–4 szénatomszámú alkoxics csoport-
tal helyettesített 1–6 szénatomszámú alkoxi-
csoport, halogénatommal vagy trihalogén-

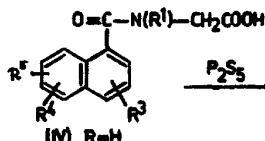
(I)

A reakcióvázlat

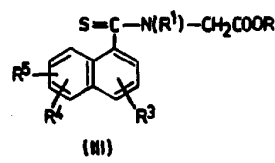


(II)

hidrolízis



(IV) R=H



(III)

hidrolízis

(I) ($R^2=H$)

metil-csoporttal helyettesített fenil-metoxi-csoport, és
 R^5 jelentése hidrogénatom,
 vagy
 R^3 , R^4 és R^5 jelentése külön-külön 4-, 5- vagy 6-helyzetű 1-6 szénatomos alkoxicsoport,

halogénatom vagy trihalogén-metilcsoport a naftalingyűrűn.
 Az új vegyületeknek aldóz-reduktáz-inhibitor hatásuk van, elsősorban diabetes mellitus kezelésére.

A találmány tárgya eljárás N-naftoil-glicin-származékok és gyógyszerként elfogadható sóik, valamint az ilyeneket hatóanyagként tartalmazó, elsősorban a diabetes mellitus és az ahhoz társuló kóros állapotok kezelésére használható gyógyszerkészítmények előállítására.

A diabetes mellitus-t éveken keresztül két bevált gyógyszerfajttával, nevezetesen inzulinnal és orális hipoglikémiás szerekkel kezelték. Ezek a szerek betegek százalékeinek közérzetét javították és meghosszabbították élettartamukat. Az így tovább élő diabetes-es betegeknek azonban számos szövödmény, így neuropathia, nephropathia, retinopathia, katarakták és atherosclerosis lépett fel. Ezek a szövödmények a szorbitnak a diabetes-es szövetben való nemkívánatos felhalmozódásával voltak kapcsolatosak, amely a diabetes-es beteget jellemző magas glükóz-szint következménye.

Az emlőállatokban és az emberekben a kulcsenzim, amely a hexózok poliollókká alakításában (szorbit ciklus) részt vesz, az aldóz-reduktáz. Kinoshita és munkatársai kimutatták [Kinoshita, J. H. és munkatársai: *Biochem. Biophys. Acta*, 158, 472, (1968)], hogy az aldóz-reduktáz központi szerepet játszik a galaktózos katarakták etiológiájában a galaktóz dulcittá (galaktittá) alakításának szabályozása révén; egy aldóz-reduktáz-inhibitor meg tudja gátolni a dulcit káros felhalmozódását a szemlencsékben. Kapcsolatot mutattak ki továbbá a megnövekedett glükózszint és a nemkívánatos szorbit-felhalmozódás között, a szemlencsében, a periferiális ideg és a vesében diabetes-es állatoknál [Pirie, A. és van Heyningen, R.: *Exp. Eye Res.*, 3, 124 (1964); Chylack, L. T. és Kinoshita, J. H.: *Invest. Ophthalmol.*, 8, 401 (1969), Ward, J. D., Baker, R. W. R.: *Diabetol.*, 6, 531 (1970)].

Az 1,3-dioxo-1H-benz[de]izokinolin-2(3H)-ecetsavat az aldóz-reduktáz hatásos inhibitoraként írták le [Dvornik, D. és munkatársai: *Science*, 182, 1146 (1973)]; az ismertetés szerint ez a vegyület alkalmas a diabetes szövödményeinek, így a diabetes-es kataraktáknak, neuropathiának, nephropathiának és retinopathiának a kezelésére (3 821 383. számú USA szabadalmi leírás). Hasonló hatásúak a 4 254 108. számú USA szabadalmi leírásban ismertetett tioxo-1H-benz[de]izokinolin-2(3H)-ecetsav-származék és a 4 254 109. számú USA szabadalmi leírásban ismertetett 1H-benz[de]izokinolin-2-(3H)-ecetsav-származékok is. Az (S)-6-fluor-2,3-dihidrospiro(4H-1-benzopirán-4,4'-imidazolidin)-2',5'-dion (szorbinil) is aldóz-reduktáz inhibitoraként vonta magára a figyelmet [Peterson, M. J. és munkatársai: *Metabolism*, 28 (Suppl. I.) 456, (1979)]. Ezek a vegyületek tehát értékes új le-

hetőséget nyújtanak a diabetes mellitus kezelésére.

A találmány tárgya új N-naftoil-glicin-származékok, amelyek az (I) általános képlettel jellemezhetők és amelyek hatásos aldóz-reduktáz inhibitorok. Ezek az új vegyületek szerkezetüket tekintve gyökeresen különböznek a fent ismertetett aldóz-reduktáz inhibitoroktól. Szerkezeti szempontból közel eső vegyületek a tioacil-aminosavak, például az N-fenil-tioxometil-N-metil-glicin, amelyet Lawson és Searle állítottak elő [J. Chem. Soc., 1556, (1957)] ennek a vegyületcsoportnak a kémiai tulajdonságait vizsgálva. A tioacil-aminosavakat különböző aminosavak, tiobenzoitio-ecetsavakkal végzett tiobenzoitiozéssel állítottak elő. Ezek között az anyagok és a találmány szerinti vegyületek között lényeges szerkezeti különbség az, hogy a tioamid tion részén levő aromás csoport más jellegű. Tioacil-amidokat ismertetnek a következő irodalmi helyeken is: *Chem. Abstr.*, 86, 189582f (1977), Cohen V. I. és munkatársai: *Eur. J. Med. Chem.*, 5, 480 (1966); *Chem. Abstr.*, 70, 11306a (1969), von Voss, J., Walter, W.: *Justus Liebig's Ann. Chem.*, 716, 209 (1968). A Cohen és Voss és munkatársai által leírt tioacil-amidok szerkezete abban különbözik a találmányunk szerinti vegyületektől, hogy legalább az N-atomon levő szubsztituens eltérő.

Szerkezeti szempontból hasonló ismert vegyület az N-[(1-naftil)-karbonil]-glicin [Chem. Abstr., 61, 4333f (1964); Cioranescu E. és munkatársai: *Rev. Chim. Acad. Rep. Populaire Roumaine*, 7 (2), 755 (1962)]. Az intermediereként használt vegyület abban tér el a találmányunk szerintiektől, hogy amid és nem tioamid.

A találmány szerinti N-naftoil-glicin-származékok az (I) általános képlettel jellemezhetők. A képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkil-, 2-5 szénatomszámú alkenilcsoport vagy fenil-metil-csoport,
 R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomszámú alkil-csoport,
 R^3 jelentése hidrogénatom, a naftalingyűrű 6-helyzetéhez kapcsolódó 1-6 szénatomszámú alkoxicsoport, vagy a naftalingyűrű 4-, 5- vagy 8-helyzetéhez kapcsolódó 1-4 szénatomszámú alkil- vagy 1-6 szénatomszámú alkoxicsoport, halogénatom, ciano-, nitro-, trihalogén-metil- vagy trihalogén-metil-tiocsoport, 2-5 szénatomos alkenil-csoport,
 R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, vagy
 R^3 és R^4 jelentése külön-külön a naftalingyűrű 3-7-es helyzetének bármelyikéhez kapcsolódó rövidszénláncú alkil- vagy alkoxicsoport.

A „halogénatom” megjelölés leírásunkban fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

A találmány szerinti vegyületek beadhatók embereknek és emlős állatoknak, például marháknek vagy nyulaknak, tiszta formában vagy gyógyszerkészítmény, például kapszula vagy tabletta alakjában, gyógyászatiilag elfogadható segédanyagokkal összekeverve. A találmány szerinti vegyületeket előnyösen orálisan adagoljuk; alkalmazhatjuk azonban helyileg is közvetlenül a szembe bevive steril, puffert – előnyösen 7,2–7,6 pH-jú – szemcseppek formájában. Az orális adagolás történhet szilárd készítményként, amely keményítőt, tejcukrot, bizonyos típusú agyagokat és más hasonló adalékokat tartalmazhat. Az orális adagolás megoldható oldatok alakjában is. A parenterális beadás is lehetséges steril, előnyösen 7,2–7,6 pH-jú, gyógyászatiilag elfogadható puffert tartalmazó oldatokként kiszerve.

A dozirozás az alkalmazás módjától a konkrét vegyület milyenségétől függ, emellett a kezelés során is változik. A kezelést általában kis, az optimálisnál lényegesen alacsonyabb dózissal kezdjük, majd kis lépésekben növeljük az adagot, amíg elérjük a hatásos szintet. Helyi alkalmazás céljára 0,05–0,2%-os oldat használható szemcseppeként. A beadás gyakorisága a kezelendő személyeknél változó, 2–3 naponkénti egy cseptől napi egyszeri adagig. Parenterális vagy orális alkalmazásra előnyösen 0,1–200 mg/kg/nap mennyiség használható, de ez is változhat a kezelendő személyeknél. Általában azonban legmegfelelőbb a napi 0,5–30 mg/testsúlykilogramm dózis.

Az egységadagok, például a kapszulák, tabletták, pirulák és hasonlóak 0,5–250 mg hatóanyagot tartalmazhatnak, előnyösen megfelelő mennyiségű gyógyászatiilag elfogadható hordozóval együtt. Így például az orális alkalmazásra szánt kapszulák körülbelül 5,0–250 mg hatóanyagot tartalmazhatnak gyógyászatiilag elfogadható hígítóanyaggal vagy anélkül. A tabletták, akár pezsgőtabletták, akár nem, 5,0–250

mg találmány szerinti hatóanyagot tartalmazhatnak szokásos hordozóanyagokkal. A tablettákat be is vonhatjuk. Az inert hígítószer, például a magnézium-karbonát és a laktóz, alkalmazhatók a szokásos szétválasztó szerekkel, például a magnézium-sztearáttal együtt.

Az orálisan adagolható szirupok vagy elixírek vízzeloldható sókból készíthetők, például N-[(5-/trifluor-metil/-6-metoxi-1-naftalenil)-tioxi-metil]-N-metil-glicin nátriumsóból, és előnyösen glicerinnel és etil-alkohollal is tartalmaznak mint oldószereket vagy konzerválószerkeket.

Az (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatók inzulinnal vagy orális hipoglikémiás szerekkel kombinálva is a diabetes mellitus kezelésére. Ebben az esetben kereskedelembe kapható inzulinkészítmények, vagy orális hipoglikémiás szerek, úgy mint acetohexamid, klórpropamid, tolazamin, tolbutamid vagy fenformin, használhatók. Az új vegyületek alkalmazhatók az inzulinnal vagy az orális hipoglikémiás szerrel egyidejűleg vagy azt követően. Az inzulinkészítmények és az orális hipoglikémiás szerek beadását, összetételét és dózisát orvosi szakírók ismertetik, így például a „Physicians’ Desk Reference”, 34. kiadás, Medical Economics Co., Oradell, N. J. USA, 1980. Kombinációs felhasználás esetén az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatiilag elfogadható sóikat a leírt módon alkalmazzuk. Az új vegyületeket az orális hipoglikémiás szerrel együtt gyógyszerkészítmény alakjában is kizsereghetjük, amely készítmény mindkét hatóanyagból a hatásos mennyiséget tartalmazza.

Az új vegyületek aldóz-reduktáz inhibitor hatása in vitro vizsgálati módszerrel mutatható ki a Hayman, S. és Kinoshita, J. H. által leírt-hoz hasonló módon [J. Biol. Chem., 240, 877, (1965)]. Hayman és Kinoshita módszerét annyiban módosítottuk, hogy a borjúszelemlencséből való enzimelőállítás során a végső kromatográfiás lépést kihagytuk. Az in vitro vizsgálattal az alábbi táblázatban feltüntetett eredményeket kaptuk.

Szubsztituensek jelentése az (I) általános képletben
(R⁵ = hidrogénatom)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	da sor- száma	rációknál in vitro		
					10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷
CH ₃	CH ₃	5-Br	H	3.	8		
CH ₃	CH ₃	5-CF ₃	6-CH ₃ O	23.	9		
CH ₃	H	5-Br	H	32.	93	87	47
H	H	3-Cl	4-CH ₃ O	32.	61	16	
CH ₃	H	4-Br	H	33.	91	77	32
CH ₃	H	8-Br	H	34.	88	75	24
CH ₃	H	5-CH ₃ O	H	35.	83	64	17
CH ₃	H	5-CH ₃	H	36.	89	74	26
CH ₃	H	5-Br	6-CH ₃ (CH ₂) ₄ O	37.	93	91	55
CH ₃	H	5-CN	H	38.	89	79	32
CH ₃	H	5-NO ₂	H	39.	91	83	43
CH ₃	H	5-Cl	H	40.	91	83	40
CH ₃	H	5-Br	6-CH ₃ O	41.	99	91	72
CH ₃	H	5-Br	6-CH ₃	42.	92	88	55
CH ₃	H	H	H	43.	85	51	13
CH ₃	H	4-Cl	H	44.	88	73	25
CH ₃	H	3-Cl	4-CH ₃ O	45.	85	78	33
CH ₃	H	5-Cl	7-Cl	46.	88	75	29
CH ₃	H	5-I	6-CH ₃ O	47.	98	95	72

Szubsztituensek jelentése az (I) általános képletben (R ⁵ = hidrogénatom)				Előállítási példaszám	Százalékos inhibíció különböző moláris koncentrációknál in vitro		
CH ₃	H	5-CN	6-CH ₃ O	48.	98	93	74
CH ₃	H	5-Br	6-CH ₃ O(CH ₂) ₃ O	49.	92	87	38
CH ₃	H	5-CH ₂ =(CH ₃)	H	50.	92	74	19
CH ₃	H	5-CH ₂ =C(CH ₃)	H	51.	91	72	21
CH ₃	H	3-CF ₃	6-CH ₃ O	52.	98	94	65
CH ₃	H	5-Br	6-[(3-CF ₃ -C ₆ H ₄)CH ₂ O]	53.	86	37	11
CH ₃	H	5-Br	6-[(4-Cl-C ₆ H ₄)CH ₂ O]	53a.	88	44	4
CH ₃	H	5-CF ₃	H	53b.	93	84	33
H	H	5-Br	H	54.	54	14	
n-C ₃ H ₇	H	5-Br	H	55.	91	70	19
CH ₂ =CH-CH ₂	H	5-Br	H	56.	92	77	27
C ₂ H ₅	H	5-Br	H	57.	85	72	24
n-C ₄ H ₉	H	5-Br	H	58.	86	65	19
CH ₂ C ₆ H ₅	H	5-Br	H	59.	86	69	20
CH ₃	H	5-CF ₃ S	6-CH ₃ O	65.	96	94	73

Az új vegyületek aldóz-reduktáz inhibítáló hatását, és alkalmazhatóságukat a diabetes-es szövödmények megelőzésére, enyhítésére és megszüntetésére galaktózemiás patkányokon végzett vizsgálattal határoztuk meg Dvornik és munkatársai korábban már hivatkozott módszerével. A kísérletek során következő módon jártunk el:

a) Négy vagy több, egyenként 6–6 him, 50–70 g-os, Sprague-Dawley törzsbe tartozó patkányból álló csoportot használtunk. Az első csoport – a kontroll – laboratóriumi tápos etetést kapott (laboratóriumi rágcslótáp, Purina), és 20 súly% koncentrációban glükózt. A kezelt galaktózemiás csoport ugyanazt a tápot kapta, de glükóz helyett galaktózzal. A harmadik csoport a galaktóztartalmú táplálékot kapta a vizsgálandó vegyülettel összekeverve. A galaktózkoncentráció a táplálékban azonos volt a kezelt csoportban és a kezelt galaktózemiás csoportban.

b) Négy nap múlva az állatokat megöltük, a szemgolyót eltávolítottuk és borotvapengével felmetsztük. A kiszabadított szemlencsét finoman leitatattuk szűrőpapírral és megmértük.

Az állatok üldőidegét kipreparáltuk és megmértük. Mindkét szövetet megfagyasztottuk és a dulcitmeghatározás előtt két hétig állni hagytuk.

5 c) A poliolmeghatározást Kraml, M. és Co-syns, L. módszerének módosított változatával hajtottuk végre [Clin. Biochem., 2, 373, (1969)]. Csak a reagenseknél hajtottunk végre két kisebb változtatást; öblítőelegyként 5 vegyes⁰/₀-os vizes triklór-ecetsav oldatot alkalmaztunk, és az alapoldatot 25 mg dulcitol 100 ml vizes triklór-ecetsav oldatban való feloldásával készítettük el (minden egyes kísérletnél a glükózzal etetett patkányok szöveteiben talált átlagértéket kivontuk a megfelelő patkányszövet egyedi értékeiből, hogy megkapjuk az akkumulálódott poliol mennyiségét).

20 A következő táblázatban feltüntetett eredmények azt mutatják, hogy az új vegyületek mérsékelik a dulcitol felhalmozódását a galaktózzal táplált patkányok szemlencséjében és üldőidegében. Az L-lel és N-nel jelölt értékek a dulcitol felhalmozódás százalékos csökkenését a szemlencséjében (L) és az üldőidegben (N) összehasonlítva a kezelt galaktózemiás és a kezelt patkányokat.

Szubsztituensek jelentése az (I) általános képletben				Dózis mg/kg/nap			
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵		L	N
CH ₃	H	5-Br	H	H	189	24	79
					121	20	70
					62	14	53
CH ₃	H	5-Cl	H	H	156	34	70
CH ₃	H	5-Br	6-CH ₃ O	H	162	34	—
					58	—	78
					29	—	58
					15	—	32
CH ₃	H	3-Cl	4-CH ₃ O	H	163	15	—
					25	—	27
CH ₃	H	5-Cl	7-Cl	H	52	29	45
CH ₃	H	5-CF ₃	6-CH ₃ O	H	26	15	94
CH ₃	CH ₃	5-CF ₃	6-CH ₃ O	H	11	10	44
CH ₃	H	5-CF ₃	H	H	11	2	36
CH ₃	H	6-CH ₃ O	H	H	162	—	32
CH ₃	H	4-CH ₃ O	5-CF ₃	6-CH ₃ O	144	33	85
					25	—	48
CH ₃	H	5-CF ₃ S	6-CH ₃ O	H	20,5	20	96
					9,1	—	55
					4,4	—	29

A találmány szerinti vegyületek előállítását az A reakcióvázlaton szemléltetjük, ahol R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a megadott, COOR jelentése észtercsoport.

Közelebbről az (I) általános képleteket a következőképpen állíthatjuk elő:

a) egy (II) általános képletű amidoésztert – ahol R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a megadott, R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, foszfor-pentaszulfiddal reagáltatunk, így a (III) általános képletű tioxoésztert kapjuk, és

b) a kapott (III) általános képletű tioxoésztert hidrolizáljuk, így olyan (I) általános képletű amidosavat kapunk, amelyben R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a megadott, R^2 jelentése hidrogénatom, vagy

c) a (II) általános képletű amidoésztert – ahol R^1 , R^3 , R^4 , R^5 és R jelentése az a) lépésnél megadott – hidrolizáljuk, így a (IV) általános képletű amidosavat kapjuk; ezt a vegyületet továbbreagáltatva foszfor-pentaszulfiddal olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a megadott, R^2 jelentése hidrogénatom.

Az a) lépésnél említett (III) általános képletű tioxoészterek magukban foglalják azokat az (I) általános képletű vegyületeket is, amelyekben R^2 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, ha R jelentése a (III) általános képletben rövidszénláncú alkilcsoport. A továbbiakban ezeket a vegyületeket a (III) általános képletű vegyületek említésekor a (III) általános képletbe beleértjük.

Még közelebbről a (II) általános képletű kiindulási anyag előállítható úgy, hogy egy (V) általános képletű naftalin-karbonsavat – ahol R^3 , R^4 és R^5 jelentése a megadott – egy (VI) általános képletű aminosavészterrel – ahol R^1 és R jelentése a megadott – kapcsolunk össze. A reakciót a B reakcióvázlat szemlélteti.

Az (V) és (VI) általános képletű vegyületek jól ismertek például a következő irodalmi helyen: Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry, F. Radt kiadás, III. sorozat, 12B kötet, Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 3965–4473, (1953). A naftalin-karbonsavak egy részének előállítását 1a.–1k. és a 61–63. példáink szemléltetik. Az (V) és (VI) képletű vegyület kapcsolását előnyösen a „karboxilaktivációs” kapcsolási eljárással hajtjuk végre. A karboxil-aktiváló csoportok ismertetése peptidkémiai szakkönyvekben (például Kopple, K. D., Peptides and Amino Acids, W. A. Benjamin, Inc., New York, 45–51, (1966) és Schröder, E., Lübke, K.: The Peptides, 1. kötet, Academic Press, New York, 77–128 (1965) megtalálható. A terminális karboxilcsoport aktivált formái például a savklorid, savbromid, anhidrid, azid, aktivált észter vagy O-acil-karbamid származékok – az utóbbiakat dialkil-karbodiimidből kaphatjuk. Előnyösen alkalmazható aktivált karboxilcsoportok a savklorid-, a benz-triazol-1-il-, a 2,4,5-triklór-fenil- vagy a szukcinimidcsoporttal aktivált észtercsoport.

A (II) általános képletű amidoésztert viz-

mentes körülmények között reagáltatjuk 2–5 mólekvalensnyi foszfor-pentaszulfiddal valamilyen inert oldószerben, például xilolban vagy toluolban, így a (III) általános képletű tioxoésztert kapjuk. A reakciót előnyösen 80–150 °C hőmérsékleten, 20 perctől 4 óráig terjedő reakcióidővel hajtjuk végre, előnyösen egy szerves bázis, például N-etil-morfolin, trietil-amin vagy piridin jelenlétében.

Ezután a (III) általános képletű tioxoésztert hidrolizálószerrel hidrolizáljuk, így a megfelelő (I) általános képletű vegyületet kapjuk, amelyben R^3 jelentése hidrogénatom. Ezt az átalakítást általában legelőnyösebben úgy hajtjuk végre, hogy hidrolizálószerként valamilyen bázist alkalmazunk. A hidrolizist megfelelő mennyiségű víz jelenlétében folytatjuk le, majd a reakcióelegyet megsavanyítjuk, így a kívánt savat kapjuk. A hidrolízis azonban nem korlátozódik a bázisos hidrolízisre, mivel a savas, vagy más körülmények között, például lítium-jodiddal kollidinben végrehajtott hidrolízis (Fieser, L. F., Fieser, M.: Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., New York, 615–617 (1969)) is alkalmazható. A savas hidrolízis akkor előnyös, ha az észter t-butil-észter.

A bázisos hidrolízis előnyös kiviteli alakja szerint az észtert erős bázissal, például nátrium- vagy kálium-hidroxiddal kezeljük, annyi víz jelenlétében, amennyi elegendő az észter hidrolíziséhez. A hidrolizist megfelelő oldószer, például metanol, etanol vagy 2-metoxi-etanol alkalmazásával hajtjuk végre. A reakcióelegyet 25–100 °C hőmérsékleten tartjuk, vagy az alkalmazott oldószer forráshőmérsékletén, amíg a hidrolízis lezajszódik; ez általában 10 perctől 6 óráig terjedő idő. A reakcióelegyet ezután megsavanyítjuk valamilyen savval, például ecetsavval, sósavval vagy kénsavval, hogy felszabadítsuk a savat.

Egy másik módszer szerint a (II) általános képletű amidoésztert a leírt körülmények között hidrolizálhatjuk a (IV) általános képletű vegyületté, amelyet foszfor-pentaszulfiddal kezelünk a leírt módon, így a megfelelő (I) általános képletű vegyületet kapjuk, amelyben R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a megadott és R^2 jelentése hidrogénatom. Megjegyezzük, hogy a pentaszulfidos reakcióelegy feldolgozása során az első lépés az elegy vizes elbontása kell legyen; ezáltal a reakcióelegyben esetleg jelenlevő tiosav – amely karboxilcsoport és a foszfor-pentaszulfid reakciója révén képződött – a megfelelő karbonsavvá alakul.

A (IV) általános képletű amidosavat a leírt módszerrel, a megfelelő naftalin-karbonsavklorid és a megfelelő aminosav – a (VI) képletű aminosavészternek megfelelő aminosav – reagáltatásával bázis (protonakceptor) jelenlétében is előállíthatjuk. Ezt a módszert N-[(1-naftil)-karbonil]-glicin előállítására használták. [Chem. Abstr., 61, 4333 f, (1964), megfelelője a következő cikk: Cioranescu, E. és munkatársai: Rev. Chim., Acad. Rep. Populaire Roumaine, 7, (2),

755, (1962)]. Ez az ismert eljárás azonban rosszabb, mint a találmány szerinti, mert a kitermelések alacsonyabbak.

A találmány szerinti (II) általános képletű amido-észterek közül és a (IV) általános képletű aminosavak közül egyeseknek szintén aldóz-reduktáz-inhibitor hatásuk van. A (IV) általános képletben

R^1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 2–5 szénatomos alkenilcsoport vagy fenil-metil-csoport;

R^3 a naftalingyűrű 4-, 5- vagy 8 helyzetében elhelyezkedő szubsztituens, amely lehet 1–4 szénatomos alkil-csoport, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, cianocsoport, nitrocsoport vagy trihalogén-metil-csoport;

R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom; vagy R^3 és R^4 a naftalingyűrű 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-helyzete közül két különböző helyzetben elhelyezkedő szubsztituens, melyek lehetnek 1–4 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, trihalogén-metil-csoport, trihalogén-metil-tio-csoport, (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–6 szénatomos) alkoxics csoport, fenil-metoxi-csoport, amely szubsztituálatlan vagy fenilgyűrűjén trihalogén-metil-csoporttal van helyettesítve és R^5 jelentése hidrogénatom; vagy R^3 , R^4 és R^5 mindegyike a naftalingyűrű különböző helyzetében, amely lehet 4-, 5- vagy 6-helyzet, elhelyezkedő szubsztituens, és mindegyik lehet 1–6 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom vagy trihalogén-metil-csoport; R jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport. Így például a korábban említett in vitro tesztben a következő eredményeket kaptuk a 60. példában leírt aminosavakra: N-[(5-bróm-1-naftil)-karbonil]-N-metil-glicin

(10⁻⁵, 64^{0/0}; 10⁻⁶, 21^{0/0}) és -

N-[(5-trifluor-metil-6-metoxi-1-naftil)-karbonil]-N-metil-glicin

(10⁻⁵, 94^{0/0}; 10⁻⁶, 93^{0/0}; 10⁻⁷, 60^{0/0}).

A találmány szerinti megoldást a következő, nem korlátozó példákkal szemléltetjük.

1. példa

5-(1-Metil-etenil)-1-naftalin-karbonsav [(V) általános képletű vegyület R^3 jelentése 5-CH₂=C(CH₃), R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom]

14,21 g 1-bróm-5-(1-metil-etenil)-naftalin (Short, W. F., Wang, H.: J. Chem. Soc., 991, (1950)) 140 ml dietil-éterrel készített oldatát nitrogénatmoszférában 0 °C-on cseppenként hozzáadjuk egy dietil-éteres etil-magnézium-bromid elegyhez (2,94 g magnézium és 4,29 ml etil-bromid 30 ml dietil-éterben). Az elegyet 20 °C-on keverjük 18 óra hosszat, majd visszafolytatás közben forraljuk egy órán át. A lehűtött oldatot feleslegben levő szárazjégre öntjük, majd az elegyet dietil-éterben oldjuk. A kapott oldatot 2 n vizes kénsavoldattal, konyhasóoldattal és 10^{0/0}-os nátrium-hidrogén-karbonáttal mossuk (négyszer). A lúgos mosóleveket egyesítjük és pH 3-ig megsavanyítjuk 6 n vizes sósavval. A kivált szilárd anyagot összegyűjtjük, vízzel mossuk és szárítjuk; 9,7 g cím sze-

rinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 138–140 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) δ = 2,15 (s, 3H), 5,0 és 5,38 (2s, 2H), 8,0 (m, 6H), 10,75 (s, 1H).

1a. példa

5-(1-Metil-etil)-1-naftalin-karbonsav [(V) általános képletű vegyület, R^3 jelentése 5-(CH₃)₂CH, R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom]

4,36 g 5-(1-metil-etenil)-1-naftalin-karbonsavat (1. példa szerinti termék) feloldunk 150 ml etanolban, és 5^{0/0}-os szénhordozós palládium-katalizátorral hidrogénezzük 20 °C-on. A hidrogénfelvétel 3 óra elmúltával fejeződik be. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk és a szűrletet bepároljuk, így a cím szerinti terméket kapjuk, amelynek olvadáspontja 148–150 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) δ = 1,4 (d, J=7Hz, 6H), 3,75 (szeptuplett, J=7Hz, 1H), 8,0 (m, 6H), 10,1 (s, 1H).

1b. példa

5-Bróm-6-metoxi-1-naftalin-karbonsav [(V) általános képletű vegyület, R^3 jelentése 5-Br, R^4 jelentése 6-CH₃ és R^5 jelentése hidrogénatom]

2,49 ml (45 mmól) bróm 50 ml jégecettel készített oldatát cseppenként hozzáadjuk 8,9 g (44 mmól) 6-metoxi-1-naftalin-karbonsav [Price, C. C. és munkatársai: J. Am. Chem. Soc., 69, 2261 (1947)] 300 ml jégecettel készített, kevert oldatához jeges fürdőn való hűtés közben. A kivált csapadékot összegyűjtjük, ecetsavval majd vízzel mossuk és jégecetből kristályosítjuk; a cím szerinti terméket kapjuk, amelynek olvadáspontja 262–264 °C.

NMR spektrum (DMSO-d₆) δ = 3,96 (s, 3H), 7,5–7,8 (m, 3H), 7,95 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,82 (2d, 1H).

1c. példa

5-Bróm-6-metil-1-naftalin-karbonsav [(V) általános képletű vegyület, R^3 jelentése 5-Br, R^4 jelentése 6-CH₃ és R^5 jelentése hidrogénatom]

Az 1b. példában leírt módon járunk el azzal az eltéréssel, hogy 6-metoxi-1-naftalin-karbonsav helyett ekvivalens mennyiségű 6-metil-1-naftalin-karbonsavat [Price, C. C., és munkatársai: J. Am. Chem. Soc., 63, 1857 (1941)] használunk. A cím szerinti termék olvadáspontja etanol:metanol = 3:1 arányú elegyből kristályosítva 253–255 °C.

NMR spektrum (DMSO-d₆) δ = 2,6 (s, 3H), 8,0 (m, 5H), 10,5 (széles, 1H).

1d. példa

3-Klór-4-metoxi-1-naftalin-karbonsav [(V) általános képletű vegyület, R^3 jelentése 3-Cl, R^4 jelentése 4-CH₃O és R^5 jelentése hidrogénatom]

15,5 g (70,2 mmól) 3-klór-4-metoxi-1-naftalin-karboxaldehidet [Ablewhite, A. J., Woolridge, K. R. H.: J. Chem. Soc. (C), 2488, (1967)] hozzáadjuk ezüst-oxid 10^{0/0}-os nátrium-hidroxiddal (16,9 g nátrium-hidroxid oldva 170 ml vízben) és 100 ml dioxánnal készített szuszpenziójához. Az elegyet keverés közben 80 °C-on

tartjuk 7 óra hosszat. A csapadékot diatoma-földön (kereskedelmi neve Celite) kiszűrjük, majd a tiszta szűrletet szárazra pároljuk, a maradékot vízben oldjuk, az oldatot megsavanyítjuk, a kiváló csapadékot kiszűrjük, és feloldjuk etil-acetátban. Az oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, és az egyesített vizes extraktumokat megsavanyítjuk. A csapadékot szűrővel elválasztjuk és etanol és víz elegyből átkristályosítjuk; a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 187–189 °C. NMR spektrum (DMSO- d_6): $\delta = 4,0$ (s, 3H), 8,15 (m, 5H), 13,3 (széles, 1H). IR spektrum (Nujol): 2900, 1700, 1260, 1160 cm^{-1} . UV spektrum (EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 303$ (ϵ 7400), 231 (56 300).

Elemanalízis eredmények:

Számított:	C 60,90(%)	H 3,83(%)
Talált:	C 60,71(%)	H 3,87(%)

1e. példa

5,7-Diklór-1-naftalin-karbonsav [(V) általános képletű vegyület, R^3 jelentése 5-Cl, R^4 jelentése 7-Cl és R^5 jelentése hidrogénatom]

20 g (119 mmól) benz[c, d]indol-2(1H)-on 275 ml jégecettel készített szuszpenziójához keverés közben 20–22 °C-on cseppenként hozzáadunk 36,8 g (273 mmól) szulfuril-kloridot. Az elegyet visszafolyatás közben forraljuk másfél óra hosszat, lehűtjük és szűrjük, a szilárd anyagot jégecettel mossuk és toluolból átkristályosítjuk; 6,8-diklór-benz[c, d]indol-2(1H)-ont kapunk, amelynek olvadáspontja 265 °C [Rozhinskij, Y. T.: Zhur. Org. Khim., 8, 2388 (1972)]. A vegyület 14 g-ját (58,8 mmól) összekeverjük 20%-os vizes nátrium-hidroxiddal és visszafolyatás közben forraljuk 4 óra hosszat, majd lehűtjük, hozzákeverünk 3,8 g (55 mmól) nátrium-nitritet, cseppenként hozzáadjuk 45 ml koncentrált kénsav 180 ml vízzel készített oldatához, amelyet 0–5 °C hőmérsékleten tartunk. A diazóniumsót nátrium-bromid hozzáadásával kisózzuk, kiszűrjük, és nedvesen (szárítása veszélyes) hozzáadjuk 39,2 g nátrium-hipofoszfát ($\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 100 ml vízzel készített oldatához. Az elegyet 20–22 °C-on keverjük 48 óra hosszat, a szilárd részt kiszűrjük és szuszpendáljuk 300 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatban. Az oldhatatlan részt kiszűrjük és újra szuszpendáljuk 200 ml forró, telített nátrium-hidrogén-karbonátban. A szuszpenziót szűrjük, a szűrletet lehűtjük, a kapott csapadékot – amely a cím szerinti termék nátriumsója – kiszűrjük. A szabad savat a só vízben való szuszpendálásával és a szuszpenzió megsavanyításával állítjuk elő. További terméket kapunk a nátriumsó szűrletének megsavanyításával. Az egyesített kristályokat etanolból átkristályosítva 5,8 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 253–254 °C.

NMR spektrum (DMSO- d_6): $\delta = 8,3$ (m, 5H), 10,6 (széles, 1H),

UV spektrum (EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 333$ nm (ϵ 2350), 298 (7000), 230 (53 300).

8

1f. példa

5-Jód-6-metoxi-1-naftalin-karbonsav [(V) általános képletű vegyület, R^3 jelentése 5-I, R^4 jelentése 6- CH_3O és R^5 jelentése hidrogénatom]

15 g (69,4 mmól) 6-metoxi-1-naftalin-karbonsav-metilészter (Price, C. C. et al.: J. Am. Chem. Soc., 69 2261 (1947)) 110 ml 80%-os ecetsavval és 0,97 ml 98%-os kénsavval készített oldathoz keverés közben 7,08 g jódot és 2,78 g jódsavat adunk. Az oldatot 50 °C-on tartjuk 5 óra hosszat, majd lehűtjük és 100 ml vízbe öntjük. A reagálatlan jód elbontására nátrium-hidrogén-szulfidot adagolunk, majd a csapadékot összegyűjtjük, vízzel mossuk és etanolból átkristályosítjuk, így a cím szerinti vegyület metilészterét kapjuk, amelynek olvadáspontja 98–99 °C.

NMR spektrum (CDCl_3): $\delta = 3,95$ (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 8,00 (m, 5H)

20 Az észter 7,1 g-ját (21 mmól) összekeverjük 35 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid oldattal és 19,5 ml metanollal, és visszafolyatás közben forraljuk 1 óra hosszat. Az oldatot ezután a jégfürdő hőmérsékletére hűtjük és megsavanyítjuk 1 n sósavval. A csapadékot összegyűjtjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson, foszfor-pentoxid felett szárítjuk. 7 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 259–261 °C.

30 NMR spektrum (DMSO- d_6): $\delta = 4,0$ (s, 3H), 8,15 (m, 5H), 10,56 (széles, 1H).

1g. példa

5-Ciano-6-metoxi-1-naftalin-karbonsav [(V) általános képletű vegyület, R^3 jelentése 5-CN, R^4 jelentése 6- CH_3O , és R^5 jelentése hidrogénatom]

26,6 g (0,167 mól) bróm 25 ml jégecettel készített oldatát cseppenként hozzáadjuk 30 g (0,139 mól) 6-metoxi-1-naftalin-karbonsav-metilészter 2,75 ml jégecettel készített oldatához. A csapadékot összegyűjtjük, vízzel mossuk és etanolból kristályosítjuk; 33,3 g 5-bróm-6-metoxi-1-naftalin-karbonsav-metilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 119 °C.

45 NMR spektrum (CDCl_3): $\delta = 3,97$ (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 7,35 (d, $J = 9,25$ Hz, 1H), 7,4 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 6,75$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 8,9 (d, $J = 9,25$ Hz, 1H).

50 Az észter 10,1 g-ját (34 mmól) 3,4 g (17 mmól) $\text{Cu}_2(\text{CN})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ -dal együtt desztillált dimetil-formamidban hevítjük 180 °C-on 5 óra hosszat, 15 csepp piridin jelenlétében. A forró elegyet 50 g jég és 50 ml tömény ammónium-hidroxid elegybe öntjük, a csapadékot összegyűjtjük, vízzel mossuk és kloroform és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk, így 5,6 g 5-ciano-6-metoxi-1-naftalin-karbonsav-metilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 210–211 °C.

60 NMR spektrum (CDCl_3): $\delta = 3,95$ (s, 3H), 4,15 (s, 3H).

A kapott észter 5,95 g-jának (24,66 mól) 100 ml 2-metoxi-etanollal készített oldatához keverés közben 20–22 °C-on hozzáadunk 12,3 ml

65

4 n vizes nátrium-hidroxid oldatot. A reakcióelegyet 20–22 °C-on keverjük 60 óra hosszat, majd vízzel hígítjuk, 0 °C-ra hűtjük és megsavanyítjuk 1 n vizes sósavval. A csapadékot összegyűjtjük és szárítjuk; 5,6 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 290 °C fölött van.

NMR spektrum (DMSO- d_6) $\delta = 4,1$ (s, 3H), 8,1 (m, 5H).

1h. példa

5-(Trifluor-metil)-6-metoxi-1-naftalin-karbonsav [(V) általános képletű vegyület, R^3 jelentése 5-trifluor-metil-csoport, R^4 jelentése 6-metoxi-csoport és R^5 jelentése hidrogénatom]

Összekeverünk 10,26 g (30 mmól) 1f. példa szerint előállított 5-jód-6-metoxi-1-naftalin-karbonsav-metilésztert, 12 g (61,2 mmól) trifluor-metil-jodidot, 5,7 g frissen készített rézpórt (előállítása a következő irodalmi hely szerint: Brewster, R. O., Groening, R.: Organic Syntheses, Coll. Vol. II., John Wiley and Sons kiadó, New York, 1948, 445. oldal) és 45 ml piridint és a keveréket rozsdamentes acél autoklávba töltjük, majd keverés közben 120 °C-on tartjuk 20 óra hosszat és lehűtjük szobahőmérsékletre. Az elegyet ezután dietil-éter és etil-acetát 1:1 arányú elegyével hígítjuk, az oldhatatlan részt kiszűrjük, a szűrletet 1 n vizes sósavval mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot etanolból kristályosítjuk, így a cím szerinti vegyület metilészterét kapjuk 6,4 g mennyiségben; olvadáspont 79–80 °C, NMR spektrum (CDCl₃) $\delta = 3,95$ (s, 6H), 8,00 (m, 5H). A kapott észter 6,3 g-ját (27 mmól) elegyítjük 34,12 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldattal és 100 ml metanollal, és az elegyet 20–22 °C-on keverjük 4 óra hosszat. Az elegy pH-ját 7-re állítjuk be 1 n vizes sósavval, a metanolt kidesztilláljuk és a besűrített elegyet 2-es pH-ra megsavanyítjuk 1 n vizes sósavoldattal. A kapott csapadékot összegyűjtjük, szárítjuk, így 6 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 218–219 °C; NMR spektrum (d_6 -dimetil-szulfoxidban) $\delta = 4,0$ (s, 3H), 8,3 (m, 5H), 10,6 (széles, 1H).

1i. példa

5-Bróm-6-[3-(trifluor-metil)-fenil-metoxi]-1-naftalin-karbonsav [(V) általános képletű vegyület, R^3 jelentése 5-brómatom, R^4 jelentése 6-[(3-CF₃-C₆H₄)-CH₂O] képletű csoport, R^5 jelentése hidrogénatom]

33,35 g (0,11 mól) 5-bróm-6-metoxi-1-naftalin-karbonsavat, amelyet az 1b. példában leírt módon állítottunk elő, elegyítünk 460 ml jégcettel és 417 ml 47%-os vizes hidrogén-bromiddal, és az elegyet visszafolyatás közben forraljuk 9 óra hosszat. A kapott csapadékot összegyűjtjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson, foszfor-pentoxid felett szárítjuk. A csapadékot átkristályosítjuk etanol és víz elegyből, így 21,45 g 5-bróm-6-hidroxi-1-naftalin-karbonsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 225 °C felett van; NMR spektrum (d_6 -dimetil-

szulfoxidban) $\delta = 8,0$ (m, 5H), 11,0 (széles, 1H), 12,6 (széles, 1H).

A kapott sav 1,2 g-ját (4,5 mmól) szuszpenzáljuk 25 ml száraz dimetil-formamidban, és a szuszpenzióhoz keverés közben, kis részletekben nátrium-hidridet (0,43 g, 9,0 mmól, 50%-os ásványolajos szuszpenzió) adagolunk. A keverést folytatjuk, amíg a hidrogénfejlődés meg nem szűnik, majd az elegyhez hozzáadjuk 2,63 g (13,5 mmól) 3-(trifluor-metil)-fenil-metil-klorid 5 ml száraz dimetil-formamiddal készített oldatát cseppenként, és az elegyet 50–60 °C-on tartjuk 1 óra hosszat. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson teljesen lepároljuk, a maradékot vízzel eldörzsöljük, és a szilárd részt szűrővel elválasztjuk a víztől. A szilárd anyagot hexánnal mossuk a maradék ásványolaj eltávolítására, majd átkristályosítjuk etanol és víz elegyből. 1,7 g 5-bróm-6-[(3-trifluor-metil)-fenil-metoxi]-1-naftalin-karbonsav-3-trifluor-metil-észtert kapunk, amelynek olvadáspontja 114–115 °C, IR spektrum (CHCl₃): 1715 cm⁻¹.

A kapott észter 1,7 g-ját (2,9 mmól) elegyítjük 20 ml metanollal és 4 ml 1 n vizes nátrium-hidroxiddal, majd az elegyet 24 óra hosszat keverjük 20–22 °C-on. További 1 n vizes nátrium-hidroxid adagolása után 40 °C-on keverjük 4 órán át, majd az oldószert lepároljuk. A maradékot feloldjuk vízben és az oldatot megsavanyítjuk, a kiváló csapadékot összegyűjtjük, vízzel mossuk, szárítjuk és etanolból átkristályosítjuk; 1,0 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 229–230 °C; NMR spektrum (d_6 -dimetil-szulfoxidban) $\delta = 5,5$ (s, 2H), 8,1 (m, 9H), 10,5 (széles, 1H).

Az 1i. példában leírt eljárást követve, de 3-(trifluor-metil)-fenil-metil-klorid helyett ekvivalens mennyiségű 4-klór-fenil-metil-kloridot alkalmazva 5-bróm-6-(4-klór-fenil-metoxi)-1-naftalin-karbonsavat kapunk, amelynek NMR spektruma (d_6 -dimetil-szulfoxidban) $\delta = 5,4$ (s, 2H), 7,7 (m, 9H), 11,0 (széles, 1H).

1j. példa

5-(Trifluor-metil)-1-naftalin-karbonsav [(V) általános képletű vegyület, R^3 jelentése 5-trifluor-metil-csoport és R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom]

8,8 g (28 mmól) 5-jód-1-naftalin-karbonsav-metilésztert [Seer, C., és School, R.: Justus Liebigs Ann. Chem., 398, 82, (1913)] elegyítünk 12 g (61,2 mmól) trifluor-metil-jodiddal, 5,7 g frissen készített rézpórral [Brewster, R. O. és Groening, T.: Organic Syntheses, Coll. Vol. II, John Wiley and Sons, New York, 445, (1948)], továbbá 45 ml piridinnel. Az elegyet rozsdamentes acél autoklávba töltjük, és rázás közben 130 °C-on tartjuk 24 óra hosszat, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Az elegyet az oldhatatlan rész eltávolítására szűrjük, a szűrletet 1 n vizes sósavoldattal, vízzel és konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot metanolból kristályosítjuk, így 4,3 g 5-(trifluor-me-

til)-1-naftalin-karbonsav-metilésztert kapunk, amelynek NMR spektruma (CDCl_3 -ban): $\delta = 4,0$ (s, 3H), 8,0 (m, 6H).

4,25 g (16,72 mmól) fenti észtert szuszpenziónk 100 ml metanolban, és a szuszpenzióhoz 2 n vizes nátrium-hidroxid oldatot (16,72 ml, mólekvalens) adunk. Az elegyet 20–22 °C-on keverjük 18 óra hosszat, majd a kapott tiszta oldat pH-ját 8-ra állítjuk be 1n vizes sósavval és az elegyet csökkentett nyomáson besűrítjük. A besűrített maradék pH-ját 1 n vizes sósavval 3-ra állítjuk, a csapadékot összegyűjtjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson szárítjuk. A cím szerinti terméket kapjuk, amelynek olvadáspontja 206–208 °C.

2. példa

N-[(5-Bróm-1-naftil)-karbonil]-N-metil-glicin-metilészter [(II) általános képletű vegyület, R^1 és R jelentése metilcsoport, R^3 jelentése 5-brómatom és R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom] előállítás.

A) eljárás

10 g (39,8 mmól) 5-bróm-1-naftalin-karbonsav [(V) általános képletű vegyület, előállítása: Short, W. F., Wang, H.: J. Chem. Soc., 990, 1950] 100 ml tionil-kloriddal készített szuszpenziójához 5 csepp dimetil-formamidot adunk. A szuszpenziót óvatosan forráspontig hevítjük (vigyázni kell, mert igen élénk reakció indulhat be), és 20 percig forraljuk visszafolyatás közben. Ezután az elegyet szárazra pároljuk, a szilárd maradékhoz toluolt adunk és ismét szárazra pároljuk. A maradékot feloldjuk 100 ml piridinben, az oldatot jeges fürdőn lehűtjük és részletekben hozzáadunk 11,1 g (79,6 mmól) száraz N-metil-glicin-metilészter-hidrokloridot [(VI) általános képletű kiindulási anyag]. Az elegyet 20 °C-on keverjük 2 óra hosszat, majd visszafolyatás közben forraljuk 1 órán át. A piridint lepároljuk, az olajos maradékhoz vizet adunk, és az elegyet háromszor 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 1 n vizes sósavoldattal, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és konyhasóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk, faszénnel kezeljük, szűrjük és bepároljuk. A maradékot dietil-éterből vagy etanolból kristályosítva a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 91–92 °C. NMR spektrum (CDCl_3 -ban): $\delta = 2,8$ és 3,25 (2s, 3H), 3,6 és 3,85 (2s, 3H), 4,35 (széles, 2H), 7,75 (m, 6H). UV spektrum: λ_{max} (EtOH) = 321 nm ($\epsilon = 775$), 316 (1100), 299 (6600), 289 (9250), 279 (7400) és 225 (66 600). Analíziseredmények:

Számított: C=53,59%; H=4,20%; N=4,17%
Talált: C=53,60%; H=4,27%; N=4,21%

B) eljárás

12,8 g (52 mmól) 5-bróm-1-naftalin-karbonsavat [(V) általános képletű vegyület] elegyítünk 7,0 g (52 mmól) 1-hidroxi-benzotriazollal és 200 ml dimetil-formamiddal. Az elegyhez 10,6 g N,N'-diciklohexil-karbodiimidet adunk 30 ml dimetil-formamidban oldva, majd 20 °C-on keverjük 1 óra hosszat és 0 °C-ra hűtjük. A lehűtött elegyhez 7,25 g (52 mmól) N-metil-glicin-metilészter-hidrokloridot, majd 6,7 ml (52 mmól) N-etil-morfolint adunk. Az elegyet 30 percig keverjük 0 °C-on, majd 18 óra hosszat 20 °C-on, ezután szűrjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot kromatografáljuk 325 g szilikagélén és etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegyével eluáljuk. A tiszta frakciókat állni hagyjuk; 10,5 g terméket kapunk, amelyet etil-acetáttól átkristályosítunk, így a cím szerinti terméket kapjuk, amely azonos az A) eljárással kapott termékkel.

3. példa

N-[(5-Bróm-1-naftil)-tioxo-metil]-N-metil-glicin-metilészter [(I) általános képletű vegyület, R^1 és R^2 jelentése metilcsoport, R^3 jelentése 5-brómatom és R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom].

35,5 g (106 mmól) 2. példa szerinti N-[(5-bróm-1-naftil)-karbonil]-N-metil-glicin-metilészter 100 ml száraz piridinnel készített oldatához 44,5 g (200 mmól) foszfor-pentaszulfidot adunk keverés közben, részletekben. Az elegyet keverjük és visszafolyatás közben forraljuk másfél órán át, majd 1 liter 50–80 °C-os vízbe öntjük (vigyázni kell, mert jelentős mennyiségű kén-hidrogén fejlődik), és hagyjuk 20–22 °C-ra hűlni szobahőmérsékletre, ezután szűrjük és a szűrletet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot 1 n vizes sósavval, konyhasóoldattal, telített nátrium-karbonát oldattal majd ismét konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot átkristályosítjuk etanol és víz 4:1 arányú elegyből, így a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 85–86 °C; NMR spektrum (CDCl_3 -ban): $\delta = 3,0$ (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,58 és 5,37 (2d, J = 17, 2H), 7,1–8,3 (m, 6H).

UV spektrum (EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 281$ nm ($\epsilon = 14 480$), 218 (14 480).

A 2., majd a 3. példa szerinti eljárást követve és a megfelelő (V) általános képletű kiindulási anyagot alkalmazva az 5-bróm-1-naftalin-karbonsav helyett, előállíthatók a többi (I) általános képletű vegyületek is, amelyekben R^1 és R^2 jelentése egyaránt metilcsoport. Ilyen vegyületeket sorolunk fel a 2. és 3. táblázatban a megfelelő kiindulási anyagot is megjelölve.

1. táblázat

Példa	(V) képletű kiindulási anyag (R ⁵ = H)	R ³	R ⁴	Termék: N-[(y-1-naftil)-tioxo- metil]-N-metil-glicin-metil- észter
4.	4-Br	H	H	y = 4-brómatom; NMR (CDCl ₃) δ = 2,85 és 3,25 (2s, 3H), 3,6 és 3,85 (2s, 3H), 4,35 (m, 2H), 7,7 (m, 6H); IR (CHCl ₃) = 1730, 1620 cm ⁻¹ . Kitermelés: 80%
5.	8-Br	H	H	y = 8-brómatom; IR (CHCl ₃) = 1730, 1480, 1380, 1080 cm ⁻¹ ; NMR (CDCl ₃) δ = 3,0 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 7,5 (m, 6H). Kitermelés: 26%
6.	5-CH ₃ O	H	H	y = 5-metoxi-csoport; NMR (CDCl ₃) δ = 2,81 és 3,21 (2s, 3H), 3,58 és 3,80 (2s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,37 (széles, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 8,27 (m, 1H); IR (CHCl ₃) = 1740, 1630, 1578 cm ⁻¹ . Kitermelés: 72%
7.	5-Me	H	H	y = 5-metil-csoport; NMR (CDCl ₃) δ = 2,68 (s, 3H), 3,05 (3H), 3,85 (3H), 3,75 és 4,9 (m, 2H), 7,6 (s, 6H). Kitermelés: 40%
8.	5-Br	6-[CH ₂] (CH ₂) ₄ O	H	y = 5-bróm- és 6-pentil-oxi-csoport; olvadáspont 80–83 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 0,9 (t, 7 = 7Hz, 3H), 1,1–2,0 (széles, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 7,1–8,5 (széles, 5H). Kitermelés: 66%
9.	5-CN	H	H	y = 5-ciano-csoport; NMR (CDCl ₃) δ = 3,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,45 és 5,45 (d, 2H), 7,18 (m, 6H). Kitermelés: 81%
9a.	4-CN	H	H	y = 4-ciano-csoport; NMR (CDCl ₃) δ = 3,1 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,55 és 5,25 (2d, J = 17Hz, 2H), 7,0–8,4 (m, 6H).
10.	5-NO ₂	H	H	y = 5-nitro-csoport; olvadáspont 116–117 °C. Kitermelés: 40%
11.	5-Cl	H	H	y = 5-klóratom; tömegspektrum m/e = 307/309 (M ⁺), 274/276 (M ⁺ -H, s), 248/246 (M ⁺ -COOMe). Kitermelés: 35%
12.	5-Br	6-CH ₃ O	H	y = 5-bróm- 6-metoxi-csoport; olvadáspont 115–117 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 3,00 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,98 (s, 3H). Kitermelés: 42%
13.	5-Br	6-CH ₃	H	y = 5-bróm- 6-metil-csoport; NMR (CDCl ₃) δ = 2,6 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,5 és 5,35 (d, J = 16,5Hz, 2H), 7,7 (m, 5H). Kitermelés: 79%
14.	H	H	H	* IR (CHCl ₃) = 1735 cm ⁻¹ . Kitermelés: 73%
15.	4-Cl	H	H	y = 4-klóratom; olvadáspont 100–101 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 3,10 és 3,62 (2s, 3H), 3,90 és 3,70 (2s, 3H), 4,04, 4,55 és 5,37 (s, 2d, J = 16Hz, 2H), 7,2–8,4 (m, 6H); IR (CHCl ₃) = 1740 cm ⁻¹ ; UVλ max (EtOH) = 283 nm (ε

* y nincs értelmezve, mivel a vegyület N-[(1-naftil)-tioxo-metil]-N-metil-glicin-metilészter.

1. táblázat (folytatás)

Példa	(V) képletű kiindulási anyag (R ⁵ = H)	R ³	R ⁴	Termék: N-[(y-1-naftil)-tioxo- metil]-N-metil-glicin-metil- észter
5				7,100), 219 (52,000); Elem-analízis: számított C 58,54%, H 4,58%, N 4,55%; talált: C 58,58%, H 4,76%, N 4,58%. Kitermelés: 55%
10	16.	3-Cl	4-CH ₃ O	y = 3-klór- és 4-metoxi-csoport; olvadáspont 85–86 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 3,05 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,58 és 5,3 (2d, J = 17Hz, 2H), 7,6 (m, 5H). Kitermelés: 66%
15	17.	5-Cl	7-Cl	y = 5- és 7-klór-atom; tömegspektrum m/e = 325/327/329 (M ⁺), 266, 268, 270 (M ⁺ - COOCH ₃), 223/225/227 (M ⁺ - CH ₃ -N-CH ₂ COOH ₃). Kitermelés: 58%
20	18.	5-I	6-CH ₃ O	y = 5-jód- és 6-metoxi-csoport; olvadáspont 149–150 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 3,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,4 és 5,45 (d, 2H), 7,6 (m, 5H). Kitermelés: 70%
25	19.	5-CN	6-CH ₃ O	y = 5-ciano- és 6-metoxi-csoport; olvadáspont 164–165 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 3,05 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,35 és 5,55 (d, J = 16,8Hz, 2H), 7,80 (m, 5H). Kitermelés: 53%
30				
35				
40				
45				
50				
55				

Az 1. táblázatban szereplő (V) általános képletű kiindulási anyagokat a következő irodalmi helyeken ismertetik: 4. példa: Jacobs T. L. és munkatársai: J. Org. Chem. 11, 27 (1946); 5. példa: Rule H. G. és munkatársai: J. Chem. Soc., 168 (1934); 6. példa: Girardet, A., Lorusso N.: Helv. Chim. Acta., 49, 471 (1966); 7. példa: Dewar, M. J. S. és Grisdale P. J.: J. Am. Chem. Soc., 84, 3541 (1962); A 8. példa kiindulási anyagát leírásunk 1c. példája, a 9., 9a., 10. és 11. példákét Dewar M. J. S., Grisdale P. J.: J. Am. Chem. Soc., 84, 3541 (1962); a 12. példa kiindulási anyagát leírásunk 1b. példája mutatja be, a 13. példát az 1c., és 14. példát Gilman H. és munkatársai „Organic Syntheses” 2. kötet, John Wiley and Sons, New York, N. Y., USA, 1948. 425. oldal; a 15. példát Jacobs T. L. és munkatársai: J. Org. Chem., 11 27 (1946); a 16. példa kiindulási anyagát 1d. példánk, a 17. példát 1e. példánk, a 18. példát 1f. példánk, végül a 19. példát 1g. példánk szemlélteti.

2. táblázat

Példa	(V) képletű kiindulási anyag (R ⁵ = H)	R ³	R ⁴	Termék: N-[(y-1-naftil)-tioxo- metil]-N-metil-glicin-metil- észter
60	20.	5-Br	6-[CH ₂ O] (CH ₂) ₃ O	y = 5-bróm- és 6-(3-metoxi-propoxi)-csoport; NMR (CDCl ₃) δ = 2,1 (m, 4H), 3,35 (s, 6H), 3,55 (m, 4H), 4,25 (t, J = 6Hz, 2H), 4,45 (t, J = 6Hz, 2H), 7,4 (m, 2H), 8,0 (d,
65				

2. táblázat (folytatás)

Példa	(V) képletű kiindulási anyag (R ⁵ = H)	R ⁴	Termék: N-[(γ-1-naftil)-tioxo-metil]-N-metil-glicin-metil-észter
21.	5-[CH ₂ =C(CH ₃)]	H	J = 8Hz, 1H), 8,4 (d, J = 8Hz, 1H), 8,85 (d, J = 8Hz, 1H). Kitermelés: 88%
22.	5-[(CH ₃) ₂ CH]	H	y = 5-(1-metil-etenil)-csoport; olvadáspont: 93–95 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 2,15 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,55 és 5,3 (2s, 2H), 5,0 és 5,35 (2s, 2H), 7,6 (m, 6H). Kitermelés: 55%
23.	5-CF ₃	6-CH ₃ O	y = 5-(1-metil-etil)-csoport; NMR (CDCl ₃) δ = 1,35 (m, 5H), 3,0 és 3,55 (2s, 3H), 3,65 és 3,85 (2s, 3H), 4,95 (2H), 7,5 (m, 6H). Kitermelés: 70%
24.	5-Br	6-[(3-CF ₃ -C ₆ H ₄)-CH ₂ O]	y = 5-(trifluor-metil)- és 6-metoxi-csoport; olvadáspont: 109–110 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 3,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,35 és 5,45 (d, 2H), 7,7 (m, 5H). Kitermelés: 56%
24a.	5-Br	6-[(4-Cl-C ₆ H ₄)-CH ₂ O]	y = 5-bróm- és 6-(3-trifluor-metil)-fenil-metoxi]-csoport; NMR (CDCl ₃) δ = 3,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,4 és 5,4 (2d, J = 16,5 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,6 (m, 9H). Kitermelés: 26%
24b.	5-CF ₃	H	y = 5-bróm- és 6-(4-klór-fenil-metoxi)-csoport; NMR (CDCl ₃) δ = 3,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,40 és 5,40 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 7,5 (m, 9H). Kitermelés: 74%
24b.	5-CF ₃	H	y = 5-(trifluor-metil)-csoport; NMR (CDCl ₃) δ = 3,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,5 és 5,4 (d, 2H), 7,2–8,3 (m, 6H). Kitermelés: 56%

A 2. táblázatban említett (V) általános képletű kiindulási anyagok közül a 20. példában alkalmazott vegyületet az 1b. példában, a 21. példában használt kiindulási anyagot az 1a. példában, a 22. példa kiindulási anyagát az 1a. példában, a 23. példa kiindulási anyagát az 1b. példában, a 24. és 24a. példában alkalmazott kiindulási anyagot az 1i. példában, és a 24b. példában alkalmazott kiindulási anyagot az 1j. példában leírt módon állíthatjuk elő.

A 2., illetve a 3. példában leírt eljárást követve, de N-metil-glicin helyett a megfelelő (VI) általános képletű kiindulási anyagot alkalmazva, olyan (I) általános képletű végtermékeket állíthatunk elő, amelyek képletében R² jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, R³ jelentése brómatom, R⁴ jelentése hidrogénatom. Ezeket a vegyületeket a 3. táblázatban soroljuk fel az előállításukhoz használt megfelelő (VI) általános képletű vegyületek megjelölésével.

12

3. táblázat

Példa	(VI) képletű kiindulási anyag	R	Termék: N-[(5-bróm-1-naftil)-tioxo-metil]-X
25.	H	CH ₃	x = glicin-metilészter; olvadáspont 126–130 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 3,8 (s, 3H), 4,6 (d, J = 7Hz, 2H), 7,15–8,15 (m, 6H). Kitermelés: 66%
26.	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	x = N-propil-glicin-etilészter; NMR (CDCl ₃) δ = 0,65 (t, J = 7Hz, 3H), 1,4 (t, 3H), 1,45 (m, 2H), 3,2 (t, J = 7Hz, 2H), 4,3 (q, J = 7Hz, 2H), 4,35 (d, J = 17Hz, 1H), 5,3 (d, J = 17Hz, 1H), 7,7 (m, 6H); IR (CHCl ₃) = 1740 cm ⁻¹ . Kitermelés: 68%
27.	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₃	x = N-(2-propenil)-glicin-metilészter; olvadáspont 72–74 °C. Kitermelés: 86%
28.	C ₂ H ₅	CH ₃	x = N-etil-glicin-metilészter; NMR (CDCl ₃) δ = 1,10 (t, 3H), 3,35 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,40 és 5,25 (d, 2H), 7,6 (m, 6H). Kitermelés: 70%
29.	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	x = N-butyl-glicin-etilészter; NMR (CDCl ₃) δ = 0,65 (t, J = 5,5Hz, 3H), 1,0 (m, 2H), 1,38 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,25 és 5,30 (d, J = 16Hz, 2H), 7,7 (m, 6H). Kitermelés: 70%
30.	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₂ H ₅	x = N-(fenil-metil)-glicin-etilészter; olvadáspont 141–142 °C, NMR (CDCl ₃) δ = 1,35 (t, J = 7Hz, 3H), 4,50 (m, 6H), 7,50 (m, 11H); IR (Nujolban) = 1743 cm ⁻¹ . Kitermelés: 39%

31. példa

N-[(3-klór-4-metoxi-1-naftil)-tioxo-metil]-glicin-etilészter

A 2. majd a 3. példa szerinti eljárást követve, de a megfelelő (V) általános képletű vegyületet és (VI) általános képletű aminosavésztert alkalmazva kiindulási anyagként, további (I) általános képletű vegyületek állíthatók elő, amelyek képletében R² jelentése rövidszénláncú alkilcsoport. Így például az 1d. példában ismertetett 3-klór-4-metoxi-1-naftalin-karbonsavat alkalmazva (V) általános képletű kiindulási anyagként és glicin-etilészter-hidrokloridot használva (VI) általános képletű vegyületként, az N-[(3-klór-4-metoxi-1-naftil)-tioxo-metil]-glicin-etilészter végterméket kapjuk, amelynek azonosítási adatai a következők:

IR (CHCl₃): 3420, 3340, 1740, 1665 cm⁻¹; olvadáspont: 217 °C (bomlik); NMR (DMSO-d₆): δ = 3,96 (s, 3H), 4,42 (d, J = 6Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 8,18 (m, 2H); IR (Nujolban) = 3150, 2900, 1720, 1140 cm⁻¹; UV_{max} (EtOH) 277 nm (ε = 11,400), 224 (51,300); Elemanalízis: Számított: C = 54,28%; H = 3,91%; N = 4,52%; Talált:

C = 54,26%; H = 4,06%; N = 4,62%;
N-[(3-klór-4-metoxi-1-naftil)-karbonil]-glicin-
etilészter keresztl: olvadáspont: 140–141 °C,
NMR (CDCl₃) δ = 1,3 (t, J = 7Hz, 3H), 4,2
(m, 4H), 6,55 (széles, 1H), 7,55 (m, 3H), 8,2 (m,
2H).

32. példa

N-[(5-bróm-1-naftil)-tioxo-metil]-N-metil-
glicin [(I) általános képletű vegyület, R¹ jelen-
tése metilcsoport, R², R⁴ és R⁵ jelentése hidro-
génatom és R³ jelentése 5-brómatom]

7,3 g (20,7 mmól) 3. példa szerint előállított
N-[(5-bróm-1-naftil)-tioxo-metil]-N-metil-glicin-
metilészter 75 ml metanollal készített szuszpen-
ziójához 25 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid olda-
tot adunk. Az elegyet 20–22 °C-on keverjük két
és fél óra hosszat, pH-ját vizes sósavval 7-re
állítjuk be és csökkentett nyomáson bepároljuk
a metanol eltávolítására. A visszamaradt olda-
tot megsavanyítjuk pH = 2-re vizes sósavoldat-
tal, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot
magnézium-szulfát felett szárítjuk és szárazra
pároljuk. A maradékot etil-acetát és hexán ele-
gyéből kristályosítva 5,3 g cím szerinti terméket
kapunk, amelynek olvadáspontja 181 °C;
NMR (DMSO-d₆) δ = 2,95 (s, 3H), 4,65 és 5,2
(2d, J = 16,8, 2H), 7,85 (m, 6H);
UV $\lambda_{\max}$ (EtOH) = 285 nm (ϵ = 12,300), 280
(12,400), 221 (42,600);
IR (Nujol-ban) = 2900, 1720 cm⁻¹;
Elemanalízis:

Számított:

C = 49,72%; H = 3,58%; N = 4,14%;

Talált:

C = 49,63%; H = 3,63%; N = 4,18%.

Hasonlóképpen, kiindulási anyagként a 31.
példában leírt N-[(3-klór-4-metoxi-1-naftil)-
tioxo-metil]-glicin-etilészter ekvivalens mennyi-
ségét alkalmazva, termékként N-[(3-klór-4-
metoxi-1-naftil)-tioxo-metil]-glicint kapunk,
amelynek olvadáspontja 217 °C (bomlik);

NMR (DMSO-d₆) δ = 3,96 (s, 3H), 4,42 (d,
J = 6Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,65 (m, 2H),
8,18 (m, 2H);

IR (Nujol-ban): 3150, 2900, 1720, 1140 cm⁻¹;

UV $\lambda_{\max}$ (EtOH) = 277 nm (ϵ 11,400), 224
(51,300);

Elemanalízis:

Számított:

C = 54,28%; H = 3,91%; N = 4,52%;

Talált:

C = 54,26%; H = 4,06%; N = 4,62%.

A 32. példa szerinti eljárást alkalmazva, de
N-[(5-bróm-1-naftil)-tioxo-metil]-N-metil-gli-
cin-metilészter helyett ekvivalens mennyiségben
egy másik (I) általános képletű észtert alkal-
mazva, amelyben R² jelentése rövidszénláncú
alkilcsoport, olyan (I) általános képletű vegyü-
leteket állíthatunk elő, amelyekben R² jelenté-
se hidrogénatom. Ezeket a vegyületeket a 4., 5.
és 6. táblázatban soroljuk fel az R² helyén rö-
vidszénláncú alkilcsoportot tartalmazó kiindu-
lási anyagok megjelölésével; ezekre a kiindu-
lási anyagokra az előállításukat ismertető pél-
dák megjelölésével hivatkozunk.

4. táblázat

Pél- da	A kiindulási anyag elő- állítását is- mertető pél- da száma	Termék: N-[(y-1-naftil)-tioxo- metil]-N-metil-glicin
5		
10	33.	4. y = 4-brómatom; olvadáspont: 168–169 °C; NMR (DMSO-d ₆) δ = 3,0 (s, 3H), 4,65 és 5,15 (d, J = 16,5Hz, 2H), 7,7 (m, 6H); Elemanalízis: számított: C = 49,71%; H = 3,58%; N = 4,14%; talált: C = 49,56%; H = 3,42%; N = 4,22%. Kiterme- lés: 44%
15	34.	5. y = 8-brómatom; olvadáspont: 65–85 °C; Elemanalízis: számi- tott: C = 49,72%; H = 3,58%; N = 4,14%; talált: C = 53,54%; H = 4,05%; N = 4,40%. Kiter- melés: 80%
20	35.	6. y = 5-metoxi-csoport; olvadás- pont 120 °C; NMR (DMSO-d ₆) δ = 2,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,65 és 5,16 (2d, J = 17Hz, 2H), 6,95 (2d, J ₁ = 7Hz, J ₂ = 3Hz, 1H), 7,35 (m, 4H), 8,11 (2d, J ₁ = 8Hz, J ₂ = 2Hz, 1H); IR (Nu- jol-ban) 2900, 1734, 1715 cm ⁻¹ ; UV $\lambda_{\max}$ (EtOH) = 281 nm (ϵ 11,600), 233 (30,600); Elemanalí- zis: számított: C = 62,27%; H = 5,23%; N = 4,84%; talált: C = 61,62%; H = 5,95%; N = 4,22%. Kitermelés: 88%
25	36.	7. y = 5-metil-csoport; olvadás- pont: 190–191 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 2,66 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,85 és 5,0 (m, 2H), 7,5 (m, 6H), 8,75 (széles, 1H); IR(CHCl ₃) = 3000, 1755, 1720 cm ⁻¹ ; UV $\lambda_{\max}$ (EtOH) = 282 nm (ϵ = 15,280), 226 (39,690), 218 (41,385); Elem- analízis: számított: C = 65,90%; 5,53%; N = 5,12%; talált: C = 65,79%; H = 5,57%; N = 5,08%; kitermelés: 68%
30	37.	8. y = 5-bromo és 6-pentil-oxi-cso- port; olvadáspont: 211–217 °C; NMR(DMSO-d ₆) δ = 0,9 (t, J = 6Hz, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 4,2 (t, J = 6Hz, 2H), 3,95 és 5,15 (d, J = 15Hz, 2H), 7,1– 8,55 (m, 5H); IR (Nujol-ban) 3000, 1650 cm ⁻¹ . Kitermelés: 78%
45		
50	38.	9. y = 5-ciano-csoport; olvadás- pont 190–200 °C; NMR (DMSO- d ₆) δ = 3,00 (s, 3H), 4,65 és 5,15 (d, J = 17Hz, 2H), 7,95 (m, 6H); IR (Nujol-ban) = 3000, 2230, 1730 cm ⁻¹ ; UV $\lambda_{\max}$ (Et- OH) = 313 nm (ϵ 5,600), 271 (13,850), 249 (14,620), 222 (48,340); Elemanalízis, számi- tott: C = 63,36%; H = 4,34%; N = 9,85%; talált: C = 62,01%; H = 4,34%; N = 9,36%. Kiter- melés: 29%
55		
60	38a.	9a. y = 4-ciano-csoport; olvadás- pont: 192–193 °C; NMR(DMSO- d ₆) δ = 3,0 (s, 3H), 4,7 és 5,2 (d, J = 17Hz, 2H), 7,8 (m, 6H), 10,05 (széles, 1H); IR (Nujol- ban) = 3180, 2230, 1745 (1755- nél inflexió) cm ⁻¹ .
65		

4. táblázat (folytatás)

Pél- da	A kiindulási anyag elő- állítását is- mertető pél- da száma	Termék: N-[(y-1-naftil)-tioxo- metil]-N-metil-glicin
39.	10.	y = 5-nitro-csoport; olvadáspont: 142–143 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 3,05 (s, 3H), 4,65 és 5,4 (d, 2H), 7,9 (m, 6H), 9,4 (széles, 1H); IR (Nujol-ban) = 2900, 1715, 1530, 1345 cm ⁻¹ ; UVλ _{max} (EtOH) = 332 nm (ε = 4,110), 269 (17,010) Elemanalízis, számított: C = 55,26%; H = 3,96%; N = 9,20%; talált: C = 55,17%; H = 3,86%; N = 9,10%. Kitermelés: 16%.
40.	11.	y = 5-klóratom; olvadáspont: 153–154 °C; NMR(CDCl ₃) δ = 3,03 (s, 3H), 4,67 és 5,33 (d, J = 17Hz, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,90 (d, J = 8Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,00 1H); IR(CHCl ₃) = 3000, 1720 cm ⁻¹ ; UVλ _{max} (EtOH) = 280 nm (ε=16,780), 212 (52,290); Elemanalízis számított: C = 57,23%; H = 4,12%; N = 4,77%; talált: C = 58,02%; H = 4,28%; N = 4,94%; Kitermelés: 71%.
41.	12.	y = 5-bróm és 6-metoxi-csoport; olvadáspont: 166–168 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 3,02 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,61 és 5,39 (d, J = 17Hz), 2H); IR(CHCl ₃) = 3000, 1718 cm ⁻¹ ; UVλ _{max} (EtOH) = 341 nm (4,350), 329 (3,015), 273 (13,150), 237 (51,260); Elemanalízis, számított: C = 48,92%; H = 3,83%; N = 3,80%; talált: C = 49,11%; H = 3,90%; N = 3,91%. Kitermelés: 70%.
42.	13.	y = 5-bróm- és 6-metil-csoport, olvadáspont: 190–192 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 2,6 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 4,56 és 5,3 (d, 2H), 7,6 (m, 5H); IR(CHCl ₃) = 3000, 1720 cm ⁻¹ ; UVλ _{max} (EtOH) = 280 nm (ε = 14,055), 223 (43,400); Elemanalízis, számított: C = 51,14%; H = 4,01%; N = 3,98%; talált: C = 51,21%; H = 4,03%; N = 4,00%. Kitermelés: 45%.
43.	14.	* ; olvadáspont: 146–147 °C; NMR(CDCl ₃) δ = 3,05 és 3,70 (2s, 3H), 4,07, 4,75 és 5,30 (s, 2d, J = 17Hz, 2H), 6,8–8,0 (m, 7H), 9,20 (széles, 1H); IR (CHCl ₃) = 3000, 1720 (1755-nél inflexió) cm ⁻¹ , UVλ _{max} (EtOH) = 280 nm (ε = 14,415), 215 (53,450); Elemanalízis, számított: C = 64,87%; H = 5,05%; N = 5,40%; talált: C = 64,89%; H = 5,14%; N = 5,51%. Kitermelés: 73%.
44.	15.	y = 4-klóratom; olvadáspont: 165–166 °C; NMR(CDCl ₃) δ = 3,05 és 3,70 (2s, 3H), 4,10 4,70 és 5,3 (s, 2d, J = 17Hz, 2H), 7,2–8,4 (m, 6H), 10,5 (s, 1H), IR(CHCl ₃) = 3000, 1725 (1765-nél inflexió) cm ⁻¹ ; UVλ _{max} (EtOH) = 283 nm (ε 13,500), 220 (49,600); Elem-

14

4. táblázat (folytatás)

Pél- da	A kiindulási anyag elő- állítását is- mertető pél- da száma	Termék: N-[(y-1-naftil)-tioxo- metil]-N-metil-glicin
45.	16.	analízis, számított: C = 57,24%; H = 4,12%; N = 4,77%; talált: C = 57,56%; H = 4,28%; N = 4,84%. Kitermelés: 63%.
46.	17.	y = 3-klór- és 4-metoxi-csoport, olvadáspont 138–139 °C; NMR (CDCl ₃ -d ₆) δ = 3,0 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,6 és 5,15 (2d, J = 16,8Hz, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,8 (m, 4H); IR (Nujol-ban) = 2900, 1723 cm ⁻¹ ; UVλ _{max} (EtOH) = 329 nm (ε = 2,200), 282 (13,210), 224 (53,980); Elemanalízis, számított: C = 55,64%; H = 4,36%; N = 4,33%; talált: C = 55,63%; H = 4,48%; N = 4,40%. Kitermelés: 67%.
47.	18.	y = 5 és 7-klór-atomok; olvadáspont: 174–175 °C; NMR(DMSO-d ₆) δ = 2,97 (3H), 4,57 és 5,27 (2d, J = 17Hz, 2H), 7,3–8,3 (m, 5H), IR (Nujol-ban) = 3000, 1708 cm ⁻¹ ; UVλ _{max} (EtOH) = 334 nm (ε = 3,050), 273 (15,810), 226 (63,800); Elemanalízis, számított: C = 51,23%; H = 3,38%; N = 4,27%; talált: C = 51,44%; H = 3,52%; N = 4,40%. Kitermelés: 62%.
48.	19.	y = 5-jód- és 6-metoxi-csoport; olvadáspont: 161–163 °C; NMR (DMSO-d ₆) δ = 2,95 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,6 és 5,2 (d, J = 17Hz, 2H), 7,5 (m, 5H); IR (Nujol-ban) = 2900, 1720 cm ⁻¹ ; UVλ _{max} (EtOH) = 343 nm (ε = 7,900), 333 (7,250), 308 (12,400), 273 (20,500), 240 (74,200); Elemanalízis, számított: C = 43,39%; H = 3,40%; N = 3,37%; talált: C = 42,75%; H = 3,35%; N = 3,37%. Kitermelés: 90%.
		y = 5-ciano- és 6-metoxi-csoport; olvadáspont 155–157 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 3,05 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,55 és 5,45 (d, J = 17Hz, 2 H), 7,7 (m, 5H); IR (CHCl ₃) = 2900, 2220, 1725 cm ⁻¹ ; UVλ _{max} EtOH) = 346 nm (ε = 5,600), 339 (5,500); 232 (46,500). Kitermelés: 76%.

5. táblázat

Pél- da	A kiindulási anyag elő- állítását is- mertető pél- da száma	Termék: N-[(y-1-naftil)-tioxo- metil]-N-metil-glicin
49.	20.	y = 5-bróm- és 6-(3-metoxi-propoxi)-csoport; NMR (CDCl ₃) δ = 2,1 (q, J = 6Hz, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,65 (t, J = 6Hz), 2H), 4,25 (t, J = 6Hz, 2H), 4,55 (d, J = 16Hz, 1H), 5,4 (d, J =
55		* y nincs értelmezve, mivel a vegyület N-[(1-naftil)-tioxo-metil]-N-metil-glicin

5. táblázat (folytatás)

Pél- da	A kiindulási anyag elő- állítását is- mertető pél- da száma	Termék: N-[(y-1-naftil)-tioxo- metil]-N-metil-glicin
50.	21.	16Hz, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,95 (d, J = 8Hz, 1H), 8,2 (d, J = 8Hz, 1H); IR (CHCl ₃) = 2900, 1720 cm ⁻¹ ; UV _λ max (EtOH) = 341 nm (ε = 3,920), 330 (3,730), 238 (49,400); Elemanalízis, számított: C = 50,69%; H = 4,73%; N = 3,29%; talált: C = 50,29%; H = 4,89%; N = 3,23%. Kitermelés: 81%.
51.	22.	y = 5-(1-metil-etil)-csoport; olvadáspont: 146–148 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 2,2 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 4,75 és 5,35 (d, 2H), 5,05 és 5,4 (d, 2H), 7,6 (m, 6H), 8,5 (széles, 1H); IR (CHCl ₃) = 2900, 1760, 1720 cm ⁻¹ ; UV _λ max (EtOH) = 282 nm (ε = 14,00), 216 (38,900); Elemanalízis, számított: C = 68,20%; H = 5,72%; N = 4,68%; talált: C = 69,06%; H = 6,03%; N = 4,39%. Kitermelés: 75%.
52.	23.	y = 5-(1-metil-etil)-csoport; olvadáspont 136 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 1,40 (m, 6H), 3,05 és 3,65 (d, 3H), 3,65 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 7,5 (m, 6H), 9,60 (széles, 1H). IR (CHCl ₃) = 2900, 1755, 1720 cm ⁻¹ ; Elemanalízis, számított: C = 67,74%; H = 6,35%; N = 4,65%; talált: C = 66,44%; H = 6,56%; N = 4,16%. Kitermelés: 68%.
53.	24.	y = 5-(trifluor-metil)- és 6-metoxi-csoport; olvadáspont 164–165 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 3,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,55 és 5,4 (d, J = 17Hz, 2H), 7,6 (m, 5H), 9,8 (széles, 1H); IR (CHCl ₃) = 2900, 1720 cm ⁻¹ ; UV _λ max (EtOH) = 337 nm (ε = 3,895), 268 (13,260), 226 (49,315); Elemanalízis, számított: C = 53,78%; H = 3,95%; N = 3,92%; talált: C = 53,56%; H = 3,95%; N = 3,87%. Kitermelés: 72%.
53a.	24a.	y = 5-bróm-6-(3-trifluor-metil)-fenil-metoxi-csoport; olvadáspont 125 °C; NMR (DMSO-d ₆) δ = 3,0 (s, 3H), 4,65 és 5,25 (2d, J = 17Hz, 2H), 5,5 (s, 2H), 7,8 (m, 9H). IR (Nujol-ban) = 2900, 1720 cm ⁻¹ ; UV _λ max (EtOH) = 340 nm (ε = 3,950), 270 (13,900), 263 (14,200), 238 (54,200); Elemanalízis, számított: C = 51,57%; H = 3,35%; N = 2,73%; talált: C = 52,11%; H = 3,22%; N = 2,94%. Kitermelés: 42%.
		y = 5-bróm-6-(4-klór-fenil-metoxi)-csoport; olvadáspont 88–90 °C; (bomlik); NMR (DMSO-d ₆) δ = 2,95 (s, 3H), 4,63 és 5,20 (d, J = 17,25 Hz, 2H), 5,4 (s, 2H), 7,6 (m, 9H); IR (CHCl ₃) = 3000, 1720 cm ⁻¹ ; UV _λ max (EtOH) = 340 nm (ε = 3,495), 326 (3,450), 238 (53,480). Kitermelés: 34%.

5. táblázat (folytatás)

Pél- da	A kiindulási anyag elő- állítását is- mertető pél- da száma	Termék: N-[(y-1-naftil)-toro- metil]-N-metil-glicin
53b.	24b.	y = 5-trifluor-metil-csoport; olvadáspont 156–158 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 3,05 (s, 3H), 4,65 és 5,4 (d, J = 17Hz, 2H), 7,85 (m, 6H), 10,4 (b, 1H); IR (CHCl ₃) = 2900, 1720 (1755-nél inflexió), 1305 cm ⁻¹ ; UV _λ max (EtOH) = 278 nm (ε = 12,900), 216 (68,800); Elemanalízis, számított: C = 55,03%; H = 3,70%; N = 4,27%; talált: C = 54,69%; H = 3,70%; N = 4,27%. Kitermelés: 34%.
6. táblázat		
Pél- da	A kiindulási anyag elő- állítását is- mertető pél- da száma	Termék: N-[(5-bróm-1-naftil)- tioxo-metil]-y
54.	25.	y = glicin; olvadáspont 232–237 °C; NMR (DMSO-d ₆) δ = 4,5 (d, J = 5,5, 2H), 7,8 (m, 6H), 10,8 (széles, 1H); IR (Nujol-ban) = 3200, 1720 cm ⁻¹ ; UV _λ max (EtOH) = 275 nm (ε = 11,700), 217 (44,800); Elemanalízis, számított: C = 48,15%; H = 3,10%; N = 4,30%; talált: C = 48,65%; H = 3,18%; N = 4,37%. Kitermelés: 85%.
55.	26.	y = N-propil-glicin; NMR (CDCl ₃) δ = 0,65 (t, J = 8Hz, 3H), 1,55 (Szextett, J = 8Hz, 2H), 3,25 (t, J = 8Hz, 3H), 4,55 (d, J = 17Hz, 1H), 5,3 (d, J = 17 Hz, 1H), 7,7 (m, 6H); IR (CHCl ₃) = 2900, 1723 cm ⁻¹ ; UV _λ max (EtOH) = 277 nm (ε = 14,800), 216 (61,200); Elemanalízis, számított: C = 52,44%; H = 4,41%; N = 3,83%; talált: C = 52,53%; H = 4,44%; N = 3,73%. Kitermelés: 71%.
56.	27.	y = N-(2-propenil)-glicin; NMR (CDCl ₃) δ = 3,5 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 5,4 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 7,2–8,4 (m, 6H); IR (CDCl ₃) = 2900, 1720 (1760-nál inflexió) cm ⁻¹ ; UV _λ max (EtOH) = 277 nm (ε = 14,400), 219 (39,700); Elemanalízis, számított: C = 52,76%; H = 3,87%; N = 3,84%; talált: C = 52,93%; H = 4,28%; N = 3,68%. Kitermelés: 20%.
57.	28.	y = N-etil-glicin-csoport; olvadáspont 182–184 °C; NMR (DMSO-d ₆) δ = 0,95 (t, J = 7Hz, 3H), 3,25 (q, J = 7Hz, 2H), 4,58 és 5,05 (d, J = 17,5Hz, 2H), 7,7 (m, 6H); IR (Nujol-ban) = 2900, 1720 cm ⁻¹ ; UV _λ max (EtOH) = 276 nm (ε = 14,795), 219 (42,305); Elemanalízis, számított: C = 51,14%; H = 4,00%; N = 3,97%; talált: C = 51,33%; H = 4,08%; N = 4,05%. Kitermelés: 60%.

6. táblázat (folytatás)

Példa	A kiindulási anyag előállítását ismertető példa száma	Termék: N-[(5-bróm-1-naftil)-tioxo-metil]-y
58.	29.	y = N-butyl-glicin-csoport; olvadáspont 65–68 °C; (bomlik); NMR (CDCl ₃) δ = 0,63 (t, J = 5,5 Hz, 3H), 1,2 (m, 4H), 3,25 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,5 és 5,3 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 6,9 (széles, 1H), 7,7 (m, 6H); IR (CHCl ₃) = 2900 1720 cm ⁻¹ ; UV λ _{max} (EtOH) = 378 nm (ε = 13,900), 219 (42,000). Kitermelés: 10%.
59.	30.	y = N-(fenil-metil)-glicin-csoport; olvadáspont 98 °C; NMR (CDCl ₃) δ = 4,5 és 5,35 (d, 2H), 4,45 (m, 2H), 7,6 (m, 11H); IR (Nujol-ban) = 2900, 1710 cm ⁻¹ ; UV λ _{max} (EtOH) = 278 nm (15,620), 219 (43,465); Elemanalízis, számított: C = 58,01%; H = 3,94%; N = 3,35%; talált: C = 58,29%; H = 4,27%; N = 3,24%. Kitermelés: 84%.

60. példa

N-[5-Bróm-1-naftil]-karbonil]-N-metil-glicin [(IV) általános képletű vegyület, R¹ jelentése metilcsoport, R³ jelentése 5-brómatom és R⁵ jelentése hidrogénatom] előállítása

3,7 g (11,0 mmól) 2. példa szerinti N-[(5-bróm-1-naftil)-karbonil]-N-metil-glicin-metil-észtert [(II) általános képletű vegyület] szuszpendálunk 50 ml metanolban és a szuszpenzióhoz 13,2 ml 1 n vizes nátrium-hidroxidot adunk. Az elegyet 20–22 °C-on keverjük másfél óra hosszat, majd az elegyet vizes sósavval semlegesítjük és csökkentett nyomáson bepárolva eltávolítjuk belőle a metanolt. A visszamaradt oldatot vizes sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot etanol és víz elegyéből kristályosítjuk, így 3,25 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 205 °C; NMR spektrum (d₆-dimetil-szulfoxid-ban): δ = 2,75 és 3,10 (2s, 3H), 3,75 és 4,25 (2s, 2H), 7,3–8,3 (m, 6H); IR spektrum (Nujol-ban): 1745 (inflexió 1720-nál) és 1580 cm⁻¹. UV spektrum (EtOH): λ = 322 nm (ε = 680), 316 (1000), 299 (6510), 289 (9055), 279 (7150), 226 (63080). Elemanalízis:

Számított:

C = 52,10%; H = 3,76%; N = 4,35%;

Talált:

C = 52,09%; H = 3,84%; N = 4,48%.

A 60. példában leírt módon eljárva, de N-[(5-bróm-1-naftil)-karbonil]-N-metil-glicin-metil-észter helyett valamilyen más (II) általános képletű észter ekvivalens mennyiségét alkalmazva, amelynek képletében R jelentése rövidszénlancú alkilcsoport, más (IV) általános képletű vegyületek is előállíthatók. Így például N-[(5-trifluor-metil/-6-metoxi-1-naftil)-karbonil]-N-me-

til-glicin-metilésztert használva [NMR spektruma (CDCl₃): δ = 2,85 (s, 3H), 3,5–4,5 (m, 2H), 3,4 és 3,75 (2s, 6H), 7,0–8,4 (m, 5H), előállítása a 2. példa szerint] N-[(5-trifluor-metil/-6-metoxi-1-naftil)-karbonil]-N-metil-glicint kapunk, amelynek olvadáspontja 174–175 °C; NMR spektruma (d₆-dimetil-szulfoxidban): δ = 2,75 és 3,1 (2s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,30 (d, 2H), 7,8 (m, 5H), IR spektrum (Nujol-ban): 2500, 1720 (inflexió 1745-nél), 1580 cm⁻¹; UV spektrum (EtOH): λ_{max} = 335 nm (ε = 3050), 322 (2700), 295 (5100), 283 (5750), 275 (4450), 220 (57100). Elemanalízis:

Számított:

C = 56,30%; H = 4,13%; N = 4,10%;

Talált:

C = 55,29%; H = 4,02%; N = 3,99%.

61. példa

4,6-Dimetoxi-1-naftalin-karbonsav [(V) általános képletű vegyület, R³ jelentése 4-metoxi-csoport, R⁴ jelentése 6-metoxi-csoport és R⁵ jelentése hidrogénatom] előállítása

17,28 g (0,432 mól) nátrium-hidroxid 24 ml vízzel készített, 100 g jég hozzáadásával hűtött oldalán klórgázt áramoltatunk keresztül addig, amíg az oldat 12,7 g (0,18 mól) klór abszorbeál. A klórozott oldathoz ezután 9,2 g (0,04 mól) szilárd (4,6-dimetoxi-1-naftil)-etanont [Buu-Hoi, N. P.: J. Org. Chem., 21, 1257 (1956)] adunk 20–22 °C hőmérsékleten, majd az elegyet 65 °C-on keverjük 1 óra hosszat, jégfürdőn lehűtjük és 5 g nátrium-hidrogén-szulfid 20 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá. Az elegyet ezután semlegesítjük hig sósavval, a kivált csapadékot összegyűjtjük, vízzel jól ki-mossuk, foszfor-pentoxid felett szárítjuk és metanolból átkristályosítjuk, így 7,0 g 4,6-dimetoxi-1-naftalin-karbonsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 227–229 °C; NMR spektrum (d₆-dimetil-szulfoxidban): δ = 3,85 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 7,7 (m, 5H); IR spektrum (fehér ásványolajban): 2900, 1670 cm⁻¹; UV spektrum (MeOH): λ_{max} = 339 nm (ε = 4910), 328 (4500), 304 (8180), 240 (40100). Elemanalízis:

Számított:

C = 67,23%; H = 5,21%;

Talált:

C = 67,15%; H = 5,23%.

62. példa

4,6-Dimetoxi-5-(trifluor-metil)-1-naftalin-karbonsav [(V) általános képletű vegyület, R³ jelentése 4-metoxi-csoport, R⁴ jelentése 5-trifluor-metil-csoport, R⁵ jelentése 6-metoxi-csoport] előállítása

98,5 g (0,425 mól) 61. példa szerinti 4,6-dimetoxi-1-naftalin-karbonsavat hozzáadunk 59,5 g (0,5 mól) tionil-klorid 225 ml vízmentes metanollal készített, jéggel hűtött oldatához, és az elegyet visszafolytatás közben forraljuk 18 óra hosszat, majd további 35,5 ml tionil-kloridot adunk hozzá és újabb 7 órát forraljuk visszafolytatás közben. Az elegyet dietil-éterrel extraháljuk, az éteres extraktumot vízzel, majd vizes

nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A szilárd maradékot 720 ml metanolból kristályosítjuk, így 64,5 g 4,6-dimetoxi-1-naftalin-karbonsav-metilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 102–104 °C; NMR spektrum (CDCl₃): δ = 3,9 (s, 6H), 4,0 (s, 3H), 7,7 (m, 5H).

A kapott vegyület 4,93 g-ját (0,0 mól) szuszpendáljuk 20 térfogat%-os vizes ecetsav és 0,279 ml tömény kénsav elegyében. Az elegyet keverés közben 60 °C-ra hevítjük, hozzáadunk 2 g (0,008 mól) jódot és 2,76 g (0,012 mól) perjódsvavat, majd egy órát keverjük ugyanezen a hőmérsékleten, lehűtjük, vízbe öntjük és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos extraktumot vizes nátrium-hidrogén-szulfittal, majd vízzel mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. A kloroformos extraktumot 250 g szilikagéllel tartalmazó oszlopra visszük (10 térfogat% etil-acetáttal hexánban). Az eluálást 1,5 l mennyiségű azonos oldószerrendszerral, majd 20 térfogat%-os hexános etilacetáttal végezzük. A megfelelő frakciókat egyesítjük; 1,4 g 80%-os tisztaságú 5-jód-4,6-dimetoxi-1-naftalin-karbonsav-metilésztert kapunk, amelyet etil-acetát és hexán elegyből kristályosítva tisztítunk; a tiszta anyag olvadáspontja 120–122 °C.

A kapott vegyület 7,1 g-ját (0,019 mól) elegyítjük 4,5 g frissen készített rézporral [Brewster, R. Q. és Groening, T.: Organic Synthesis, Coll. Vol. II, John Wiley and Sons, New York, 445. oldal (1948)], 8,5 g (0,43 mól) trifluor-metil-jodiddal és 35 ml száraz piridinnel. Az elegyet 20 óra hosszat 120 °C-on tartjuk autoklávban, majd 22–24 °C-ra hűtjük, toluolban felvesszük és a toluolos szuszpenziót szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, a maradékot kloroformban oldjuk, és a kloroformban oldhatatlan részt kiszűrjük. A szűrletet 75 g szilikagéllel tartalmazó oszlopon engedjük keresztül, és az oszlopot kloroformmal eluáljuk. A tiszta frakciókat egyesítjük és etil-acetát és hexán elegyből kristályosítjuk; 2,83 g 4,6-dimetoxi-5-(trifluor-metil)-1-naftalin-karbonsav-metilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 120–123 °C, NMR spektrum (CDCl₃): δ = 3,95 (m, 9H), 6,8 és 8,05 (2d, J = 10 Hz, 2H), 7,21 és 9,1 (2d, J = 10 Hz, 2H).

A kapott vegyület 2,83 g-ját (0,009 mól) szuszpendáljuk 16,2 ml metanolban és 5,4 ml 4 n vizes nátrium-hidroxid oldatban, és az elegyet nitrogénatmoszférában visszafolyatás közben forraljuk 10 percig. A kapott tiszta oldatot jeges fürdőn lehűtjük, pH-ját 2 n vizes sósavval 3-ra állítjuk be. A csapadékot összegyűjtjük, vízzel mossuk és foszfor-pentoxid felett szárítjuk, így 2,7 g cím szerinti terméket kapunk; m/e = 300 (M*).

63. példa

5-(Trifluor-metil-tio-)-6-metoxi-1-naftalin-karbonsav [(V) általános képletű vegyület, R³ jelentése 5-trifluor-metil-tio-csoport, R⁴ jelentése

se 6-metoxi-csoport és R⁵ jelentése hidrogénatom] előállítása

1,84 g (29 mmól) rézpor és 3,27 g (8 mmól) Hg(SF₃)₂ [előállítása Man, E. H. és munkatársai módszere szerint: J. Amer. Chem. Soc., 81, 3575 (1959)] alaposan összekevert elegyét 80 és 100 °C közötti hőmérsékleten tartjuk 2 és fél óra hosszat, majd a hőmérsékletet 30 percre 150 °C-ra emeljük. A CuSCF₃-at tartalmazó elegyet szobahőmérsékletre (körülbelül 22–24 °C-ra) hűtjük és hozzáadjuk 1,87 g (5,4 mmól) 1f. példában leírt 5-jód-6-metoxi-1-naftalin-karbonsav-metilésztert 10 ml desztillált dimetil-formammal készített oldatát. A kapott elegyet 110–120 °C-on keverjük 3 óra hosszat, majd szobahőmérsékleten 18 órát, ezután vízbe öntjük. A hígított elegyet háromszor extraháljuk dietil-éterrel, az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk, a cím szerinti termék metilészterét kapjuk 1,7 g mennyiségben mint szilárd maradékot; olvadáspont 93–94 °C, NMR spektrum (CDCl₃): δ = 3,90 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,00–9,20 (m, 5H).

A kapott észter 2,45 g-ját (7,7 mmól) feloldjuk 60 ml 2-metoxi-etanolban és összekeverjük 15,5 ml 1 n vizes nátrium-hidroxiddal. Az oldatot szobahőmérsékleten keverjük 24 órát, jeges fürdőn lehűtjük, 1 n vizes sósavval 3-as pH-ra megsavanyítjuk és vízzel hígítjuk. A kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, vízzel mossuk és etanolból átkristályosítjuk, így 1,7 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 204–205 °C; NMR spektrum (d₆-dimetil-szulfoxidban); δ = 4,00 (s, 3H), 8,20 (m, 5H), 10,30 (széles, 1H).

64. példa

Egymás után végrehajtva a 2. és 3. példákban leírt eljárást és 5-bróm-1-naftalin-karbonsav helyett ekvivalens mennyiségű 4,6-dimetoxi-1-naftalin-karbonsavat (61. példa szerint) alkalmazva, N-[(4,6-dimetoxi-1-naftil)-tioxo-metil]-N-metil-glicin-metilésztert [(I) általános képletű vegyület, R¹ és R² jelentése metilcsoport, R³ jelentése 4-metoxi-csoport, R⁴ jelentése 6-metoxi-csoport és R⁵ jelentése hidrogénatom] kapunk, amelynek olvadáspontja 105–107 °C, NMR spektrum (CDCl₃): δ = 3,05 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,8 (2d, J = 20 Hz, 2H), 7,3 (m, 5H).

A vegyületet [N-(4,6-dimetoxi-1-naftil-karbo-nil)-N-metil-glicin-metilészteren keresztül kapjuk, amelynek NMR spektruma (CDCl₃): δ = 2,75 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 7,4 (m, 5H).

Hasonlóképpen, ekvivalens mennyiségű 6-metoxi-1-naftalin-karbonsavat [Price, C. C. és munkatársai: J. Am. Chem. Soc. 69, 2261 (1947)] alkalmazva N-[(6-metoxi-1-naftil)-tioxo-metil]-N-metil-glicin-metilésztert [(I) általános képletű vegyület, R¹ és R² jelentése metilcsoport, R³ jelentése 6-metoxi-csoport, R⁴ és R⁵ jelentése hidrogénatom] kapunk, amelynek NMR spektruma (CDCl₃): δ = 3,02 (s, 3H), 3,86 (s,

3H), 3,89 (s, 3H), 4,53 és 4,35 (d, $J = 17$ Hz, 2H), 6,90–8,10 (m, 6H), N-[(6-metoxi-1-naftil)-karbonil]-N-metil-glicin-metilészterén keresztül.

Hasonlóképpen, ekvivalens mennyiségű 4,6-dimetoxi-5-(trifluor-metil)-1-naftalin-karbonsav (62. példa) alkalmazása esetén N-[(4,6-dimetoxi-5-/trifluor-metil/-1-naftil)-tioxo-metil]-N-metil-glicin-metilésztert [(I) általános képletű vegyület, R^1 és R^2 jelentése metilcsoport, R^3 jelentése 4-metoxi-csoport, R^4 jelentése 5-trifluor-metil-csoport és R^5 jelentése 6-metoxi-csoport] kapunk, amelynek NMR spektruma ($CDCl_3$): $\delta = 3,0$ (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,35 és 5,45 (2d, $J = 17$ Hz, 2H), 6,8–8,2 (m, 4H), N-[(4,6-dimetoxi-5-/trifluor-metil/-1-naftil)-karbonil]-N-metil-glicin-metilészterén keresztül, amelynek NMR spektruma ($CDCl_3$): $\delta = 2,78$ (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 6,7–8,3 (m, 4H).

Hasonlóképpen, ekvivalens mennyiségű 5-(trifluor-metil-tio)-6-metoxi-1-naftalin-karbonsavat (63. példa) alkalmazva N-[(5-/trifluor-metiltio/-6-metoxi-1-naftil)-tioxo-metil]-N-metil-glicin-metilésztert [(I) általános képletű vegyület, R^1 és R^2 jelentése metilcsoport, R^3 jelentése 5- CF_3 S csoport, R^4 jelentése 6-metoxi-csoport és R^5 jelentése hidrogénatom] kapunk, amelynek olvadáspontja 121–123 °C, NMR spektrum ($CDCl_3$): $\delta = 3,00$ (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,35 és 4,5 (d, 2H), 7,0–8,5 (m, 5H). A vegyületet N-(5-/trifluor-metil-tio/-6-metoxi-1-naftil)-karbonil]-N-metil-glicin-metilészterén keresztül állítjuk elő, amelynek NMR spektruma ($CDCl_3$): $\delta = 3,00$ (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,35 és 4,50 (d, 2H), 7,0–8,5 (m, 5H).

65. példa

A 32. példa szerint eljárva, de ekvivalens mennyiségű, egy vagy több olyan (I) általános képletű észtert alkalmazva, amelynek képletében R^2 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport (64. példa), az R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó megfelelő (I) általános képletű vegyületet állíthatunk elő, nevezetesen:

N-[(4,6-dimetoxi-1-naftil)-tioxo-metil]-N-metil-glicin; NMR spektrum (d_6 -dimetil-szulfoxid): $\delta = 3,05$ (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,27 és 4,67 (2d, $J = 17$ Hz, 2H), 6,50–8,00 (m, 5H), 9,12 (széles, 1H); IR spektrum ($CHCl_3$): 2900, 1720 cm^{-1} ; UV spektrum λ_{max} (MeOH): 337 nm ($\epsilon = 10,280$), 322 (9,675), 278 (35,385) törés 242-nél (66,830), 224 (114,600);

Elemanalízis:

Számított:

C = 60,17%; H = 5,36%; N = 4,38%;

Talált:

C = 58,38%; H = 5,20%; N = 4,80%;

N-[(6-metoxi-1-naftil)-tioxo-metil]-N-metil-glicin; o. p.: 153–154 °C; NMR spektrum (d_6 -dimetil-szulfoxid): $\delta = 2,95$ (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,65 és 5,2 (2d, $J = 16,5$, 2H), 7,5 (m, 6H); N-[(4,6-dimetoxi-5-/trifluor-metil/-1-naftil)-tioxo-

18

metil]-N-metil-glicin; NMR spektrum ($CDCl_3$): $\delta = 3,05$ (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,5 és 5,11 (2d, $J = 17$ Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,2 (m, 4H); IR spektrum ($CHCl_3$): 3000, 1720, 1270, 1130 cm^{-1} ; Elemanalízis:

Számított:

C = 52,70%; H = 4,16%; N = 3,61%;

Talált:

C = 52,83%; H = 4,46%; N = 3,57%;

és N-[(5-/trifluor-metil-tio/-6-metoxi-1-naftil)-tioxo-metil]-N-metil-glicin; o. p.: 168–169 °C; NMR spektrum (d_6 -dimetil-szulfoxid): $\delta = 3,0$ (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,6 és 5,2 (d, $J = 16,5$ Hz, 2H), 7,7 (m, 5H); IR spektrum (fehér ásványolaj): 2900, 1720, 1465 cm^{-1} ; UV spektrum λ_{max} (MeOH) 342 nm ($\epsilon = 4970$), 334 (4800), 230 (46,800).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű N-naftoil-glicin-származékok előállítására – a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkil-, 2–5 szénatomszámú alkenilcsoport vagy fenil-metil-csoport, R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, R^3 jelentése hidrogénatom, a naftalingyűrű 6-helyzetéhez kapcsolódó 1–6 szénatomszámú alkoxycsoport, vagy a naftalingyűrű 4-, 5- vagy 8-helyzetéhez kapcsolódó 1–4 szénatomszámú alkil- vagy 1–6 szénatomszámú alkoxycsoport, halogénatom, ciano-, nitro-, trihalogén-metil- vagy trihalogén-metil-tio-csoport, 2–5 szénatomos alkenil-csoport

R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, vagy

R^3 és R^4 jelentése külön-külön a naftalingyűrű 3–7-es helyzetének bármelyikéhez kapcsolódó 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–6 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom, trihalogén-metil- vagy trihalogén-metil-tio-csoport, 1–4 szénatomszámú alkoxi-csoporttal helyettesített 1–6 szénatomszámú alkoxycsoport, a fenil-gyűrűben halogénatommal vagy trihalogén-metil-csoporttal helyettesített fenil-metoxi-csoport, és R^5 jelentése hidrogénatom,

vagy

R^3 , R^4 és R^5 jelentése külön-külön 4-, 5- vagy 6-helyzetű 1–6 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom vagy trihalogén-metil-csoport a naftalingyűrűn,

a z z a l j e l l e m e z v e, h o g y

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott, egy (II) általános képletű amidoésztert – a képletben R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott, R jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport – foszfor-pentaszulfiddal kezelünk,

vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott, R^2 jelentése hidrogénatom, egy (III) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott, R jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, hidrolizálunk,

vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése hidrogénatom, R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott, egy (II) általános képletű amidoésztert, a képletben R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott, R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, a megfelelő amincsavvá hidrolizálunk és a kapott aminosavat foszfor-pentaszulfiddal kezeljük.

(Elsőbbsége: 1981. 10. 15.)

2. Eljárás az (I) általános képletű N-naftoil-glicin-származékok, mely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy fenil-metil-csoport,
 R^2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,
 R^5 jelentése hidrogénatom,
 R^4 jelentése hidrogénatom,
 R^3 jelentése a naftilgyűrű 4, 5- vagy 8-helyzetéhez kapcsolódó 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom, ciano-, nitro- vagy trihalogén-metil-csoport,

vagy

R^3 és R^4 jelentése külön-külön a naftalingyűrű 3–7 helyzetének bármelyikéhez kapcsolódó 1–4 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, trihalogén-metil-csoport, 1–4 szénatomos alkoxics csoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatommal vagy trihalogén-metil-csoporttal helyettesített fenil-metoxi-csoport,

a z z a l j e l l e m e z v e, h o g y

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott, egy (II) általános képletű amidoésztert – a képletben R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott, R jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport – foszfor-pentaszulfiddal kezelünk,

vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott, R^2 jelentése hidrogénatom, egy (III) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott, R jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, hidrolizálunk,

vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^2 jelentése hidrogénatom, R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott, egy (II) általános képletű amidoésztert, a képletben R^1 , R^3 , R^4 és R^5 je-

lentése a tárgyi körben megadott, R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, a megfelelő aminosavvá hidrolizálunk és a kapott aminosavat foszfor-pentaszulfiddal kezeljük.

(Elsőbbsége: 1981. 03. 02.)

3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, 2- propenilcsoport vagy fenil-metil-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomszámú alkilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, a naftalingyűrű 6-helyzetéhez kapcsolódó 1–6 szénatomos alkoxi-csoport, vagy a naftalingyűrű 4-, 5- vagy 8- helyzetéhez kapcsolódó 1–4 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, ciano-, nitro- vagy trifluor-metil-csoport,

R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom,

vagy

R^3 és R^4 jelentése a naftalingyűrű különböző helyzetében lévő szubsztituenspár, amely mindkettő külön-külön lehet 3-helyzetű halogénatom és 4-helyzetű 1–6 szénatomos alkoxi-csoport, 4- és 6-helyzetű 1–6 szénatomos alkoxi-csoport, 5-helyzetű halogénatom és 6-helyzetű 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, 5-helyzetű halogénatom és 6-helyzetű 1–6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 5- és 7-helyzetű halogénatom, 5-helyzetű trifluor-metil és 6-helyzetű 1–6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 5 helyzetű (trifluor-metil)-tio- és 6-helyzetű 1–6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 5-helyzetű halogénatom és 6-helyzetű 1–4 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 5-helyzetű halogénatom és 6-helyzetű [3-(trifluor-metil)-fenil-metoxi]-csoport és 5-helyzetű halogénatom és 6-helyzetű 4-klór-fenil-metoxi-csoport és

R^5 jelentése hidrogénatom;

vagy

R^3 , R^4 és R^5 mindegyike a naftalingyűrű egy-egy szubsztituense, mindegyik a naftalingyűrű más-más helyzetében, és mindegyik jelenthet 4-helyzetű 1–4 szénatomszámú alkil- és 5-helyzetű halogénatomot és 6-helyzetű 1–6 szénatomszámú alkoxi-csoportot, vagy 4- és 6-helyzetű 1–6 szénatomszámú alkoxi és 5-trifluor-metil-csoportot,

a z z a l j e l l e m e z v e, h o g y a m e g f e l e l ő e n h e l y e t t e s i t e t t k i i n d u l á s i a n y a g o k a t r e a g á l t a t j u k.

(Elsőbbsége: 1981. 10. 15.)

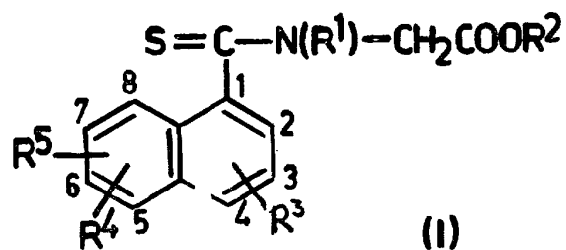
4. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom, 1–4 szén-

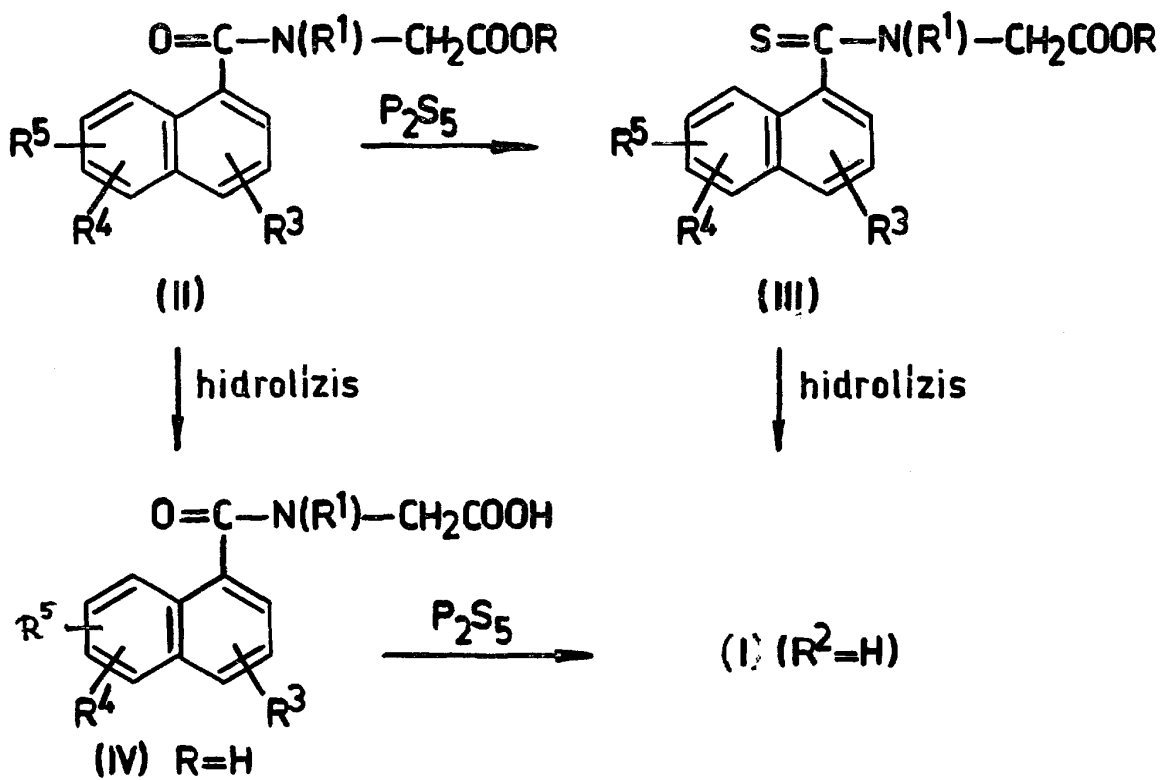
- atomszámú alkilcsoport vagy fenil-metil-csoport;
 R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomszámú alkilcsoport;
 R^3 jelentése naftalingyűrű 4- vagy 5-helyzethez kapcsolódó halogénatom, és R^4 és R^5 egyaránt hidrogénatomok; vagy
 R^3 és R^4 a naftalingyűrűn elhelyezkedő két szubsztituens, amelyek a következők lehetnek: 3-helyzetű halogénatom és 4-helyzetű 1–4 szénatomos alkil-csoport, 4- és 6-helyzetű 1–6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 5-helyzetű halogénatom és 6-helyzetű 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, 5-helyzetű halogénatomot és 1–6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 5- és 7-helyzetű halogénatom, 5-helyzetű trifluor-metil- és 6-helyzetű 1–6 szénatomszámú alkoxi-csoport vagy 5-helyzetű trifluor-metil-tio- és 6-helyzetű 1–6 szénatomos alkoxi-csoport, és
 R^5 jelentése hidrogénatom
vagy
 R^3 jelentése 4-helyzetű 1–6 szénatomszámú alkoxi-csoport,
 R^4 jelentése 5-helyzetű trifluor-metil-csoport és
 R^5 jelentése 6-helyzetű 1–4 szénatomszámú alkil-csoport,
a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1981. 10. 15.)
5. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
 R^1 jelentése 1–6 szénatomszámú alkil-csoport;

- R^2 jelentése hidrogénatom;
 R^3 jelentése 5-helyzetű halogénatom és
 R^4 és R^5 egyaránt hidrogénatom,
vagy
5 R^3 és R^4 naftalingyűrűn elhelyezkedő szubsztituensek, amelyek jelenthetnek 3-helyzetű halogénatomot és 4-helyzetű 1–6 szénatomszámú alkoxi-csoportot, 5-helyzetű halogénatomot és 6-helyzetű 1–6 szénatomszámú alkoxi-csoportot, 5-helyzetű trifluor-metil és 6-helyzetű 1–6 szénatomszámú alkoxi-csoportot, vagy 5-helyzetű trifluor-metil-tio és 6-helyzetű 1–6 szénatomszámú alkoxi-csoportot és
10 R^5 jelentése hidrogénatom;
vagy
 R^3 jelentése 4-helyzetű 1–6 szénatomszámú alkoxi-csoport,
20 R^4 jelentése 5-helyzetű trifluor-metil-csoport és
 R_5 jelentése 6-helyzetű 1–6 szénatomszámú alkoxi-csoport,
a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat reagáltatjuk.
25 (Elsőbbsége: 1981. 10. 15.)
6. Az 1. igénypont szerinti a)–c) eljárások bármelyike $N-[(\text{bróm-1-naftil})\text{-tioxo-metil}]\text{-N-metil-glicin}$, $N-[(5/\text{trifluor-metil}/\text{-6-metoxi-1-naftil})\text{-tioxo-metil}]\text{-N-metil-glicin}$ vagy $N-[(5/\text{trifluor-metil-tio}/\text{-6-metoxi-1-naftil})\text{-tioxo-metil}]\text{-N-metil-glicin}$ vagy metilésztereik előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat reagáltatjuk.
30 (Elsőbbsége: 1981. 10. 15.)
35

1 db rajz



A reakcióvázlat



B reakcióvázlat

