

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

180785

Bejelentés napja: 1978. XI. 20.

(HO-2116)

Elsőbbsége: 1977. XI. 21. (853.313)

1978. X. 6. (949.128)

Amerikai Egyesült Államok

Közzététel napja: 1982. VIII. 30.

Megjelent: 1985. IV. 30.

Nemzetközi osztályozás:

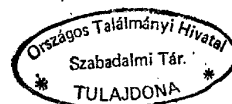
NSZO,

C 07 D 261/20

C 07 D 413/04

C 07 D 413/14

C 07 D 413/12



Feltalálók:

Shutske Gregory Michael vegyész, Somerset,
Setescak Linda Louise vegyész, South Somerville,
Allen Richard Charles vegyész, Flemington,
Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas:

Hoechst Aktiengesellschaft,
Frankfurt/Main,
Német Szövetségi Köztársaság

Eljárás 1,2-benzizoxazolil-oxi- vagy -tio-ecetsav-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás diuretikus, urikozurikus és vérnyomáscsökkentő hatással rendelkező új 1,2-benzizoxazolil-oxi- vagy -tio-ecetsav-származékok és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő – ahol

R jelentése hidrogénatomnaftil-csoport, valamely (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport (amelyekben X hidrogénatomot, halogénatomot, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, vagy nitrocsoportot jelent, míg m értéke 1 vagy 2, és R¹¹ hidrogén- vagy fluoratomot jelent, szubsztituálatlan vagy halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tienil- vagy furilcsoport, piridilcsoport vagy piridil-N-oxid-csoport,

R¹ jelentése szabad vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal észterezett karboxil-csoport, tetrazolil-csoport,

—CH₂OH, —CN, —CO—NHOH csoport vagy valamely —CONR⁷R⁸ vagy —CH(OR⁹)₂ általános képletű csoport (amelyekben R⁷, R⁸ és R⁹ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent),

R², R³ és R⁴ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

A oxigénatomot vagy kénatomot jelent.

2

Az (I) általános képletű vegyületek egyes képviselőinek biológiai aktivitása csekélyebb a különösen előnyös hatású vegyületekénél. Ezeket az (I) általános képletű vegyületeket, például az R¹ helyén észterezett karboxil-csoportot vagy —CN vagy —CH₂OH csoportot tartalmazó származékokat önmagukban ismert módszerekkel alakíthatjuk át a nagyobb aktivitású származékokká.

Előnyöseknek bizonyultak azok az (I) általános képletű származékok, amelyekben R aromás gyűrűt (célszerűen fenil-csoportot) jelent, amelyhez az orto-helyzetben szubsztituens (előnyösen halogénatom, különösen előnyösen fluoratom) kapcsolódik. Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját alkotják azok a származékok is, amelyekben R¹ szabad vagy rövidszénláncú alkil-csoporttal észterezett karboxil-csoportot jelent. Az (I) általános képletű vegyületek további előnyös csoportjába tartoznak azok a származékok, amelyekben A oxigénatomot képvisel.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói közül az alkálifém- vagy alkáliföldfém-bázisokkal, továbbá a nem toxikus szerves bázisokkal (így etanolaminnal, dietanolaminnal vagy N-metil-glükaminnal) képezett sókat említjük meg.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint a következőkben ismerttetendő többlépéses reakciókkal állítjuk elő. Amennyiben egyebet nem közlünk, a felsorolt képletekben R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, m jelentése a fenti, Y pedig klóratomot vagy fluoratomot jelent. A „szobahőmérséklet” megjelölésen a körülbelül 20–25 °C-os hőmérséklet-tartományt értjük.

180785

a) eljárás:

Kiindulás: anyagok előállítása:

1. módszer valamely (II) általános képletű fenol- vagy alkoxybenzol-származékot — ahol R^{10} hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkil-csoportot jelent —, a Friedel-Crafts reakciók körülményei között egy RCOZ általános képletű savhalogeniddel reagáltatunk — ahol R jelentése a fenti, Z pedig klóratomot, brómatomot vagy fluoratomot jelent. Termékként (III) általános képletű vegyületeket kapunk — ahol a szubsztituensek jelentése a fenti. Egy előnyös módszer szerint a Friedel-Crafts reakcióban oldószerként 1,2-diklór-etánt, katalizátorként pedig alumínium-kloridot alkalmazunk, vagy a

2. módszer szerint valamely R—H általános képletű vegyületet — ahol R tienil- vagy furil-csoportot vagy (b) általános képletű csoportot jelent — a Friedel-Crafts reakciók körülményei között egy (IV) általános képletű savhalogeniddel reagáltatunk — ahol a szubsztituensek jelentése a fenti. Termékként (III) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol a szubsztituensek jelentése megegyezik a jelen bekezdésben közöltekkel. A Friedel-Crafts reakcióban oldószerként előnyösen 1,2-diklór-etánt, katalizátorként pedig alumínium-kloridot alkalmazunk, vagy a

3. módszer szerint valamely (XXX) általános képletű vegyületet — ahol R^{10} rövidszénláncú alkil-csoportot jelent, a további szubsztituensek jelentése pedig a fenti — egy R—MgZ vagy R—Li általános képletű vegyülettel reagáltatunk — ahol R a hidrogénatom kivételével az (I) általános képletű vegyületeknél felsorolt szubsztituenseket jelenti —, majd a kapott terméket hidrolizáljuk. (III) általános képletű vegyületekhez jutunk, ahol R hidrogénatomtól eltérő R szubsztituenszt jelent.

Oldószerként előnyösen tetrahydrofuránt használunk fel, és a reakciót célszerűen $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, vagy a

4. módszer szerint valamely olyan, a (III) általános képletnek megfelelő vegyületet, ahol R^{10} rövidszénláncú alkil-csoportot, R hidrogénatomot jelent, egy szerves fémvegyülettel (V) általános képletű vegyülettől alakítunk, ahol R hidrogénatomtól eltérő R szubsztituenszt jelent.

Majd az előállított terméket oxidációval a kívánt (III) általános képletű vegyületté alakítjuk, ahol R hidrogénatomtól eltérő R szubsztituenszt jelent. Oxidálószerként például krómtrioxidot alkalmazhatunk jégecet jelenlétében.

Az R^{10} helyén rövidszénláncú alkil-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületeket ismert módon, például benzolos közegben alumíniumkloriddal dezalkilizhatjuk. Termékként a megfelelő, R^{10} helyén hidrogénatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyületeket kapjuk, ezt követően a (III) általános képletű vegyületeket oldószerben, például piridinben hidroxilamin-hidrokloriddal reagáltatjuk. Termékként (VI) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol a szubsztituensek jelentése a fenti, majd a főigénypont szerinti a) eljárás első lépése értelmében a (VI) általános képletű vegyületeket oldószerben, bázis jelenlétében, szobahőmérsékletől a reakcióelegy forráspontjáig terjedő hőmérsékleten ciklizáljuk. Termékként a megfelelő (VII) általános képletű biciklusos vegyületeket kapjuk, ahol a szubsztituensek jelentése a fenti. Egy előnyös eljárásváltozat szerint a gyűrűzárást nátriumhidroxid jelenlétében, dimetilformamid és benzol elegyében, a reakcióelegy forráspontján hajtjuk végre.

2

Ha a (II) általános képletű vegyületek helyett (VIII) általános képletű dihidroxifenol- vagy dialkoxi-benzol-származékokat alkalmazunk — ahol a szubsztituensek jelentése a fenti —, azokat az 1. módszer során ismertett körülmények között (IX) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk, ahol a szubsztituensek jelentése a fenti.

A 2. módszerhez hasonlóan, ha valamely RH általános képletű vegyületet — ahol R tienil-csoportot, furil-csoportot vagy (b) általános képletű csoportot jelent — a Friedel-Crafts reakciók körülményei között egy (X) általános képletű savhalogeniddel reagáltatunk — ahol a szubsztituensek jelentése a fenti —, termékként (XI) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol a szubsztituensek jelentése a fenti.

A 3. módszerhez hasonlóan a (XII) általános képletű vegyületekből — ahol R^{10} rövidszénláncú alkil-csoportot jelent — (XI) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő.

Olyan, a (XI) általános képletnek megfelelő vegyületekből — ahol R hidrogénatomot, R^{10} pedig rövidszénláncú alkil-csoportot jelent — a 4. módszer során ismertett eljárással (XIII) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő — ahol R hidrogénatomtól eltérő csoportot jelent, majd az így előállított vegyületeket oxidációval R helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó (XI) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk. Oxidálószerként például krómtrioxidot alkalmazhatunk jégecet jelenlétében.

Az R^{10} helyén rövidszénláncú alkil-csoportot tartalmazó (XI) általános képletű vegyületeket részlegesen vagy teljesen dezalkilizhatjuk. Termékként a karbonil-csoporthoz viszonyított orto-helyzetű R^{10} csoport helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületeket, illetve olyan (XI) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben mindkét R^{10} csoport hidrogénatomot jelent. A részleges dezalkilezés során reagensként egy mólekvalens alumíniumkloridot használhatunk fel, míg a teljes dezalkilezéshez két mólekvalens reagens (például alumíniumkloridot) alkalmazunk. A reakciót oldószeres közegben, például benzolban hajtjuk végre.

Azokat a (XI) általános képletű vegyületeket, amelyekben legalább a karbonil-csoporthoz viszonyított orto-helyzetű R^{10} csoport hidrogénatomot jelent, (XIV) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk, melyekből acetilezéssel (XV) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő — ahol R^{10} hidrogénatomot, rövidszénláncú alkil-csoportot vagy acetyl-csoportot jelent. Reagensként és oldószerként előnyösen ecetsavanhidridet használunk fel.

Ha a (XV) általános képletű vegyületeket oldószer és bázis jelenlétében, szobahőmérsékletől a reakcióelegy forráspontjáig terjedő hőmérsékleten ciklizáljuk, termékként ugyancsak az a) eljárás szerinti (VII) általános képletű biciklusos vegyületeket kapjuk.

Az R^{10} helyén rövidszénláncú alkil-csoportot tartalmazó (VII) általános képletű vegyületeket dezalkilezéssel a megfelelő, R^{10} helyén hidrogénatomot tartalmazó származékokká alakíthatjuk. A dezalkilezést előnyösen piridin-hidrokloriddal végezzük $170\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten.

Az R^{10} helyén előnyösen hidrogénatomot tartalmazó (VII) általános képletű vegyületeket — az a) eljárás 2. lépése értelmében — bázis és oldószer jelenlétében (XXXV) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk — ahol R^1 jelentése a bevezetőben említettek közül előnyösen szabad vagy észterezett karboxil-csoportot, ciano-csoportot, hidroximetil-csoportot vagy valamely $-\text{CH}(\text{OR}^9)_2$ általános képletű csoportot jelent, amely utóbbiban R^9 jelentése rövidszénláncú alkil-csoport. Termékként (Ia) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol R^1 az előzőekben megadott csoportokat

65

jelenti. Bázisként előnyösen nátriumhidridet, oldószerként pedig célszerűen dimetilformamidot alkalmazunk.

Az R helyén hidrogénatomot tartalmazó (XI) általános képletű vegyületeket oldószerben, például vízben hidroxilamin-o-szulfonsavval kezelve (VII) általános képletű vegyületeket kapunk, melyeket a (XXXV) általános képletű vegyületekkel (Ia) általános képletű termékekké alakíthatunk.

b) eljárás:

Az R¹⁰ helyén hidrogénatomot, s az R jelentését képviselő (a), (b) és (c) csoportokban X helyén hidroxil-csoporttól eltérő szubsztituenst tartalmazó (VII) általános képletű vegyületeket bázis jelenlétében dialkil-tiokarbamoil-halogenidekkel reagáltatjuk. Termékként (XXIII) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol R⁷ és R⁸ egyaránt rövidszénláncú alkil-csoportot jelent.

Egy előnyös módszer szerint reagensként dimetil-tiokarbamoil-kloridot, oldószerként dimetilformamidot, bázisként pedig nátriumhidroxidot alkalmazunk.

A (XXIII) általános képletű vegyületekből megömlésztés és hevítés hatására lezajló termikus átrendeződéssel (XXIV) általános képletű vegyületeket alakítunk ki.

A (XXIV) általános képletű vegyületeket ismert módon a megfelelő, (XXV) általános képletű kiindulási vegyületekké hidrolizáljuk. A hidrolízist például híg vizes nátriumhidroxid-oldat jelenlétében hajthatjuk végre.

A (XXV) általános képletű vegyületekből az a) eljárás 2. lépésében ismertetett eljárással az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ib) általános képletű vegyületeket állítjuk elő.

c) eljárás:

A (XVI) általános képletű fenoxiálkánkarbonsav-észterekből vagy -nitrilekből az a) eljárásnál, a kiindulási anyagok előállításánál, az 1. módszer során közölt eljárással (XVII) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő. A reakció során oldószerként előnyösen széndisulfidot, katalizátorként pedig célszerűen alumíniumkloridot alkalmazunk.

Az R¹⁰ helyén hidrogénatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyületekből az a) eljárás 2. lépésében ismertetett eljárással analóg módon ugyancsak (XVII) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő — ahol R¹ jelentése a bevezetőben említettek közül előnyösen szabad vagy észterezett karboxil-csoportot, ciano-csoportot, hidroximetil-csoportot vagy —CH(OR⁹)₂ általános képletű csoportot jelent.

A (XVII) általános képletű vegyületekből — az a) eljárás (VI) általános képletű kiindulási anyaga előállításánál ismertetett eljárással — (XIX) általános képletű vegyületeket állítunk elő.

A (XIX) általános képletű vegyületeket az a) eljárás első lépésében ismertetett körülmények között ciklizáljuk. Termékként az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ia) általános képletű vegyületeket kapjuk.

Az R¹ helyén ciano- vagy észterezett karboxil-csoportot tartalmazó (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületekből ismert módon, például bázis (így nátriumhidroxid) jelenlétében végzett hidrolízissal a megfelelő, R¹ helyén karboxil-csoportot tartalmazó származékokat állíthatjuk elő.

Az R¹ helyén karbonsavészter-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet

i, közömbös oldószerben az elegy forráshőmérsékletén egy

komplex fém-hidriddel R¹ helyén —CH₂OH csoportot tartalmazó származékká redukálhatjuk, vagy

ii, hidroxilaminnal N-hidroxi-savamiddá alakíthatjuk.

Az R¹ helyén karboxil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket ismert módon, például SO₂ általános képletű reagenssek — ahol Z Cl, Br vagy F — felhasználásával R¹ helyén —COZ általános képletű csoportot tartalmazó származékaikká alakíthatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek így kapott savhalogénidjeit kívánt esetben savmegkötő szer jelenlétében valamely HNR⁷R⁸ általános képletű reagenssel reagáltatjuk. Termékként R¹ helyén —CONR⁷R⁸ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket kapunk.

Az R¹ helyén ciano-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket ismert módon, például dimetilformamiddal közegben hidrogénaziddal reagáltatva a megfelelő, R¹ helyén tetrazolil-csoportot tartalmazó származékokká alakíthatjuk.

A (XXXI) általános képletű vegyületeket — ahol R (b) általános képletű csoportot és ebben X hidroxil-csoporttól eltérő szubsztituenst jelent, míg R¹⁰ jelentése rövidszénláncú alkil-csoport, erős bázissal, majd egy elektrofil reagenssel reagáltathatjuk. Termékként (XXXII) általános képletű vegyületeket kapunk — ahol R² halogénatomot vagy rövidszénláncú alkil-csoportot jelent. Bázisként előnyösen n-butillitiumot, elektrofil reagensként pedig célszerűen brómot, jódot, klórt, N-halogén-szuccinimideket vagy alkilhalogénideket használunk fel.

A (XXXIII) általános képletű vegyületeket — ahol R² hidrogénatomot vagy halogénatomot jelent, R¹⁰ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkil-csoport, R pedig (b) általános képletű csoportot jelent, amelyben X halogénatomot képvisel — oldószer, például ecetsav jelenlétében ekvivalens halogénnel reagáltathatjuk. Termékként (VII) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben R³ és R⁴ egyaránt halogénatomot jelenthet.

Az (Ic) általános képletű vegyületeket — ahol m értéke 1 vagy 2, X pedig nitro-csoporttól eltérő szubsztituenst jelent — jégecetes közegben salétromsavval nitráljuk. Termékként a megfelelő (II) általános képletű vegyületeket kapjuk.

Az R helyén (a), (b) vagy (c) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket — ahol X alkoxi-csoportot jelent — dezalkilezéssel a megfelelő, X helyén hidroxil-csoportot tartalmazó származékokká alakíthatjuk. Eljárhatunk úgy is, hogy a (III) általános képletű kiindulási anyagot megfelelő óvatossággal bórtribromiddal kezeljük.

A (VII) általános képletű vegyületeket, amelyekben R piridil-csoportot jelent, oxidálószerrel, például 3-klór-perbenzoesavval kezelhetjük. Termékként a megfelelő, R helyén piridil-N-oxid-csoportot tartalmazó (VII) általános képletű vegyületeket kapjuk.

A fent ismertetett műveletekben a reakcióidők és a reakciókörülmények a felhasznált reagenssek és oldószerek jellegétől függően változnak.

A korábbiakban felsorolt kiindulási anyagok ismert vegyületek, vagy önmagukban ismert módszerekkel állíthatók elő könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból.

Amennyiben az a) eljárás során ismertetett reakciókkal kívánunk olyan (I) általános képletű vegyületeket előállítani, ahol az —O—CH₂—R¹ csoport a gyűrű 5-ös helyzetéhez kapcsolódik, ős kiindulási anyagként 2-klór-5-metoxibenzoetsavat használunk fel. Ezt a vegyületet az igen könnyen hozzáférhető 2-klór-5-nitro-anilinnal állíthatjuk elő önmagukban ismert műveletekkel. Eljárhatunk például úgy,

hogy a 2-klór-5-nitro-anilinnél diazotálással és réz(I)-cianidos reakcióval 2-klór-5-nitro-benzonitrilt állítunk elő, ezt a vegyületet vizes etanolos sósavoldatban vasforgáccsal redukáljuk, a kapott 2-klór-5-amino-benzonitrilt diazotálással 2-klór-5-hidroxi-benzonitrillé alakítjuk, ezt a vegyületet dimetilszulfáttal metilezzük, majd a kapott 2-klór-5-metoxi-benzoessavnitrilt hidrolízissel 2-klór-5-metoxi-benzoessavvá alakítjuk. Szakember számára nyilvánvaló, hogy hasonló lépéssorozattal (vagy egyéb, önmagukban ismert műveletekkel) más szubsztituált alkoxi-o-halogen-benzoessavakat, alkoxi- (vagy hidroxi)-o-alkoxi- (vagy hidroxi)-benzoessavakat, -aldehideket és -nitrileket, továbbá különböző halogén-alkoxi- (vagy hidroxi)-benzolokat, illetve dialkoxi- (vagy dihidrox)-benzolokat is előállíthatunk.

Az (I) általános képletű vegyületek emlősökön diuretikus hatást fejtenek ki, ennek megfelelően vizelethajtó hatóanyagokként alkalmazhatók. A vegyületek diuretikus hatását egereken vizsgáltuk C. M. Kagawa és M. J. Kalm módszerével [Arch. Intern. Pharmacodyn. 137, 241 (1962)]. Az egyes kísérleteket 6—6 állatból álló csoportokon hajtottuk végre. A hatóanyagot orálisan adtuk be az állatoknak, meghatároztuk a kiválasztott vizelet átlagértékét, és ezt az értéket a 1000 mg/kg karbamiddal (ismert diuretikus hatóanyag, kezelt állatcsoporton mért átlagértékkel osztottuk. Amennyiben a tört értéke 1-nél nagyobb, a vegyület diuretikus aktivitással rendelkezik. Néhány (I) általános képletű vegyület diuretikus aktivitására jellemző adatot az 1. táblázatban sorolunk fel, ahol a H/K értéken a fent ismertetett tört értékét értjük. Összehasonlításként két ismert diuretikus hatóanyag, a tienilsav és az etakrinsav megfelelő adatait is felsoroljuk.

1. táblázat

Hatóanyag	Dózis mg/kg p.o.	H/K
{[7-Klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	32 4	6,1 2,2
{[7-Klór-3-(2-tienil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	64	1,2
{[7-Klór-3-fenil-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	64	2,0
{[7-Klór-3-(2-furil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	64	1,1
{[7-Klór-3-(4-tolil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	4 64	1,2 2,0
{[7-Klór-3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	64	1,5
{[7-Klór-3-(5-metil-2-furil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	64	2,0
{[7-Klór-3-(3-furil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	64	2,0
{[7-Klór-3-(2-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	4 16 32	1,3 2,4 5,6
{[7-Klór-3-(2-tolil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	64	2,3
(3-Benzil-7-klór-1,2-benzizoxazol-6-il)-ecetsav	64	1,2
{[7-Klór-3-(1-naftil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	64	1,1
{[7-Klór-3-(3-metil-2-tienil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	64	1,4

{[7-Klór-3-(2,6-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	4 64	3,1 7,0
{[3-(2-Fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	4 64	1,3 4,6
{[3-(2-Fluor-fenil)-7-metil-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	8 64	2,1 6,4
{[3-(2-fluor-fenil)-7-jód-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	64	2,3
{[7-Bróm-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	4 64	1,7 6,2
{[7-Klór-3-(transz-β-fluor-sztril)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	64	1,0
{[5,7-Diklór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-tio}-ecetsav	64	3,1
Tienilsav	64 16	1,8 1,2
Etakrinsav	64	2,5

Az (I) általános képletű vegyületeket diuretikus hatás előidézésé céljából általában napi 0,1—500 mg/kg-os, előnyösen 1,0—200 mg/kg-os orális, parenterális vagy intravénás dózisban adjuk be a betegeknek.

Az (I) általános képletű vegyületek továbbá emlősökön vérnyomáscsökkentő hatást fejtenek ki, ennek megfelelően a magas vérnyomás kezelésére alkalmazhatók. A vegyületek vérnyomáscsökkentő hatását spontán hipertenzív patkányokon vizsgáltuk a „Methods in Pharmacology” c. kézikönyv [szerk.: A. Schwartz, kiadó: Appleton—Century—Crofts, New York (1971)] I. kötetének 135. oldalán ismertetett közvetett módszerrel. A kísérletet 5—5 patkányból álló csoportokon végeztük. Az állatoknak három napon át orális úton hatóanyagot adtunk, majd a kezelést követő harmadik napon meghatároztuk az állatok vérnyomáscsökkenését. A kezeltetlen kontrollokhoz viszonyított átlagos artériás vérnyomáscsökkenés-értékeket néhány (I) általános képletű vegyület esetére a 2. táblázatban foglaljuk össze.

2. táblázat

Hatóanyag	Dózis mg/kg p.o.	Vérnyomáscsökkenés, Hgmm
{[7-Klór-3-fenil-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	50	15
{[7-Klór-3-(2-furil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	50	22
{[7-Klór-3-(4-tolil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	50	16
{[7-Klór-3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	50	16
{[7-Klór-3-(5-metil-2-tienil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	50 10	53 35
[(3-Benzil-7-klór-1,2-benzizoxazol-6-il)-oxi]-ecetsav	50	27
{[7-Klór-3-(1-naftil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	50	39
{[7-Klór-3-(2,3-dimetil-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	50	21
{[7-Klór-3-(4-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	50	19

{[7-Klór-3-(2'-piridil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-1'-oxid	50	21
{[3-(2-Fluor-fenil)-7-metil-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	50	28
{[7-Klór-3-(transz-β-fluor-sztilil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	50	27

Az (I) általános képletű vegyületeket vérnyomáscsökkentő hatás előidézése céljából általában napi 0,1–500 mg/kg-os, előnyösen 1,0–200 mg/kg-os orális, parenterális vagy intravénás dózisban adjuk be a betegeknek.

Az (I) általános képletű vegyületek ezen túlmenően elősőkön fokozzák a húgysav kiválasztását, ennek megfelelően urikozurikus hatányagokként alkalmazhatók. A vegyületek urikozurikus hatását a következő módszerrel vizsgáltuk: 6–6 Wistar törzsbeli patkánynak orális úton beadtuk a hatóanyag 25 ml/kg desztillált vízzel készített oldatát vagy szuszpenzióját. A kontroll-csoportba tartozó állatoknak csak 25 ml/kg vizet adtunk. Az állatok vizeletét 5 órán át gyűjtöttük, majd Abbot Biochromatic Analyzer készüléken, Uricosquant reagens felhasználásával meghatároztuk a vizelet húgysav-tartalmát. Az egyes csoportokban észlelt értékekből kiszámítottuk az átlagos kiválasztott húgysav-mennyiséget (mg húgysav/testsúly kg), és meghatároztuk a kontroll-csoportéhoz viszonyított statisztikai eltérést. Néhány (I) általános képletű vegyület urikozurikus hatásának adatait a 3. táblázatban foglaljuk össze. Megjegyezzük, hogy általában azokat a vegyületeket tekintjük hatásosnak, amelyek 2,5 mg/kg-nál nagyobb mennyiségű húgysavat távolítanak el a szervezetből.

3. táblázat

Hatóanyag	Dózis mg/kg	Kiválasztott húgysav mg/kg
{[7-Klór-3-(2-tienil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	256	3,5
{[7-Klór-3-fenil-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	128	2,6
{[7-Klór-3-(2-furil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	128	2,5
{[7-Klór-3-(5-metil-2-tienil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	128	3,4
{[7-Klór-3-(3-furil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	128	2,7
{[7-Klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	64	3,3
	128	4,0
	256	5,7
	512	13,5
{[7-Klór-3-(4-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	32	3,0
{[7-Klór-3-(2,6-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	64	2,5
{[7-Klór-3-(2,4-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	64	4,4
{[3-(2-Fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav	128	2,5
{[5,7-Diklór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-tio}-ecetsav	128	3,8
Tienilsav	64	2,9
Etakrinsav	hatástalan	

Az (I) általános képletű vegyületeket urikozurikus hatás előidézése céljából általában napi 0,1–500 mg/kg-os, előnyösen 1,0–200 mg/kg-os orális, parenterális vagy intravénás dózisban adjuk be a betegeknek.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös sajátága, hogy diuretikus hatásuk mellett urikozurikus aktivitással is rendelkeznek. Ismert, hogy sok esetben a szokásos diuretikumokkal végzett kezelés során fokozódik a betegek vérének húgysav-koncentrációja. A túlzott mértékű húgysav-koncentráció különösen a köszvényes arthritiszben szenvedő betegek esetén vezethet súlyos következményekhez. A legújabb kutatások szerint a vér nagy húgysav-koncentrációja szív- és érrendszeri megbetegedések forrása is lehet. Az (I) általános képletű vegyületek tehát kettős hatásuk következtében igen előnyösen alkalmazhatók a gyógyászatban.

Az (I) általános képletű vegyületek közül példaként a következőket soroljuk fel:

{[7-klór-3-(4-metoxi-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav,
 20 {[7-klór-3-(4-hidroxi-2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav,
 {[7-klór-3-(4-nitro-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav,
 {[4,5-diklór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav,
 25 {[4,7-diklór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav,
 {[4-metil-3-fenil-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav,
 {[5-metil-3-fenil-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav,
 {[3-fenil-1,2-benzizoxazol-4-il]-oxi}-ecetsav,
 30 {[3-fenil-1,2-benzizoxazol-5-il]-oxi}-ecetsav,
 {[3-fenil-1,2-benzizoxazol-7-il]-oxi}-ecetsav,
 {[3-(2-tienil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-n-propilészter,
 {[3-fenil-1,2-benzizoxazol-7-il]-oxi}-ecetsav-terc-butilészter,
 35 {[7-bróm-3-(2-fluor-4-hidroxi-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav,
 {[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-acetamid,
 {[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-N,N-dietil-acetamid,
 40 2-[[7-bróm-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-etanol,
 1,1-dietoxi-2-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-etán,
 45 {[7-bróm-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-acetonitril,
 {[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-N-hidroxi-acetamid,
 5-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-metil-tetrazol,
 50 {[7-bróm-5-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav,
 {[7-bróm-5-metil-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav,
 55 {[7-bróm-3-(2,6-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav,
 {[7-metil-3-(2,5-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav,
 {[7-bróm-3-(2,3-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav,
 60 {[7-bróm-3-(2,5-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav,
 {[7-fluor-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav, és
 65 {[7-klór-3-(3-fluor-2-tienil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav.

Az (I) általános képletű vegyületeket gyógyászati készítmények formájában, orálisan (például tabletták vagy kapszulák formájában), parenterálisan (így steril oldatok vagy szuszpenziók formájában), illetve egyes esetekben intravénásan (steril oldatok formájában) adjuk be a betegeknek. Az (I) általános képletű szabad savakat gyógyászati alalmazható sóik formájában is felhasználhatjuk a gyógyszerkészítmények előállításához. E sók adott esetben a szabad savénál kedvezőbb jellemzőkkel, például stabilitással, kristályosodási képességgel, oldhatósággal stb. rendelkeznek.

Az orálisan adagolható kompozíciók a hatóanyagot például közömbös hígítószerrel vagy fogyasztásra alkalmas hordozóanyagokkal elegyítve tartalmazhatják. E kompozíciók előállítása során a hatóanyagokat megfelelő gyógyszerészeti hordozó- és/vagy segédanyagokkal elegyítjük, majd az elegyből orális adagolásra alkalmas gyógyszerformákat, például tablettákat, ostyatos készítményeket, kapszulákat, elixíreket, szuszpenziókat, szirupokat, rágótablettákat, rágógumikat és hasonlókat készítünk. Az orálisan adagolható gyógyszerkészítményeknek legalább 0,5% hatóanyagot kell tartalmazniuk. A kompozíciók hatóanyagtartalma – az adott kompozíció típusától függően – széles határok között változhat. Az egyes dózisegységek általában 4–70 súly% hatóanyagot tartalmaznak. A dózisegységek hatóanyagtartalmát a mindenkori gyógyászati célnak megfelelően változtatjuk. Az orálisan adagolható dózisegységek előnyösen dózisegységként körülbelül 1,0–300 mg hatóanyagot tartalmaznak.

A tabletták, pirulák, kapszulák, ostyatos készítmények és hasonló kompozíciók előállításához adott esetben például a következő segédanyagokat használhatjuk fel: kötőanyagok, így mikrokristályos cellulóz, tragakantagumi vagy zselatin, hordozóanyagok, így keményítő vagy laktóz, szétesést elősegítő anyagok, így alginát, Primogel, kukoricakeményítő és hasonló, lubrikánsok, így magnéziumsztearát vagy Sterotex, csúsztatószer, így koloid szilíciumdioxid, édesítőszer, így szacharóz vagy szacharin, ízesítőszer, így borsmenta, metilszalicilát vagy narancs-esszencia és hasonló. A kapszulás készítmények a felsorolt segédanyagokon kívül folyékony hordozóanyagokat, például olajokat is tartalmazhatnak. A dózisegységek adott esetben a készítmény fizikai formáját módosító anyagokat, például bevonószereket is tartalmazhatnak. A tablettákra vagy pirulákra például cukor- vagy sellak-bevonatot vagy egyéb bélben oldódó bevonatot vihetünk fel. A szirupok a hatóanyagon kívül édesítőszerként szacharózt, továbbá konzerválószerket, színezékeket és ízesítőanyagokat is tartalmazhatnak. A gyógyászati készítmények előállításához csak gyógyszerészetileg tiszta, és a felhasznált mennyiségben nem toxikus anyagokat alkalmazhatunk.

A parenterálisan adagolható készítmények oldatok vagy szuszpenziók lehetnek. Ezek a kompozíciók minden esetben legalább 0,1% hatóanyagot tartalmaznak. A kompozíciók hatóanyagtartalma általában körülbelül 0,5–30 súly% lehet. A dózisegységek hatóanyagtartalmát a mindenkori gyógyászati célnak megfelelően választjuk meg. A parenterálisan adagolható dózisegységek előnyösen 0,5–100 mg hatóanyagot tartalmaznak.

Az oldatok vagy szuszpenziók előállításához adott esetben például a következő segédanyagokat használhatjuk fel: steril hígítószer, például injekciós célokra alkalmas víz, nátriumklorid-oldat, stabilizált olajok, polietilén-glikolok, glicerin, propilén-glikol vagy egyéb szintetikus oldószerek, antibakteriális adalékanyagok, így benzilalkohol vagy metilparabének, antioxidánsok, így aszkorbinsav vagy nátrium-

-hidrogénszulfid, kelátképző szerek, így etiléndiamin-tetraecetsav, pufferanyagok, így acetátok, citrátok vagy foszfátok, az ozmózisnyomást szabályozó anyagok, így nátriumklorid vagy dextróz, és hasonló. A parenterálisan adagolható kompozíciókat ampullákba, egyszeri használatra alkalmas fecskendőbe, vagy több dózisegységet tartalmazó üveg- vagy műanyag-flakba töltve hozhatjuk forgalomba.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

a) 31,6 g 2-fluor-benzoilklorid 100 ml diklóretánnal készített oldatához részletekben, 30 perc alatt 26,5 g alumíniumkloridot adunk. A reagens beadagolása után az elegy megsárgul, majd megsötétedik. A sötét elegybe 32 g 2,3-diklór-anizol 50 ml 1,2 diklór-etánnal készített oldatát csepegtetjük. A reagens beadagolása után az elegyet 2 órán át keverjük, majd 100 ml tömény vizes sósavoldat és 100 ml zúzott jég keverékére öntjük.

A szerves fázist elválasztjuk és vákuumban bepároljuk, a vizes fázist pedig éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük, 10%-os vizes kálium-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, végül az étert lepároljuk. A kapott törtfehér, szilárd maradékot éter és hexán elegyből átkristályosítjuk. 74–77 °C-on olvadó 2'-fluor-4-metoxi-2,3-diklór-benzofenont kapunk. Kitermelés: 70%.

b) 38,5 g 2'-fluor-4-metoxi-2,3-diklór-benzofenon, 34,7 g alumíniumklorid és 250 ml benzol elegyét 3 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd 100 ml tömény vizes sósavoldat és 100 ml jég keverékére öntjük. A kétfázisú elegyet etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A szilárd maradékot hexánal oldrészöljük, és a kapott szilárd anyagot éter és hexán elegyből átkristályosítjuk. 128–131 °C-on olvadó 2,3-diklór-4-hidroxi-2'-fluor-benzofenont kapunk. Kitermelés: 89%.

c) 31,8 g 2,3 diklór-4-hidroxi-2'-fluor-benzofenon és 15,3 g hidroxilamin-hidroklorid 150 ml piridinnel készített oldatát 64 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Ezután a piridint vákuumban lepároljuk, és a maradékhoz 5%-os vizes sósavoldatot adunk. A savas oldatot etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, szárítjuk, szárazra pároljuk, és a kapott szilárd maradékot vizes etanolból átkristályosítjuk. 168–175 °C-on olvadó 2,3-diklór-4-hidroxi-2'-fluor-benzofenon-ocimot kapunk. Kitermelés: 96%.

d) 18,4 g 2,3-diklór-4-hidroxi-2'-fluor-benzofenon-oxim és 3,6 g nátriumhidrid 120 ml dimetilformamid és 120 ml benzol elegyével készített oldatát 3 órán át 80–85 °C-on tartjuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, majd az elegybe 11,0 g brómecetsav-etilészter 20 ml dimetilformammiddal készített oldatát csepegtetjük. A reagens beadagolása után az elegyet 30 percig keverjük, majd a nátriumhidrid fölöslegét vízzel elbontjuk. Az elegyet etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, szárítjuk, szárazra pároljuk, és a szilárd maradékot 95%-os etanolból többször átkristályosítjuk. 102–104 °C-on olvadó tiszta [7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzoxazol-6-il]-oxi]-ecetsav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 48%.

Elemzés a $C_{17}H_{13}ClFNO_4$ képlet alapján:
számított: C: 58,38%, H: 3,75%, N: 4,01%;
talált: C: 58,11%, H: 3,62%, N: 3,86%.

2. példa

10,0 g {[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzoxazol-6-il]-oxil}-ecetsav-etilészter, 100 ml 10%-os vizes nátriumhidroxid-oldat és 350 ml etanol elegyét 3,5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az etanolt vákuumban lepároljuk, és a maradékot 5%-os vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. A kivált szilárd anyagot leszűrjük, szárítjuk, végül 95%-os etanolból átkristályosítjuk. 190–191 °C-on olvadó {[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzoxazol-6-il]-oxil}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 63%.

3. példa

a) 12,5 g alumíniumklorid és 45 ml széndiszulfid elegyében 0 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten 7,1 g 2-fluor-benzoil-kloridot csepegtetünk, és az elegyet további 1,5 órán át ugyanezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezután az elegyhez ugyanezen a hőmérsékleten, részletekben 5 g 2,3-diklórfenoxi-ecetsavat adunk. A reagens beadagolása után az elegyet 30 percig ugyanezen a hőmérsékleten tartjuk, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, végül 28 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A széndiszulfidot dekantálással eltávolítjuk, és a sötét narancsvörös maradékot 500 ml jeges víz és 100 ml tömény vizes sósavoldat elegyében öntjük. A kivált rózsaszín csapadékot leszűrjük, 300 ml meleg (50 °C-os) vízzel mossuk, majd vákuum-száritószekrényben szárítjuk. A száraz terméket vizes etanolból kétszer átkristályosítjuk. 153–156 °C-on olvadó 2,3-diklór-4-(2-fluor-benzoil)-fenoxiecsavat kapunk. Kitermelés: 25%.

b) 1,0 g 2,3-diklór-4-(2-fluor-benzoil)-fenoxiecsav, 1 g hidroxilamin-hidroklorid és 10 ml piridin elegyét 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékhoz 5%-os vizes sósavoldatot adunk, és az elegyet 16 órán át keverjük. A kivált szilárd terméket leszűrjük és vizes etanolból átkristályosítjuk. 91–96 °C-on olvadó 2,3-diklór-4-(2-fluor-benzoil)-fenoxiecsav-oximot kapunk. Kitermelés: 76%.

c) 0,3 g 2,3-diklór-4-(2-fluor-benzoil)-fenoxiecsav-oximot, 0,05 g nátriumhidrid, 5 ml benzol és 5 ml dimetilformamid elegyét 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, majd 5%-os vizes sósavoldatot adunk hozzá. Ekkor a benzolos fázis elválik az elegytől. A benzolos fázist vákuumban bepároljuk, a kivált csapadékot leszűrjük, majd vizes etanolból átkristályosítjuk. 188–189 °C-on olvadó {[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzoxazol-6-il]-oxil}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 60%.

Elemzés a $C_{15}H_9ClFNO_4$ képlet alapján:
számított: C: 56,00%, H: 2,83%, N: 4,36%;
talált: C: 55,94%, H: 2,86%, N: 4,32%.

4. példa

a) 3,8 g (2,3-diklór-4-hidroxi-fenil)-(2'-tienil)-metanon, 2,0 g hidroxilamin-hidroklorid és 20 ml piridin elegyét 6 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd a piridint vákuumban lepároljuk. A maradékhoz 5%-os vizes sósavoldatot adunk, és a savas elegyet etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, szárazra pároljuk, és a maradékot vizes etanolból átkristályosítjuk. 179–183 °C-on olvadó (2,3-diklór-4-hidroxi-fenil)-(2'-tienil)-metanon-oximot kapunk. Kitermelés: 85%.

b) 3,0 g (2,3-diklór-4-hidroxi-fenil)-(2'-tienil)-metanon-oxim, 30 ml dimetilformamid és 30 ml toluol elegyéhez 0,62 g nátriumhidridet adunk. A reakcióelegyet 2 órán át 100 °C-on, majd 2,5 órán át 115 °C-on tartjuk. Ezután az elegyet lehűtjük, és az elegybe 1,9 g brómcetsav-etilészter 10 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. A reagens beadagolása után az elegyet 2,25 órán át keverjük, majd a nátriumhidrid fölöslegét vízzel elbontjuk. A reakcióelegyet etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot etanolból átkristályosítjuk. 142–143 °C-on olvadó {[7-klór-3-(2-tienil)-1,2-benzoxazol-6-il]-oxil}-ecetsav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 29%.

Elemzés a $C_{15}H_{12}ClNO_4S$ képlet alapján:
számított: C: 53,33%, H: 3,58%, N: 4,15%;
talált: C: 53,28%, H: 3,58%, N: 4,17%.

5. példa

a) 18,0 g 2,3-diklór-4-hidroxi-benzofenon, 9,3 g hidroxilamin-hidroklorid és 100 ml piridin elegyét 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A piridint vákuumban lepároljuk, és a folyékony maradékot 5%-os vizes sósavoldat és etilacetát között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 2,3-Diklór-4-hidroxi-benzofenon-oximot kapunk. Kitermelés: 63%.

A kiindulási anyagként felhasznált 2,3-diklór-4-hidroxi-benzofenont az 1. példa a) és b) lépésében ismertetett módon állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy 2-fluor-benzoil-klorid helyett benzoil-kloridot használunk fel.

b) 2,3-diklór-4-hidroxi-benzofenon-oxim és 2,6 g nátriumhidrid 50 ml dimetilformamid és 50 ml toluol elegyével készített oldatát 50 percig 118 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet lehűlni hagyjuk, majd az elegybe 7,9 g brómcetsav-etilészter 50 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. A reagens beadagolása után az elegyet 40 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd az elegybe a nátriumhidrid fölöslegének elbontása érdekében erélyes keverés közben vizet csepegtetünk. A toluolt vákuumban lepároljuk. A kivált csapadékot leszűrjük és éterrel mossuk. 130–132 °C-on olvadó [(7-klór-3-fenil-1,2-benzoxazol-6-il)-oxil]-ecetsav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 60%.

Elemzés a $C_{17}H_{14}ClNO_4$ képlet alapján:
számított: C: 61,54%, H: 4,25%, N: 4,22%;
talált: C: 61,34%, H: 4,15%, N: 4,17%.

6. példa

8,3 g, az 5. példa szerint előállított [(7-klór-3-fenil-1,2-benzoxazol-6-il)-oxil]-ecetsav-etilészter 160 ml etanollal készített oldatához 6 ml 7 n vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, és a reakcióelegyet 45 percig visszafolyatás közben forraljuk. A csapadékot leszűrjük, egymás után etanollal és éterrel mossuk, majd 200 ml forró vízben szuszpendáljuk. A kapott elegyet tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, és 1 órán át keverjük. A kivált szürke csapadékot leszűrjük és etilacetáttal átkristályosítjuk. 219–221 °C-on olvadó tiszta [(7-klór-3-fenil-1,2-benzoxazol-6-il)-oxil]-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 55%.

Elemzés a $C_{15}H_{10}ClNO_4$ képlet alapján:
számított: C: 59,32%, H: 3,32%, N: 4,61%;
talált: C: 59,33%, H: 3,38%, N: 4,57%.

7. példa

19,8 g (2,3-diklór-4-hidroxi-fenil)-(2'-furyl)-metanon-oxim 200 ml dimetilformamiddal készített oldatához 4,8 g nátriumhidridet adunk. A hidrogén-gázfejlődés megszűnése után az elegyet 130 °C-on tartjuk. Az elegyet 5 °C-ra hűtjük, és hűtés közben 16,7 g brómecetsav-etilészter 20 ml dimetilformamiddal készített oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 45 percig keverjük, majd vízbe öntjük. A kivált kristályos anyagot leszűrjük, etanollal és éterrel mossuk, majd etanol és etilacetát elegyből átkristályosítjuk. 151–152 °C-on olvadó {[7-klór-3-(2-furyl)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 81%.

Elemzés a $C_{15}H_{12}ClNO_5$ képlet alapján:
számított: C: 56,00%, H: 3,76%, N: 4,35%;
talált: C: 55,91%, H: 3,83%, N: 4,32%.

8. példa

15,0 g, a 7. példa szerint előállított {[7-klór-3-(2-furyl)-1,2-benzizoxazol-6-il]-ecetsav-etilészter 500 ml 95%-os etanollal készített, forrásban lévő szuszpenziójához 10 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk. A nátriumsó csaknem azonnal kiválik. Az elegyhez további 300 ml 95%-os etanolt adunk, és újabb 30 percig forraljuk. A reakcióelegyet kissé lehűtjük, majd az elegyhez 100 ml 5%-os vizes sósavoldatot adunk. Az elegy hűtéskor megindul a termék kiválása. Az elegyet 250 ml vízzel hígítjuk, és jéggel hűtjük. A kivált csapadékot leszűrjük és izopropanolból átkristályosítjuk. 230–233 °C-on olvadó {[7-klór-3-(2-furyl)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 71%.

Elemzés a $C_{13}H_8ClNO_5$ képlet alapján:
számított: C: 53,17%, H: 2,74%, N: 4,77;
talált: C: 52,83%, H: 2,83%, N: 4,74%.

9. példa

a) 28,3 g (2,3-diklór-4-hidroxi-fenil)-(5'-metil-2'-tienil)-metanon, 14,0 g hidroxilamin-hidroklorid és 300 ml piridin elegyét 16 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékhoz 5%-os vizes sósavoldatot adunk. A savas elegyet diklórétán és éter elegyével extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, majd az oldószert lepároljuk. A maradékot hexánnal eldörzsöljük. (2,3-Diklór-4-hidroxi-fenil)-(5'-metil-2'-tienil)-metanon-oximot kapunk. Kitermelés: 92,7%.

b) Az a) lépés szerint kapott oxim és 200 ml dimetilformamid elegyéhez 5,3 g nátriumhidridet adunk, és a reakcióelegyet 1,5 órán át 120 °C-on, 1 órán át 130 °C-on, végül 1 órán át 140 °C-on tartjuk. Az elegyet ezután 35 °C-ra hűtjük, 18,3 g brómecetsav-etilészter 20 ml dimetilformamiddal készített oldatát adjuk hozzá, és a kapott elegyet 20 percig keverjük. A reakcióelegyet telített, vizes nátriumklorid-oldatba öntjük. A kivált kristályos anyagot leszűrjük, metanollal és éterrel mossuk, majd izopropanolból átkristályosítjuk. 149–150 °C-on olvadó {[7-klór-3-(5-metil-2-tienil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 48%.

Elemzés a $C_{16}H_{14}ClNO_4S$ képlet alapján:
számított: C: 54,62%, H: 4,04%, N: 3,98%;
talált: C: 54,60%, H: 3,97%, N: 3,98.

8

10. példa

A 9. példában közöltek szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy az a) lépésben (2,3-diklór-4-hidroxi-fenil)-(5'-metil-2'-tienil)-metanon helyett (2,3-diklór-4-hidroxi-fenil)-(5'-metil-3'-furyl)-metanonból indulunk ki. Termékként 139–141 °C-on olvadó {[7-klór-3-(5-metil-2-furyl)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 65%.

10 Elemzés a $C_{16}H_{14}ClNO_5$ képlet alapján:
számított: C: 57,23%, H: 4,20%, N: 4,17%;
talált: C: 57,28%, H: 4,18%, N: 3,93%.

15 11. példa

15,0 g, a 10. példa szerint előállított {[7-klór-3-(5-metil-2-furyl)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilészter 800 ml etanollal készített szuszpenziójához 10 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, és a reakcióelegyet 1,5 órán át erőlyes keverés és visszafolyatás közben forraljuk. Ezután az elegyhez 100 ml 5%-os vizes sósavoldatot adunk, az elegyet lehűtjük, majd vízzel hígítjuk. Ekkor megindul a kristályos termék kiválása. A terméket leszűrjük és metanollal átkristályosítjuk. 217–219 °C-on olvadó {[7-klór-3-(5-metil-2-furyl)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 77%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}ClNO_5$ képlet alapján:
számított: C: 54,65%, H: 3,28%, N: 4,55%;
talált: C: 54,74%, H: 3,40%, N: 4,49%.

35 12. példa

a) 2,3-Diklór-4-hidroxi-4'-metil-benzofenon, 12,5 g hidroxilamin-hidroklorid és 200 ml piridin elegyét 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A piridint vákuumban lepároljuk, és a maradékot etilacetát és 5%-os vizes sósavoldatot között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist vízzel mossuk, szárítjuk, majd szárazra pároljuk. Maradékként 2,3-diklór-4-hidroxi-4'-metil-benzofenon-oximot kapunk. Kitermelés: 97%.

45 b) Az a) lépés szerint kapott oxim, 5,2 g nátriumhidrid és 300 ml dimetilformamid elegyét 3 órán át 87 °C-on tartjuk, majd az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni. Ezután az elegybe 16,0 g brómecetsav-etilészter 50 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. A beadagolás után az elegyet 30 percig keverjük, majd vízbe öntjük. Az elegyből 50 csapadék formájában 157–159 °C-on olvadó {[7-klór-3-(4-tolil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilészter válik ki. Kitermelés: 96%.

55 13. példa

20 g, a 12. példa szerint kapott {[7-klór-3-(4-tolil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilészter, 15 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldat és 600 ml etanol elegyét 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A forró elegyet 500 ml vízzel hígítjuk, majd tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. A savas szuszpenziót 30 percig keverjük, majd a szilárd anyagot leszűrjük, és a terméket dimetilformamidból átkristályosítjuk. 257–260 °C-on olvadó {[7-klór-3-(4-tolil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 54%.

65

Elemzés a $C_{11}H_{14}ClNO_4$ képlet alapján:
számított: C: 60,48%, H: 3,78%, N: 4,41%;
talált: C: 60,39%, H: 3,77%, N: 4,38%.

14. példa

a) 41 g 2,3-diklór-4-hidroxi-4'-klór-benzofenon, 18,9 g hidroxilamin-hidroklorid és 300 ml piridin elegyét 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A piridint vákuumban lepároljuk, és a maradékot etilacetát és 5%-os vizes sósavoldat között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist vízzel mossuk, szárítjuk, végül száraza pároljuk. Maradékként 2,3-diklór-4-hidroxi-4'-klór-benzofenon-oximot kapunk. Kitermelés: 97%.

b) 41,5 g az a) lépés szerint kapott oxim, 7,9 g nátriumhidrid és 300 ml dimetilformamid elegyét 2 órán át 111 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, majd az elegybe 23 g brómcetsav-etilészter 50 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. A reagens beadagolása után az elegyet 30 percig keverjük, majd 16 órán át állni hagyjuk. Végül az elegyet vízbe öntjük, a kivált csapadékot pedig leszűrjük. 179 °C-on olvadó {[7-klór-3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 98%.

15. példa

25 g, a 14. példa szerint előállított {[7-klór-3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilészter, 20 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldat és 400 ml etanol elegyét 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A forró elegyet 300 ml vízzel hígítjuk, majd tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. A savas elegyet 30 percig keverjük, majd a kivált szilárd anyagot leszűrjük és dimetilformamid és etilacetát elegyből átkristályosítjuk. 254–257 °C-on olvadó {[7-klór-3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 73%.

Elemzés a $C_{13}H_9Cl_2NO_4$ képlet alapján:
számított: C: 53,28%, H: 2,68%, N: 4,14%;
talált: C: 53,01%, H: 2,39%, N: 4,03%.

Amennyiben az előző példákban egyebet nem közöltünk, az oxim-vegyületeket az 1. példa c) lépésében ismertetett eljárással állítottuk elő a megfelelő ketonokból.

16. példa

0,72 g {[7-klór-3-(2-tienil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilészter, a 4. példa szerint előállított termék, 10 ml tömény vizes nátriumhidroxid-oldat és 40 ml etanol elegyével készített szuszpenzióját 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az etanolt vákuumban lepároljuk, a maradékként kapott szuszpenziót tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, majd 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. A kapott nyers terméket kiszűrjük és etanolból átkristályosítjuk. 217–220 °C-on olvadó {[7-klór-3-(2-tienil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 91%.

Elemzés a $C_{13}H_8ClNO_4S$ képlet alapján:
számított: C: 50,41%, H: 2,60%, N: 4,52%;
talált: C: 50,13%, H: 2,47%, N: 4,48%.

17. példa

a) 32,8 g 3-metil-2-tiofén-karbonsavklorid, 35,4 g 2,3-diklór-anizol, 26,7 g alumíniumklorid és 200 ml széndiszulfid elegyét 40 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd az elegyet sósavoldat és jég keverékébe öntjük. A kivált kristályos terméket leszűrjük, hexánnal mossuk, végül toluol és hexán elegyből átkristályosítjuk. 136–138 °C-on olvadó (2,3-diklór-4-metoxi)-(3-metil-2-tienil)-metanont kapunk. Kitermelés: 86%.

Elemzés a $C_{13}H_{10}Cl_2O_2S$ képlet alapján:
számított: C: 51,84%, H: 3,35%, S: 10,65%;
talált: C: 51,81%, H: 3,35%, S: 10,85%.

b) 0,6 g (2,3-diklór-4-metoxi)-(3-metil-2-tienil)-metanonból piridines közegben hidroxilamin-hidrokloriddal a megfelelő oximot állítjuk elő. Az izomer-elegy formájában kapott 37,8 g oximot 70 ml dimetilformamidban oldjuk, és az oldatot 3,3 g nátriumhidrid 100 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójához adjuk. A reakció lezajlása után az elegyet vízbe öntjük, és a vizes oldat pH-ját híg vizes sósavoldattal 6 és 7 közötti értékre állítjuk. A kivált csapadékot leszűrjük, éterrel alaposan mossuk, végül toluol és hexán elegyből átkristályosítjuk. 154–156 °C-on olvadó 7-klór-3-(3-metil-2-tienil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolt kapunk. Kitermelés: 35%.

Elemzés a $C_{13}H_{10}ClNO_2S$ képlet alapján:
számított: C: 55,81%, H: 3,60%, N: 5,01%, S: 11,46%;
talált: C: 55,90%, H: 3,54%, N: 4,98%, S: 11,22%.

c) 13,3 g 7-klór-3-(3-metil-2-tienil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol és 25 g bórttribromid diklórmétánnal készített elegyet körülbelül 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet vízbe öntjük és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot hexánnal eldörzsöljük. 197–198 °C-on olvadó 7-klór-6-hidroxi-3-(3-metil-2-tienil)-1,2-benzizoxazolt kapunk. Kitermelés: 94%.

Elemzés a $C_{12}H_8ClNO_2S$ képlet alapján:
számított: C: 54,24%, H: 3,03%, N: 5,27%;
talált: C: 54,22%, H: 3,05%, N: 5,08%.

d) 1,1 g nátriumhidrid 40 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójához 10,3 g 7-klór-6-hidroxi-3-(3-metil-2-tienil)-1,2-benzizoxazol és 60 ml dimetilformamid elegyét adjuk. A reakcióelegyhez 6,7 g brómcetsav-etilésztert adunk, majd az elegyet 30 percig 50 °C-on tartjuk. Az elegyhez 100 ml vizet és 25%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, és az elegyet 3 órán át 90 °C-on tartjuk. Ezután az elegyet vízbe öntjük, tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, majd éterrel extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot etilacetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. {[7-klór-3-(3-metil-2-tienil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 78%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}ClNO_4S$ képlet alapján:
számított: C: 51,93%, H: 3,11%, N: 4,33%;
talált: C: 51,93%, H: 3,05%, N: 4,28%.

18. példa

15,0 g, a 9. példa b) lépése szerint kapott {[7-klór-3-(5-metil-2-tienil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilészter, 10 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldat és 800 ml etanol elegyét 30 percig visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyhez 100 ml 5%-os vizes sósavoldatot adunk. A kapott homogén oldatból hűtés és vizes hígítás hatására megindul a ter-

mék kiválása. A terméket leszűrjük és izopropanolból átkristályosítjuk. 235–238 °C-on olvadó {[7-klór-3-(5-metil-2-tienil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 78%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}ClNO_4S$ képlet alapján:

számított: C: 51,93%, H: 3,11%, N: 4,33%, S: 9,91%;

talált: C: 51,69%, H: 3,14%, N: 4,20%, S: 10,02%

19. példa

a) 18,0 g 3-furoil-klorid és 24,7 g 2,3-diklór-anizol 125 ml széndiszulfiddal készített oldatához 5 °C-on 18,7 g alumíniumkloridot adunk. Az elegyet kezdetben 5 °C-on, majd szobahőmérsékleten tartjuk. 5 óra elteltével az elegyet jég és sósavoldat keverékével elbontjuk, majd diklórmétánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, bepároljuk, és a kristályos maradékot hexánnal eldörzsöljük. 118–122 °C-on olvadó 4-(3-furoil)-2,3-diklór-anizolt kapunk.

b) 14,2 g piridinhez 16 ml (0,186 mól) tömény vizes sósavoldatot adunk, az elegyet nitrogén-atmoszférában 210 °C-ra melegítjük, és a vizet elpárologni hagyjuk. Az így kapott fűrdőbe részletekben 5,0 g, az a) lépés szerint kapott anizolt adagolunk, és az elegyet további 1 órán át melegítjük. A kapott oldatot jégre öntjük, és etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk és bepároljuk. 138–142 °C-on olvadó 4-(3-furoil)-2,3-diklór-fenolt kapunk.

c) A kapott fenol-vegyülethez hidroxilamin-hidrokloridot és piridint adunk, és az elegyet 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A piridint lepároljuk, a kapott maradékot sósavoldattal megsavanyítjuk, majd etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, szárazra pároljuk, majd a maradékként kapott oximot 100 ml dimetilformamidban oldjuk, és ezt az oldatot 7,0 g nátriumhidrid 100 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójához adjuk. Az elegyet 2 órán át 120 °C-on tartjuk, majd 45 °C-ra hűtjük, és 24,0 g brómcetsav-etilészter 20 ml dimetilformamiddal készített oldatát adjuk hozzá. A reakció lezajlása után az elegyet telített, vizes nátriumklorid-oldattal elbontjuk. A kivált szilárd anyagot leszűrjük, majd etanollal és éterrel mossuk. A kapott nyers fenoxiésztert 500 ml etanol és 10 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldat elegyéhez adjuk, és az elegyet 45 percig visszafolyatás közben forraljuk. Ezután az elegyet lehűtjük, megsavanyítjuk, a kivált szilárd anyagot leszűrjük, majd forrásban levő metanolban szuszpendáljuk. A szuszpenzióhoz a szilárd anyag feloldódásáig dimetilformamidot adunk, majd az elegybe vizet adagolunk. Ekkor azonnal megindul a kristálykiválás. 226–227 °C-on olvadó {[7-klór-3-(3-furil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 14%.

Elemzés a $C_{13}H_8ClNO_3$ képlet alapján:

számított: C: 53,17%, H: 2,74%, N: 4,77%;

talált: C: 53,36%, H: 2,85%, N: 4,71%.

20. példa

a) 24,6 g 2,6-difluor-benzoilklorid 100 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához 30 perc alatt, részletekben 18,5 g alumíniumkloridot adunk. Ezután az elegyhez 22,5 g 2,3-diklór-anizol 100 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 100 ml tömény vizes sósavoldat és jég keverékébe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist kloroformmal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel mossuk, nátriumsulfát

főlött szárítjuk, bepároljuk, és az olajos maradékot hexánnal kristályosítjuk. A kapott szilárd 2,3-diklór-4-metoxi-2',6'-difluor-benzofenon éteres átkristályosítás után 94–96 °C-on olvad. Kitermelés: 89%.

5 Elemzés a $C_{14}H_8Cl_2F_2O_2$ képlet alapján:

számított: C: 53,02%, H: 2,54%, F: 11,98%;

talált: C: 53,21%, H: 2,50%, F: 12,08%.

b) 50,5 g 2,3-diklór-4-metoxi-2',6'-difluor-benzofenon, 44,27 g hidroxilamin-hidroklorid és 200 ml piridin elegyét 48 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A piridint vákuumban lepároljuk, és a maradékot 5%-os vizes sósavoldat és etilacetát között megoszlatjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátriumsulfát főlött szárítjuk, majd bepároljuk. A terméket izomer-elegy formájában kapjuk. 95%-os etanoltól végzett átkristályosítás után analitikai tisztaságú, 173–189 °C-on olvadó 2,3-diklór-4-metoxi-2',6'-difluor-benzofenont kapunk. Kitermelés: 91%.

Elemzés a $C_{14}H_8Cl_2F_2NO_2$ képlet alapján:

számított: C: 50,62%, H: 2,73%, N: 4,22%;

20 talált: C: 50,84%, H: 2,68%, N: 4,14%.

c) 5 g nátriumhidrid és 200 ml dimetilformamid elegyében nitrogén-atmoszférában 48 g 2,3-diklór-4-metoxi-2',6'-difluor-benzofenon-oxim 250 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük, miközben az elegyet körülbelül 40 °C-on tartjuk. A reagens beadagolása után az elegyet 30 percig keverjük, majd jeges vízbe öntjük. A kivált nyers terméket (izomer-elegy) leszűrjük, és szilikagélén kromatografáljuk. Eluálószerként kloroformot alkalmazunk. A kapott 7-klór-3-(2,6-difluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol toluolos átkristályosítás után 175–179 °C-on olvad. Kitermelés: 23%.

Elemzés a $C_{14}H_8ClF_2NO_2$ képlet alapján:

számított: C: 56,87%, H: 2,73%, N: 4,74%;

talált: C: 56,99%, H: 2,64%, N: 4,64%.

d) 10,8 g 7-klór-3-(2,6-difluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol és 40,3 g piridin-hidroklorid elegyét 1 órán át 200 °C-on tartjuk, majd az elegyet erélyes keverés közben jeges vízbe öntjük. A kivált terméket leszűrjük és szárítjuk. A kapott 7-klór-3-(2,6-difluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol mintája toluolos átkristályosítás után 216–220 °C-on olvad. Kitermelés: 96%.

Elemzés a $C_{13}H_6ClF_2NO_2$ képlet alapján:

számított: C: 55,43%, H: 2,15%, N: 4,97%;

talált: C: 55,59%, H: 2,29%, N: 4,96%.

e) 1,18 g nátriumhidrid, 9,2 g 7-klór-3-(2,6-difluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol és 15 ml dimetilformamid elegyét 1 órán át keverjük. Az elegybe 6,06 g brómcetsav-etilészter 40 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük, majd fél órán át keverjük. Az elegyhez 10 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, és az elegyet 1 órán át 80 °C-on tartjuk. A meleg oldatot tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, majd vízzel hígítjuk, a kivált csapadékot leszűrjük, szárítjuk, végül toluol és acetonitril elegyből átkristályosítjuk. 170–172 °C-on olvadó {[7-klór-3-(2,6-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 70%.

Elemzés a $C_{15}H_8ClF_2NO_4$ képlet alapján:

számított: C: 53,04%, H: 2,37%, N: 4,12%;

talált: C: 53,17%, H: 2,38%, N: 4,18%.

21. példa

a) 20,36 g α -fluor-cinnamoilklorid, 14,4 g alumíniumklorid és 100 ml 1,2-diklór-etán elegyét 1 órán át keverjük, majd az elegybe 17,7 g 2,3-diklór-anizol és 100 ml 1,2-diklór-etán

elegyét csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 órán át körülbelül 80 °C-on tartjuk, majd 100 ml tömény vizes sósavoldat és jég keverékébe öntjük. A vizes fázist kloroformmal extraháljuk. A szerves oldatokat egyesítjük, vízzel mossuk, nátriumszulfát fölött szárítjuk, bepároljuk, és a szilárd maradékot hexánnal eldörzsöljük. A kapott 4-(transz- α -fluor-cinnamoil)-2,3-diklór-anizol mintája toluolos átkristályosítás után 137–138 °C-on olvad. Kitermelés: 82%.

Elemzés a $C_{16}H_{11}Cl_2FO_2$ képlet alapján:
számított: C: 59,10%, H: 3,41%, F: 5,84%;
talált: C: 59,38%, H: 3,46%, F: 5,86%.

b) 26,6 g 4-(transz- α -fluor-cinnamoil)-2,3-diklór-anizol és 22,7 g hidroxilamin-hidroklorid elegyét 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A piridint vákuumban lepároljuk, és a maradékot 5%-os vizes sósavoldattal eldörzsöljük. A kivált terméket leszűrjük, szárítjuk, majd éter és hexán elegyével öblítjük. A terméket izomer-elegy formájában kapjuk. A kapott 4-(transz- α -fluor-cinnamoil)-2,3-diklór-anizol-oxim mintája etanolos átkristályosítás után 222–238 °C-on olvad. Kitermelés: 78%.

Elemzés a $C_{16}H_{11}Cl_2FNO_2$ képlet alapján:
számított: C: 56,49%, H: 3,56%, N: 4,12%;
talált: C: 56,47%, H: 3,51%, N: 4,02%.

c) 0,43 g nátriumhidrid, 4 g 4-(transz- α -fluor-cinnamoil)-2,3-diklór-anizol-oxim és 60 ml dimetilformamid elegyét fél órán át keverjük, majd jeges vízbe öntjük. A kivált csapadékot leszűrjük, szárítjuk, majd toluolból átkristályosítjuk. 155–161 °C-on olvadó tiszta 7-klór-3-(transz- β -fluor-sztiril)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolot kapunk. Kitermelés: 49%.

Elemzés a $C_{16}H_{11}ClFNO_2$ képlet alapján:
számított: C: 63,27%, H: 3,65%, N: 4,61%;
talált: C: 63,18%, H: 3,42%, N: 4,65%.

d) 1,4 g 7-klór-3-(transz- β -fluor-sztiril)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol és 5,6 g piridin-hidroklorid elegyét 1 órán át 200 °C-on tartjuk, majd az elegyet erőlyes keverés közben jeges vízbe öntjük. A kivált terméket leszűrjük és szárítjuk. 226–229 °C-on olvadó 7-klór-3-(transz- β -fluor-sztiril)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazolot kapunk. Kitermelés: 92%.

Elemzés a $C_{15}H_9ClFNO_2$ képlet alapján:
számított: C: 62,19%, H: 3,13%, N: 4,84%;
talált: C: 62,43%, H: 3,17%, N: 4,92%.

e) 0,84 g nátriumhidrid és 100 ml dimetilformamid elegyében nitrogén-atmoszférában 6,77 g 7-klór-3-(transz- β -fluor-sztiril)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol és 50 ml dimetilformamid elegyét csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd az elegybe 4,2 g brómecetsav-etilésztert csepegtetünk. Az elegyet fél órán át keverjük, majd 15 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk hozzá, és 1 órán át 80 °C-on tartjuk. Az elegyet tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, majd vízzel hígítjuk. A kivált nyers terméket leszűrjük, szárítjuk és 95%-os etanolból átkristályosítjuk. 200–203 °C-on olvadó {[7-klór-3-(transz- β -fluor-sztiril)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 71%.

Elemzés a $C_{17}H_{11}ClFNO_4$ képlet alapján:
számított: C: 58,72%, H: 3,18%, N: 4,03%;
talált: C: 59,03%, H: 3,29%, N: 4,01%.

22. példa

a) 52,23 g 2,4-difluor-benzoilklorid 200 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához 30 perc alatt 40 g alumíniumkloridot adunk, majd az elegybe 48,3 g 2,3-diklór-anizol 100 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát csepegtetjük. Enyhe gázfejlődés indul meg, és az elegy körülbelül 30 °C-ra melegedik.

A reakcióelegyet 43 °C-ra melegítjük. A gázfejlődés körülbelül 30 perc alatt véget ér. Ekkor az elegyet tömény vizes sósavoldat és jég keverékébe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist kloroformmal kétszer extraháljuk.

5 A szerves oldatokat egyesítjük, vízzel mossuk, nátriumszulfát fölött szárítjuk, bepároljuk, és az olajos maradékot hexánnal eldörzsöljük. A kapott szilárd anyagot éterből átkristályosítjuk. 139–141 °C-on olvadó, 2,3-diklór-4-metoxi-2',4'-difluor-benzofenont kapunk. Kitermelés: 79%.

10 Elemzés a $C_{14}H_8Cl_2F_2O_2$ képlet alapján:
számított: C: 53,02%, H: 2,54%, N: 11,98%;
talált: C: 53,09%, H: 2,43%, N: 11,84%.

b) 67 g 2,3-diklór-4-metoxi-2',4'-difluor-benzofenon és 300 ml piridin elegyéhez 58 g hidroxilamin-hidrokloridot adunk, és a reakcióelegyet 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A piridint vákuumban lepároljuk, és a maradékot 5%-os vizes sósavoldat és etilacetát között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist vízzel mossuk, nátriumszulfát fölött szárítjuk, bepároljuk, és az izomer-elegy formájában kapott termék mintáját 95%-os etanolból átkristályosítjuk. 180–186 °C-on olvadó, 2,3-diklór-4-metoxi-2',6'-difluor-benzofenon-oximot kapunk. Kitermelés: 98%.

Elemzés a $C_{14}H_8Cl_2F_2NO_2$ képlet alapján:
számított: C: 50,62%, H: 2,73%, N: 4,22%;
25 talált: C: 50,63%, H: 2,80%, N: 4,55%.

c) 5,7 g nátriumhidrid és 100 ml dimetilformamid elegyében 53 g 2,3-diklór-4-metoxi-2',6'-difluor-benzofenon-oxim 250 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük, miközben az elegyet körülbelül 30 °C-on tartjuk. A reagens beadagolása után az elegyet 1,5 órán át keverjük, majd a terméket vízzel kicsapjuk. Az izomer-elegy formájában kapott nyers terméket szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként toluol: hexán elegyet használunk. A kapott tiszta 7-klór-3-(2,4-difluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol toluolos átkristályosítás után 189–191 °C-on olvad. Kitermelés: 15%.

Elemzés a $C_{14}H_8ClF_2NO_2$ képlet alapján:
számított: C: 56,87%, H: 2,73%, N: 4,74%;
talált: C: 56,94%, H: 2,77%, N: 4,66%.

40 d) 7,1 g 7-klór-3-(2,4-difluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol és 27,8 g piridin-hidroklorid szilárd keverékét 200 °C-ra melegítjük. Az elegyet 1 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd erőlyes keverés közben jeges vízbe öntjük. A kivált terméket leszűrjük, szárítjuk, majd toluolból átkristályosítjuk. 186–190 °C-on olvadó 7-klór-3-(2,4-difluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazolot kapunk. Kitermelés: 97%.

Elemzés a $C_{13}H_6ClF_2NO_2$ képlet alapján:
számított: C: 55,43%, H: 2,15%, N: 4,97%;
50 talált: C: 55,68%, H: 2,16%, N: 4,92%.

e) 0,86 g nátriumhidrid és 100 ml dimetilformamid elegyében nitrogén-atmoszférában 6,9 g 7-klór-3-(2,4-difluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol 50 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük, majd az elegyhez 4,41 g brómecetsav-etilésztert és 25 ml dimetilformamid elegyét adjuk. A reakcióelegyet 0,5 órán át keverjük, majd 15 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk hozzá, és 1 órán át 80–85 °C-on tartjuk. Az elegyet tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, majd a terméket vízzel kicsapjuk és toluol és acetonitril elegyből átkristályosítjuk. 200–203 °C-on olvadó {[7-klór-3-(2,4-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 54%.

Elemzés a $C_{15}H_8ClF_2NO_4$ képlet alapján:
számított: C: 53,04%, H: 2,37%, N: 4,12%;
65 talált: C: 53,24%, H: 2,55%, N: 4,39%.

23. példa

a) 122,25 g 2,5-diklór-fenol és 31,5 g nátriumhidroxid 300 ml vízzel készített oldatába keverés és hűtés közben, 40 perc alatt 94,64 g dimetilszulfátot csepegtetünk. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten, majd 2 órán át forralás közben keverjük, végül szobahőmérsékletre hűtjük. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist éterrel extraháljuk. A szerves oldatokat egyesítjük, telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, nátriumszulfát és káliumkarbonát fölözt szárítjuk, végül az oldószert lepároljuk. A maradékot vizsugár-vákuumban 115 °C-on desztilláljuk. Szintelen folyadékként 2,5-diklór-anizolt kapunk.

58,67 g alumíniumklorid 450 ml széndiszulfiddal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten 69,76 g o-fluor-benzoilklór 25 ml széndiszulfiddal készített oldatát, majd 70,81 g 2,5-diklór-anizol és 25 ml széndiszulfid elegyét adjuk. A reakcióelegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük; ezalatt az elegyből csapadék válik ki. Ezután az elegyet 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük, és 58 g alumíniumkloridot adunk hozzá. A kapott elegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet jég és sósav keverékébe öntjük, és metiléndikloriddal extraháljuk. Az extraktumból elkülönített olajos anyagot hexán és éter elegyével eldörzsöljük, és a kapott szilárd anyagot diizopropiléterből átkristályosítjuk. Szilárd anyagot kapunk, amely 94 °C-on részlegesen, majd körülbelül 120 °C-on teljesen megolvad. A szűrletből lepároljuk az oldószert, a kapott szilárd anyagot éter és petroléter elegyével kezeljük, majd metanolból átkristályosítjuk. 100–103 °C-on olvadó 2,5-diklór-4-(2-fluor-benzoil)-anizolt kapunk. Kitermelés: 33%.

Elemzés a $C_{14}H_9Cl_2FO_2$ képlet alapján:

számított: C: 56,21%, H: 3,04%;

talált: C: 56,26%, H: 3,00%.

b) 3 g 2,5-diklór-4-(2-fluor-benzoil)-anizol, 1,4 g hidroxilamin-hidroklorid és 25 ml piridin elegyét a keton teljes mértékű elreagálásáig (néhány órán át) visszafolyatás közben forraljuk. A piridint nagyvákuumban lepároljuk, a maradékot vízzel hígítjuk, és az elegyet kloroformmal extraháljuk. A kloroformos oldatot szárítjuk, bepároljuk, és a kapott szilárd maradékot éterből átkristályosítjuk. 188 °C-on olvadó (Z)-2'-fluor-2,5-diklór-4-metoxi-benzofenon-oximot kapunk. Kitermelés: 42%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}Cl_2FNO_2$ képlet alapján:

számított: C: 53,52%, H: 3,21%, N: 4,46%;

talált: C: 53,44%, H: 3,22%, N: 4,36%.

c) 0,6 g nátriumhidrid 20 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójába keverés közben 3,14 g (Z)-2'-fluor-2,5-diklór-4-metoxi-benzofenon-oxim 20 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jeges vízbe öntjük, és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos oldatot vízzel és telített, vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, nátriumszulfát és magnéziumszulfát fölözt szárítjuk, a kloroformot lepároljuk, és a maradékot éter és petroléter elegyével eldörzsöljük. 165–166 °C-on olvadó szilárd anyagot kapunk. A szűrletből lepároljuk az oldószert, és a maradékot éter és petroléter elegyével eldörzsöljük. 165–166 °C-on olvadó szilárd 5-klór-3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolt kapunk. Kitermelés: 95%.

Elemzés a $C_{14}H_9ClFNO_2$ képlet alapján:

számított: C: 60,55%, 3,27%, N: 5,04%, Cl: 12,77%;

talált: C: 60,71%, H: 3,14%, N: 4,99%, Cl: 12,75%.

d) 1 g 5-klór-3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolt és 1,3 ml bórtribromid 30 ml diklóretánnal készített oldatát körülbelül 24 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, és a kapott elegyet diklórmétánnal extraháljuk. Az extraktum feldolgozása után 180–182 °C-on olvadó, szilárd 5-klór-3-(2-fluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazolt kapunk. Kitermelés: 74%.

Elemzés a $C_{13}H_7FCINO_2$ képlet alapján:

számított: C: 59,22%, H: 2,68%, N: 5,31%;

talált: C: 58,90%, H: 2,68%, N: 5,17%.

e) 3,0 g nátriumhidrid 40 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójába szobahőmérsékleten 14,8 g 5-klór-3-(2-fluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol 40 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük, és az elegyet 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegybe 10,31 g brómcetsav-etilészter 40 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük, és az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez további 0,3 g nátriumhidridet adunk dimetilformamidos szuszpenzió formájában, majd 1 g brómcetsav-etilésztert adagolunk be. A reakcióelegyet 1,5 órán át 50 °C-on tartjuk, majd lehűtjük, jeges vízbe öntjük, és a kapott elegyet éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük, vízzel és telített, vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, nátriumszulfát fölözt szárítjuk, majd az oldószert lepároljuk. A szilárd maradékot 1:1 arányú éter: petroléter eleggyel eldörzsöljük. 114–115 °C-on olvadó {[5-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 75%.

Elemzés a $C_{17}H_{13}ClFNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 58,37%, H: 3,75%, N: 4,00%;

talált: C: 58,15%, H: 3,66%, N: 3,93%.

f) 14 g {[5-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilészter, 8 g nátriumhidroxid, 500 ml etanol és 300 ml víz elegyét 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet jég-hűtés közben tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, és a kapott szuszpenziót kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot telített, vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, majd szárítjuk, végül bepároljuk. 214–215 °C-on olvadó szilárd anyagot kapunk, amelyet 3:2 arányú acetonnitril: toluol elegyből átkristályosítunk. Tiszta {[5-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 91%.

Elemzés a $C_{15}H_9ClFNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 56,00%, H: 2,82%, N: 4,35%;

talált: C: 55,79%, H: 2,69%, N: 4,27%.

24. példa

a) 57,6 g 3,4 diklór-benzoilklór 150 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához részletekben, 30 perc alatt 36,7 g alumíniumkloridot adunk. A kapott elegybe 44,26 g 2,3-diklór-anizol 150 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát csepegtetjük; ekkor gázfejlődés indul meg. A reakcióelegyet 1 órán át 60 °C-on tartjuk, majd 150 ml telített, vizes sósavoldat és 150 ml jég keverékébe öntjük. Az elegyet kloroformmal, majd etanollal extraháljuk. A kapott szerves fázist 10%-os vizes káliumkarbonát-oldattal és vízzel mossuk, nátriumszulfát fölözt szárítjuk, majd bepároljuk. 113–140 °C-on olvadó 2,3-diklór-4-metoxi-3',4'-diklór-benzofenont kapunk. Kitermelés: 62%.

b) 53 g 2,3-diklór-4-metoxi-3',4'-diklór-benzofenon, 40 g alumíniumklorid és 400 ml benzol elegyét 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és körülbelül 18 órán át szobahőmérsékleten tartjuk.

Ezután az elegyet 200 ml tömény, vizes sósavoldat és 200 ml jég keverékébe öntjük, és 0,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez etilacetátot adunk, majd az etilacetátos-benzolos fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, nátriumszulfát fölött szárítjuk, végül bepároljuk. 179–180 °C-on olvadó 2,3-diklór-4-hidroxi-3',4'-diklór-benzofenont kapunk. Kitermelés: 69,8%.

c) 35,43 g 2,3-diklór-4-hidroxi-3',4'-diklór-benzofenon, 15,29 g hidroxilamin-hidroklorid és 300 ml piridin elegyét 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd a piridint vákuumban lepároljuk. A maradékot etilacetát és 5%-os vizes sósavoldat között megoszlatjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátriumszulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A megfelelő oximot kapjuk.

35 g, a fentiek szerint előállított oxim 300 ml dimetilformamiddal készített oldatához 6,0 g nátriumhidridet adunk. Az elegyet 1,75 órán át 103 °C-on, majd 0,75 órán át 100 °C-on tartjuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és az elegybe 18,37 g brómcetsav-etilészter 50 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet körülbelül 64 órán át keverjük, majd vízbe öntjük, a kivált csapadékot kiszűrjük, hexánnal mossuk, végül etanolból átkristályosítjuk. 123–125 °C-on olvadó {[7-klór-3-(3,4-diklór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilésztert kapunk.

19 g, a fentiek szerint előállított észter 400 ml etanollal készített szuszpenziójához 20 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, és a heterogén elegyet 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A forró elegyhez 400 ml vizet adunk, majd tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. A kapott szuszpenziót 0,5 órán át keverjük, a szilárd anyagot leszűrjük, végül dimetilformamid és etilacetát elegyből átkristályosítjuk. 222–224 °C-on olvadó {[7-klór-3-(3,4-diklór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 64%.

Elemzés a $C_{15}H_9Cl_3NO_4$ képlet alapján:

számított: C: 48,35%, H: 2,16%, N: 3,76%;

talált: C: 48,40%, H: 2,03%, N: 3,93%.

25. példa

a) A 24. példa a) lépésében közöltek szerint járunk el, azonban 48,13 g o-klór-benzoilkloridból, 36,7 g alumíniumkloridból és 44,26 g 2,3-diklór-anizolból indulunk ki. Fehér, kristályos, 117–120 °C-on olvadó 2,3-diklór-4-metoxi-2'-klór-benzofenont kapunk. Kitermelés: 87%.

b) A 24. példa b) lépésében közöltek szerint járunk el, azonban 68 g 2,3-diklór-4-metoxi-2'-klór-benzofenonból, 58,6 g alumíniumkloridból és 500 ml benzolból indulunk ki. A kapott terméket toluolból átkristályosítjuk. 74–77 °C-on olvadó 2,3-diklór-4-hidroxi-2'-klór-benzofenont kapunk. Kitermelés: 85%.

c) lépés: 53 g 2,3-diklór-4-hidroxi-2'-klór-benzofenon 350 ml piridinnel készített oldatához 25,02 g hidroxilamin-hidrokloridot adunk, és az elegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A piridint vákuumban lepároljuk, és a maradékot etilacetát és 5%-os vizes sósavoldat között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist vízzel mossuk, nátriumszulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 49 g, az előzőek szerint kapott oximot 300 ml dimetilformamidban oldunk, az oldathoz 9,12 g nátriumhidridet adunk, és az elegyet 1 órán át 80–84 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és az elegybe 27,5 g brómcetsav-etilészter 50 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. Az ele-

gyet 0,5 órán át keverjük, majd a nátriumhidrid fölőlegét vízzel elbontjuk. A terméket etilacetáttal kivonjuk. Az etilacetátos extraktumot 10%-os vizes nátriumhidroxid-oldattal és vízzel mossuk, nátriumszulfát fölött szárítjuk, bepároljuk, és a maradékként kapott elegyet szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként kloroformot használunk. {[7-klór-3-(2-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilésztert kapunk.

5,86 g, a fentiek szerint kapott észter 200 ml forró etanollal készített oldatához 6 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk. A kapott szuszpenziót 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd 200 ml vízzel hígítjuk, és az elegyet tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. A kapott elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a kivált szilárd anyagot leszűrjük és toluolból átkristályosítjuk. 165–168 °C-on olvadó {[7-klór-3-(2-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 64%.

Elemzés a $C_{15}H_9Cl_2NO_4$ képlet alapján:

számított: C: 53,28%, H: 2,68%, N: 4,14%;

talált: C: 53,50%, H: 2,67%, N: 3,95%.

26. példa

a) A 24. példa a) lépésében közöltek szerint járunk el, azonban 35,4 g 2,3-diklór-anizolból, 32,4 g o-toluoilkloridból, 28 g alumíniumkloridból és 125 ml 1,2-diklór-etánból indulunk ki. Termékként 2,3-diklór-4-metoxi-2'-metil-benzofenont kapunk. Kitermelés: 68%.

b) A 24. példa b) lépésében közöltek szerint járunk el, azonban 38 g 2,3-diklór-4-metoxi-2'-metil-benzofenonból, 34,6 g alumíniumkloridból és 300 ml benzolból indulunk ki. A terméket toluolból átkristályosítjuk. 2,3-Diklór-4-hidroxi-2'-metil-benzofenont kapunk. Kitermelés: 78%.

c) 28 g 2,3-diklór-4-hidroxi-2'-metil-benzofenon 250 ml piridinnel készített oldatához 13,9 g hidroxilamin-hidrokloridot adunk, és az elegyet 48 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A piridint vákuumban lepároljuk, és a maradékot etilacetát és 5%-os vizes sósavoldat között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist vízzel mossuk, nátriumszulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 12 g, a fentiek szerint kapott oxim 50 ml dimetilformamiddal és 50 ml toluollal készített oldatához 2,43 g nátriumhidridet adunk. Az elegyet 5 órán át nitrogén-atmoszférában 95–98 °C-on tartjuk. Az elegyhez újabb 50 ml dimetilformamidot adunk, és az elegyet további 2 órán át 95 °C-on tartjuk. Ezután a reakcióelegyet 30 °C-ra hűtjük, és az elegybe 7,5 g brómcetsav-etilésztert csepegtetünk. A reagens beadagolása után az elegyet 1 órán át keverjük, majd vízzel hígítjuk, és a terméket etilacetáttal kivonjuk. Az extraktumot nátriumszulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. {[7-klór-3-(2-tolil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilésztert kapunk.

13,95 g, a fentiek szerint előállított észter 500 ml forró etanollal készített oldatához 13 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, és a kapott szuszpenziót 1,5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyhez 400 ml vizet adunk, és tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. A kapott elegyből hűtés hatására kivált csapadékot kiszűrjük és toluolból átkristályosítjuk. 179–181 °C-on olvadó {[7-klór-3-(2-tolil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 70%.

Elemzés a $C_{16}H_{12}ClNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 60,48%, H: 3,81%, N: 4,41%;

talált: C: 60,76%, H: 3,91%, N: 4,26%.

27. példa

a) A 24. példa a) lépésében közöltek szerint járunk el, azonban 33,7 g 2,3-dimetil-benzoilkloridból, 54 g 2,3-diklór-anizolból és 26,7 g alumíniumkloridból indulunk ki. 2,3-Diklór-4-metoxi-2',3'-metil-benzofenont kapunk. Kitermelés: 64%.

b) A 24. példa b) lépésében közöltek szerint járunk el, azonban 39 g 2,3-diklór-4-metoxi-2',3'-dimetil-benzofenonból és 300 ml benzolból indulunk ki. A terméket toluolból átkristályosítjuk. 2,3-Diklór-4-hidroxi-2',3'-dimetil-benzofenont kapunk. Kitermelés: 82%.

c) 31 g 2,3-diklór-4-hidroxi-2',3'-dimetil-benzofenon, 30,5 g hidroxilamin-hidroklorid és 250 ml piridin elegyét körülbelül 1 héten át visszafolyatás közben forraljuk. A piridint vákuumban lepároljuk, és a maradékot etilacetát és 5%-os vizes sósavoldat között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist mossuk, nátriumsulfát fölött szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot hexánnal eldörzsöljük. 2,3-Diklór-4-hidroxi-2',3'-dimetil-benzofenon-oximot kapunk. Kitermelés: 85%.

d) 5 g 2,3-diklór-4-hidroxi-2',3'-dimetil-benzofenon-oxim 70 ml dimetilformamiddal készített oldatához 0,96 g nátriumhidridet adunk. Az elegyet 7 órán át 95–120 °C-on, majd 1,5 órán át 130 °C-on tartjuk. Az elegyet lehűtjük, az elegybe 2,94 g brómcetsav-etilésztert csepegtetünk, 1 órán át keverjük, majd az elegybe vizet csepegtetünk. A kivált terméket leszűrjük és 95%-os etanolból átkristályosítjuk. 89–91 °C-on olvadó {[7-klór-3-(2,3-dimetil-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 56%. Elemzés a $C_{19}H_{18}ClNO_4$ képlet alapján: számított: C: 63,42%, H: 5,04%, N: 3,89%; talált: C: 63,25%, H: 5,02%, N: 3,79%.

e) 2 g {[7-klór-3-(2,3-dimetil-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilészter 50 ml etanol és 5 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldat elegyével készített szuszpenzióját 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A forró elegyhez 50 ml vizet adunk, majd az elegyet tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. Az elegyből hűtés és vizes hígítás hatására 170–172 °C-on olvadó {[7-klór-3-(2,3-dimetil-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav válik ki. Kitermelés: 96%. Elemzés a $C_{17}H_{14}ClNO_4$ képlet alapján: számított: C: 61,54%, H: 4,25%, N: 4,22%; talált: C: 61,65%, H: 4,38%, N: 4,01%.

28. példa

a) 75 ml 2,6 mólos n-butillítium-oldathoz –65 °C-on 29,3 g 2-bróm-piridin 150 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát adjuk. Ezután az elegyhez 38,0 g 2,3-diklór-4-metoxi-benzaldehid és 300 ml tetrahydrofurán elegyét adjuk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet vízbe öntjük, a kivált kristályos terméket leszűrjük, éterre mossuk és szárítjuk. 174–176 °C-on olvadó α -(2,3-diklór-4-metoxi-fenil)-2-piridin-metanolt kapunk. Kitermelés: 81%.

b) 31,86 g α -(2,3-diklór-4-metoxi-fenil)-2-piridin-metanol 600 ml ecetsav és 100 ml víz elegyével készített oldatához részletekben, 5 perc alatt 11,0 g krómsavanhidridet adunk. 3 óra elteltével a reakcióelegyet vízbe öntjük, és a kapott elegyet éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, 10%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal, majd telített, vizes nátriumklorid-oldattal alaposan mossuk, szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Kris-

tályos maradékként 104–107 °C-on olvadó (2,3-diklór-4-metoxi-fenil)-(2-piridil)-metanont kapunk. Kitermelés: 96%.

Elemzés a $C_{13}H_9ClNO_2$ képlet alapján:

számított: C: 55,34%, H: 3,21%, N: 4,97%;
talált: C: 55,29%, H: 3,26%, N: 4,93%.

c) 32,0 g (2,3-diklór-4-metoxi-fenil)-(2-piridil)-metanon, 30 g hidroxilamin-hidroklorid és 300 ml etanol elegyét 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet vízbe öntjük, a vizes elegyet ammóniumhidroxiddal megfogositjuk, majd etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk és bepároljuk. Nyers termékelegyet kapunk, amely (E)-(2-piridil)-(2,3-diklór-4-metoxi-fenil)-metanon-oximból és (Z)-(2-piridil)-(2,3-diklór-4-metoxi-fenil)-metanon-oximból áll.

Az oxim-elegyet 200 ml dimetilformamidban oldjuk, és az oldatot 3,1 g nátriumhidrid 150 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójához adjuk. 15 perc elteltével a reakcióelegyet vízbe öntjük, és a kivált terméket kiszűrjük. A termékből egyszeri izopropanol átkristályosítással eltávolítjuk a reagálatlan E-oximot. 164–166 °C-on olvadó 7-klór-6-metoxi-3-(2-piridil)-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 69%.

Elemzés a $C_{13}H_9ClN_2O_2$ képlet alapján:

számított: C: 59,89%, H: 3,48%, N: 10,75%;
talált: C: 59,53%, H: 3,37%, N: 10,63%.

d) 24,4 g 7-klór-6-metoxi-3-(2-piridil)-1,2-benzizoxazol és 450 ml 48%-os vizes hidrogénbromid-oldat elegyét 1,5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A kivált hidrobromid-sót leszűrjük, éterrel mossuk, majd 10%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal kezeljük. A kapott szabad bázist leszűrjük és szárítjuk. 209–211 °C-on olvadó 7-klór-6-hidroxi-3-(2-piridil)-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 90%.

Elemzés a $C_{12}H_7ClN_2O_2$ képlet alapján:

számított: C: 58,43%, H: 2,85%, N: 11,36%;
talált: C: 58,16%, H: 2,81%, N: 11,42%.

e) 10,0 g 7-klór-6-hidroxi-3-(2-piridil)-1,2-benzizoxazol 80 ml dimetilformamiddal készített oldatát 1,1 g nátriumhidrid 50 ml dimetilformamiddal készített, jéghideg szuszpenziójához adjuk. A hidrogénfejlődés megszűnéskor az elegyhez 7,5 g brómcetsav-etilésztert 20 ml dimetilformamiddal készített oldatát adjuk. 90 perc elteltével az elegyhez 200 ml vizet és 10 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, és a reakcióelegyet 45 percig 65 °C-on tartjuk. Az elegyet vízbe öntjük, és a vizes elegyet pH=1-2-re savanyítjuk. A kivált szilárd anyagot leszűrjük és szárítjuk. 255–256 °C-on olvadó {[7-klór-3-(2-piridil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 92%.

Elemzés a $C_{14}H_9ClN_2O_4$ képlet alapján:
számított: C: 55,18%, H: 2,48%, N: 9,20%;
talált: C: 55,35%, H: 2,88%, N: 9,45%.

29. példa

a) 9,9 g, a 28. példa szerint előállított 7-klór-6-hidroxi-3-(2-piridil)-1,2-benzizoxazol 600 ml jégcettel készített, 60 °C-os oldatához részletekben 8,3 g 85%-os m-klór-perbenzoesavat adunk. Az elegyet összesen 14 órán át 60 °C-on tartjuk, majd 2 liter vízbe öntjük. A kivált terméket leszűrjük, metanollal és éterrel mossuk, majd dimetilformamid és víz elegyből átkristályosítjuk. A 7-klór-6-hidroxi-3-(2'-piridil)-1,2-benzizoxazol-1'-oxidot 214 °C-on olvadó hemihidrátja formájában kapjuk. Kitermelés: 65%.

Elemzés a $C_{12}H_7ClN_2O_3 \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 53,05%, H: 2,97%, N: 10,31%;

talált: C: 53,14%, H: 2,82%, N: 10,47%.

b) 1,33 g nátriumhidrid 50 ml dimetilformamiddal készített szuszpenzióhoz 7,30 g 7-klór-6-hidroxi-3-(2'-piridil)-1,2-benzizoxazol-1'-oxid 200 ml dimetilformamiddal készített oldatát adjuk. Az elegyhez 15 perc elteltével 5,0 g brómecetsav-etilészter 20 ml dimetilformamiddal készített oldatát adjuk, és a reakcióelegyet 10 órán át 50 °C-on tartjuk. Az elegyet vízzel elbontjuk, megsavanyítjuk, a kivált csapadékot leszűrjük, és gondosan megsavanyítjuk. A csapadékot ismét 1,33 g nátriumhidriddel és 5,0 g brómecetsav-etilészterrel reagáltatjuk dimetilformamidos közegben. 30 perc elteltével az elegyhez 200 ml vizet és 10 ml 50%-os vizet nátriumhidroxid-oldatot adunk, és az elegyet fél órán át 50 °C-on tartjuk. A reakcióelegyből savanyítás hatására 214 °C-on bomlás közben olvadó {[7-klór-3-(2'-piridil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-1'-oxid válik ki. Kitermelés: 67%.

Elemzés a $C_{14}H_9ClN_2O_5$ képlet alapján:

számított: C: 52,43%, H: 2,83%, N: 8,74%;

talált: C: 52,35%, H: 2,79%, N: 8,93%.

30. példa

a) 27,6 g m-dimetoxi-benzol és 31,7 g o-fluor-benzoilklorid 200 ml diklóretánnal készített oldatához részletekben 28,0 g alumíniumkloridot adunk. Az elegyhez 2 óra elteltével újabb 56 g alumíniumkloridot adunk, és a reakcióelegyet 1,5 órán át 60 °C-on tartjuk. Ezután az elegyet vízbe öntjük, és a terméket etilacetáttal kivonjuk. Az extraktumot szárítjuk, bepároljuk, és a kristályos, szilárd anyagot toluollal eldörzsöljük. 109–111 °C-on olvadó 2,4-dihidroxi-2'-fluor-benzofenont kapunk. Kitermelés: 59%.

Elemzés a $C_{13}H_9FO_3$ képlet alapján:

számított: C: 67,24%, H: 3,91%, F: 8,18%;

talált: C: 66,85%, H: 3,75%, F: 8,35%.

b) 25,0 g 2,4-dihidroxi-2'-fluor-benzofenon, 17,1 g hidroxilamin-hidroklorid és 250 ml piridin elegyét 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet éter és 5%-os vizes sósavoldat között megoszlatjuk, a szerves fázist elválasztjuk, majd szárítjuk és bepároljuk. A maradékot toluolból kristályosítjuk. Tiszta izomer formájában (E)-2,4-dihidroxi-2'-fluor-benzofenon-oximot kapunk; op.: 170–172 °C. Kitermelés: 77,5%.

Elemzés a $C_{13}H_{10}FNO_3$ képlet alapján:

számított: C: 63,16%, H: 4,08%, N: 5,67%;

talált: C: 63,56%, H: 4,28%, N: 5,56%.

c) 18,6 g (E)-2,4-dihidroxi-2'-fluor-benzofenon-oxim és 18,0 ml ecetsavanhidrid elegyét 5 órán át 50 °C-on, majd 6 órán át 60 °C-on tartjuk. Az elegyhez újabb 3,0 ml ecetsavanhidridet adunk, és az elegyet körülbelül 73 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A kivált kristályos terméket elkülönítjük és hideg éterrel mossuk. 132–134 °C-on olvadó tiszta (E)-4-acetoxi-2-hidroxi-2'-fluor-benzofenon-O-acetil-oximot kapunk. Kitermelés: 75%.

Elemzés a $C_{17}H_{14}FNO_5$ képlet alapján:

számított: C: 61,63%, H: 4,24%, N: 4,23%;

talált: C: 61,80%, H: 4,08%, N: 4,07%.

d) 18,4 g (E)-4-acetoxi-2-hidroxi-2'-fluor-benzofenon-O-acetil-oxim 80 ml dimetilformamiddal készített oldatát 3,3 g nátriumhidrid 100 ml dimetilformamiddal készített, jéghideg szuszpenzióhoz adjuk. 90 perc elteltével a reakcióelegyet vízbe öntjük, és a kivált kevés oldhatatlan anyagot

kiszűrjük. A vizes szűrletet megsavanyítjuk, majd éterrel extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk és bepároljuk. 206–210 °C-on olvadó 3-(2-fluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 77%.

Elemzés a $C_{13}H_9FNO_2$ képlet alapján:

számított: C: 68,12%, H: 3,52%, N: 6,11%;

talált: C: 68,43%, H: 3,59%, N: 6,14%.

e) 9,7 g 3-(2-fluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol 80 ml dimetilformamiddal készített oldatát 1,4 g nátriumhidrid 50 ml dimetilformamiddal készített, jéghideg szuszpenzióhoz adjuk. A hidrogénfejlődés megszűnésekor az elegyhez 7,5 g brómecetsav-etilészter 20 ml dimetilformamiddal készített oldatát adjuk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyhez 2 óra elteltével 200 ml vizet és 10 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, és az elegyet fél órán át 50 °C-on tartjuk. Az elegyet megsavanyítjuk, a kivált terméket leszűrjük, majd toluol és acetonitril elegyből átkristályosítjuk. 182–184 °C-on olvadó {[3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 70%.

Elemzés a $C_{15}H_{10}FNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 62,72%, N: 4,88%, H: 3,51%;

talált: C: 62,56%, N: 5,06%, H: 3,61%.

25

31. példa

a) A 24. példa a) lépésében közöltek szerint járunk el, azonban 33,55 g p-fluor-benzoilkloridból, 32 g 2,3-diklóranizolból és 35,22 g alumíniumkloridból indulunk ki, és a reakciót 1,2-diklór-etánban végezzük. A nyers terméket meleg hexánnal eldörzsöljük, az elegyet lehűtjük, majd a terméket kiszűrjük. 2,3-Diklór-4-metoxi-4'-fluor-benzofenont kapunk. Kitermelés: 70,1%.

b) 39,5 g 2,3-diklór-4-metoxi-4'-fluor-benzofenon és 160 g piridin-hidroklorid elegyét 1 órán át 200 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet keverés közben jeges vízbe öntjük, a kivált csapadékot leszűrjük, és körülbelül 18 órán át szárítjuk. 2,3-Diklór-4-hidroxi-4'-fluor-benzofenont kapunk. Kitermelés: 95,3%.

c) 35 g 2,3-diklór-4-hidroxi-4'-fluor-benzofenon 250 ml piridinnel készített oldatához 34,6 g hidroxilamin-hidrokloridot adunk, és az elegyet 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A piridint vákuumban lepároljuk, és a maradékot etilacetát és 5%-os vizes sósavoldat között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist vízzel mossuk, nátriumsulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. Izomer-elegy formájában 150–156 °C-on olvadó 2,3-diklór-4-hidroxi-4'-fluor-benzofenon-oximot kapunk. Kitermelés: 58%.

Elemzés a $C_{13}H_9Cl_2FNO_2$ képlet alapján:

számított: C: 52,02%, H: 2,69%, N: 4,67%;

talált: C: 52,19%, H: 2,74%, N: 4,69%.

d) 4,0 g nátriumhidrid és 50 ml dimetilformamid elegyében nitrogén-atmoszférában 20 g 2,3-diklór-4-hidroxi-4'-fluor-benzofenon-oxim 100 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 2 órán át 96 °C-on tartjuk, majd 40 °C-ra hűtjük, és az elegybe 12,3 g brómecetsav-etilésztert csepegtetünk. Az elegyet 1 órán át keverjük, majd 20 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot és 100 ml vizet adunk hozzá, és az elegyet 1 órán át 80–90 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, 0,5 órán át keverjük, majd vízzel hígítjuk. A kivált szilárd terméket leszűrjük és átkristályosítjuk. 233–237 °C-on olvadó tiszta {[7-klór-3-(4-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 49%.

Elemzés a $C_{15}H_9ClFNO_4$ képlet alapján:
számított: C: 56,00%, H: 2,83%, N: 4,36%;
talált: C: 55,76%, H: 2,90%, N: 4,29%.

32. példa

a) 20,0 g 2,6-dimetoxi-toluol és 19,0 g o-fluor-benzoilklorid 250 ml diklórétánnal készített, 5 °C-os oldatába részletekben alumíniumkloridot adagolunk. A reagens beadagolása után az elegyet 30 perc alatt szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd 30 percig visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyet 5%-os vizes sósavoldatba öntjük, és a savas elegyet 18 órán át állni hagyjuk. A vizes elegyet étterrel extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, bepároljuk, és a kristályos maradékot hexánnal mossuk. 118–120 °C-on olvadó 2'-fluor-2-hidroxi-4-metoxi-3-metil-benzofenont kapunk. Kitermelés: 93%.

Elemzés a $C_{15}H_{13}FO_3$ képlet alapján:
számított: C: 69,22%, H: 5,04%, F: 7,30%;
talált: C: 69,23%, H: 5,01%, F: 6,98%.

b) 30,0 g 2'-fluor-2-hidroxi-4-metoxi-3-metil-benzofenon, 32,0 g hidroxilamin-hidroklorid és 350 ml piridin elegyét 18 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot éter és 5%-os vizes sósavoldat között megoszlatjuk. Az éteres fázist szárítjuk és bepároljuk, és a kapott nyers terméket 30 percig nitrogén-atmoszférában 200 °C-on ömlesztjük. Az ömledéket lehűlni hagyjuk, és a kapott szilárd anyagot hexánnal alaposan eldörzsöljük. 167–169 °C-on olvadó (E)-2'-fluor-2-hidroxi-4-metoxi-3-metil-benzofenon-oximot kapunk. Kitermelés: 92%.

Elemzés a $C_{15}H_{14}FNO_3$ képlet alapján:
számított: C: 65,44%, H: 5,13%, N: 5,09%;
talált: C: 65,49%, H: 5,26%, N: 4,83%.

c) 20,0 g (E)-2'-fluor-2-hidroxi-4-metoxi-3-metil-benzofenon-oxim és 12 ml ecetsavanhidrid elegyét 1 órán át forrásban lévő vízfürdőn melegítjük. Az ecetsavanhidridet vákuumban lepároljuk, és a maradékot éter és víz között megoszlatjuk. Az éteres fázist 10%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal mossuk, szárítjuk, bepároljuk, és a kristályos maradékot hexánnal eldörzsöljük. 83–86 °C-on olvadó (E)-2'-fluor-2-hidroxi-4-metoxi-3-metil-benzofenon-O-acetil-oximot kapunk. Kitermelés: 96%.

Elemzés a $C_{12}H_{16}FNO_4$ képlet alapján:
számított: C: 64,34%, H: 5,08%, N: 4,42%;
talált: C: 64,30%, H: 5,08%, N: 4,26%.

d) 22,0 g (E)-2'-fluor-2-hidroxi-4-metoxi-3-metil-benzofenon-O-acetil-oxim 100 ml dimetilformamiddal készített oldatát 2,5 g nátriumhidrid 100 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójához adjuk, miközben az elegy hőmérsékletét jégárammal 30 °C alatti értéken tartjuk. 40 perc elteltével a reakcióelegyet vízbe öntjük, és a vizes elegyet étterrel extraháljuk. Az extraktumot vízzel alaposan mossuk, szárítjuk, bepároljuk, és a kapott kristályos maradékot hideg hexánnal mossuk. 105–108 °C-on olvadó 3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-7-metil-1,2-benzizoxazolt kapunk. Kitermelés: 91%.

Elemzés a $C_{15}H_{12}FNO_2$ képlet alapján:
számított: C: 70,03%, H: 4,70%, N: 5,45%;
talált: C: 69,96%, H: 4,76%, N: 3,36%.

e) 16,1 g 3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-7-metil-1,2-benzizoxazol és 64 g piridin-hidroklorid elegyét, 2 órán át 200 °C-on tartjuk. Az ömledéket vízbe öntjük, és a kapott elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot 5%-os vizes sósavoldattal mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. 216–219 °C-on

olvadó 3-(2-fluor-fenil)-6-hidroxi-7-metil-1,2-benzizoxazolt kapunk. Kitermelés: 93%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}FNO_2$ képlet alapján:
számított: C: 69,13%, H: 4,14%, N: 5,76%;
talált: C: 68,91%, H: 4,03%, N: 5,82%.

f) 10,6 g 3-(2-fluor-fenil)-6-hidroxi-7-metil-1,2-benzizoxazol 90 ml dimetilformamiddal készített oldatához 8,0 g brómcetsav-etilésztert és 6,7 g káliumkarbonátot adunk. A reakcióelegyet 2 órán át 60 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni. 18 óra elteltével az elegyhez 200 ml vizet és 15 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, és az oldatot 90 percig 90 °C-on tartjuk. Az elegyet vízbe öntjük, a vizes rendszert megsavanyítjuk, majd étterrel extraháljuk. Az extraktum szárítása és bepárlása után 158–160 °C-on olvadó, kristályos {3-(2-fluor-fenil)-7-metil-1,2-benzizoxazol-6-ill-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 89%.

Elemzés a $C_{16}H_{12}FNO_4$ képlet alapján:
számított: C: 63,78%, H: 4,02%, N: 4,65%;
talált: C: 63,89%, H: 4,06%, N: 4,58%.

33. példa

a) 28,5 g m-klór-anizol és 31,7 g o-fluor-benzoilklorid 200 ml diklórétánnal készített, 10 °C-os oldatához 26,7 g alumíniumkloridot adunk. 45 perc elteltével az elegyet jégbe öntjük, és étterrel extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk és bepároljuk, és a kapott maradékot hexánnal eldörzsöljük. Az így kapott terméket etiléter és hexán elegyből átkristályosítjuk. 77–79 °C-on olvadó 2-klór-2'-fluor-4-metoxi-benzofenont kapunk. Kitermelés: 32%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}ClFO_2$ képlet alapján:
számított: C: 63,53%, H: 3,81%, F: 7,18%;
talált: C: 63,77%, H: 3,75%, F: 7,25%.

b) 15,5 g 2-klór-2'-fluor-4-metoxi-benzofenon, 10,0 g hidroxilamin-hidroklorid és 150 ml piridin elegyét 3 órán át visszafolytatás közben forraljuk. A piridint vákuumban lepároljuk, és a maradékot éter és 5%-os vizes sósavoldat között megoszlatjuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk, és az izomer-elegy formájában kapott terméket 50 ml dimetilformamidban oldjuk. Az oldatot 1,5 g nátriumhidrid 30 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójához adjuk. Az elegyet 30 percig 60 °C-on tartjuk, majd vízbe öntjük, és a terméket étterrel kivonjuk. Az extraktum bepárlásakor kapott szilárd maradékot eterből átkristályosítjuk. 101–103 °C-on olvadó 3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolt kapunk. Kitermelés: 31%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}FNO_2$ képlet alapján:
számított: C: 69,13%, H: 4,14%, N: 5,76%;
talált: C: 69,08%, H: 4,29%, N: 5,65%.

c) 10 g 3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol 400 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához – 40 °C-on 21 ml 2,2 mólos n-butillitium-oldatot adunk. Az elegyet 1 órán át keverjük, majd 11,7 g jód 90 ml étterrel készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet vizes nátrium-tiosulfát-oldatba öntjük, majd vízzel kezeljük. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. 135–138 °C-on olvadó 3-(2-fluor-fenil)-7-jód-6-metoxi-1,2-benzizoxazolt kapunk. Kitermelés: 89%.

Elemzés a $C_{14}H_9FINO_2$ képlet alapján:
számított: C: 45,55%, H: 2,46%, N: 3,80%, I: 34,38%;
talált: C: 44,94%, H: 2,43%, N: 3,70%, I: 34,09%.

d) 8,2 g 3-(2-fluor-fenil)-7-jód-6-metoxi-1,2-benzizoxazol, 6,6 ml bórttribromid és 130 ml diklórmetán elegyét 18 órán

át visszafolytatás közben forraljuk. A reakcióelegyet vízbe öntjük, és a terméket éterral kivonjuk. Az extraktumot szárítjuk, bepároljuk, és a kapott kristályos maradékot hexánnal alaposan eldörzsöljük. 212–214 °C-on olvadó 3-(2-fluor-fenil)-6-hidroxi-7-jód-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 99%.

Elemzés a $C_{13}H_7FINO_2$ képlet alapján:

számított: C: 43,97%, H: 1,99%, N: 3,95%, I: 35,74%;

talált: C: 44,19%, H: 2,00%, N: 3,86%, I: 35,12%.

e) 7,80 g 3-(2-fluor-fenil)-6-hidroxi-7-jód-1,2-benzizoxazol és 80 ml dimetilformamid 60 °C-os elegyéhez 6,6 g kálium-karbonátot és 7,9 g brómcetsav-etilésztert adunk. Az elegyet 1 óra elteltével 90 °C-ra melegítjük, és 80 ml vizet és 8 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk hozzá. 30 perc elteltével az elegyet vízbe öntjük, megsavanyítjuk, majd a terméket éterral kivonjuk. Az extraktumot szárítjuk és bepároljuk. 178–180 °C-on olvadó {[3-(2-fluor-fenil)-7-jód-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 76%.

Elemzés a $C_{15}H_9FINO_4$ képlet alapján:

számított: C: 43,61%, H: 2,20%, N: 3,39%;

talált: C: 43,25%, H: 2,12%, N: 3,28%.

34. példa

a) 10 g, a 33. példa b) lépése szerint kapott 3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol 400 ml vízmentes tetrahidrofutánnal készített oldatához –40 °C-on 21 ml 2,2 mólos n-butillítium-oldatot adunk. Az elegyet 1 órán át keverjük, majd az elegybe 2,5 ml brómot csepegtetünk. A reakcióelegyet vízbe öntjük, a terméket éterral kivonjuk, az extraktumot vizes nátrium-tiosulfát-oldattal mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. 150–153 °C-on olvadó 7-bróm-3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 61%.

Elemzés a $C_{14}H_9BrFNO_2$ képlet alapján:

számított: C: 52,19%, H: 2,82%, N: 4,35%, Br: 24,81%;

talált: C: 51,97%, H: 2,83%, N: 4,28%, Br: 25,17%.

b) 7,20 g 7-bróm-3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol, 6,6 ml bórtribromid és 130 ml diklórmetán elegyét 18 órán át visszafolytatás közben forraljuk. A reakcióelegyet vízbe öntjük, és a terméket etilacetáttal kivonjuk. Az extraktumot bepároljuk, és a maradékot hexánnal eldörzsöljük. 231–234 °C-on olvadó fenol-származékot kapunk.

6,30 g, a fentiek szerint kapott fenol-származék és 80 ml dimetilformamid elegyéhez 60 °C-on 6,6 g kálium-karbonátot és 7,9 g brómcetsav-etilésztert adunk. Az elegyhez 1 óra elteltével 80 ml vizet és 8 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, és az elegyet 90 °C-ra melegítjük. 45 perc elteltével az elegyet megsavanyítjuk, és a terméket etilacetáttal kivonjuk. Az extraktumot bepároljuk, és a maradékot toluol és acetonitril elegyből átkristályosítjuk. 180–182 °C-on olvadó {[7-bróm-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 84%.

Elemzés a $C_{15}H_9BrFNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 49,20%, H: 2,48%, N: 3,83%;

talált: C: 49,19%, H: 2,47%, N: 3,88%.

35. példa

a) 4 g 2-klór-rezorcín-dimetiléter, 3,7 g 2,3-difluor-benzoklorid és 60 ml 1,2-diklór-etán elegyéhez 5 °C-on, részletekben 3,06 g alumíniumkloridot adunk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd 30 percig visszafoly-

lytatás közben forraljuk. A reakcióelegyet tömény vizes sósavoldattal és jég keverékbe öntjük, és körülbelül 72 órán át állni hagyjuk. A vizes fázist szerves oldószerezal extraháljuk, az extraktumot nátriumsulfát fölött szárítjuk, végül bepároljuk. 161–162 °C-on olvadó 3-klór-2-hidroxi-4-metoxi-2',3'-difluor-benzofenont kapunk. Kitermelés: 74%.

Elemzés a $C_{14}H_9ClF_2O_3$ képlet alapján:

számított: C: 56,30%, H: 3,04%, F: 12,72%;

talált: C: 56,26%, H: 3,06%, F: 12,56%.

b) 3-klór-2-hidroxi-4-metoxi-2',3'-difluor-benzofenon (24 g) 160 ml piridinnel készített oldatához 22 g hidroxilamin-hidrokloridot adunk. Az elegyet 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd a piridint vákuumban lepároljuk. A maradékot etilacetát és 5%-os vizes sósavoldattal között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist vízzel mossuk, nátriumsulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. Halványsárga, szilárd maradékként két izomer elegyét kapjuk. Az izomer-elegyet körülbelül 13 percig 205 °C-on ömlesztjük, majd forró etilacetátban oldjuk, és az oldatot szárazra pároljuk. 198–199 °C-on olvadó (E)-3-klór-2',3'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-oximot kapunk. Kitermelés: 73%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}ClF_2NO_3$ képlet alapján:

számított: C: 53,60%, H: 3,21%, N: 4,47%;

talált: C: 53,95%, H: 3,29%, N: 4,42%.

c) 1,5 g (E)-3-klór-2',3'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-oxim és 0,67 g ecetsavanhidrid elegyét 30 percig 60 °C-on tartjuk. Az elegy elfolyósodik, majd megszilárdul. A kapott anyagot etilacetát és 10%-os vizes nátriumhidrogén-karbonát-oldattal között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist mossuk, nátriumsulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 136–139 °C-on olvadó (E)-3-klór-2',3'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-O-acetil-oximot kapunk. Kitermelés: 89%.

Elemzés a $C_{16}H_{12}ClF_2NO_4$ képlet alapján:

számított: C: 54,02%, H: 3,40%, N: 3,94%;

talált: C: 53,89%, H: 3,48%, N: 3,97%.

d) 1,4 g nátriumhidrid és 200 ml dimetilformamid elegyében nitrogén-atmoszférában 19 g (E)-3-klór-2',3'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-O-acetil-oxim 200 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet fél órán át keverjük, majd fél órán át 45 °C-on tartjuk. Az elegyet vízzel hígítjuk, a kivált terméket leszűrjük és szárítjuk. 184–189 °C-on olvadó 7-klór-3-(2,3-difluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 81%.

Elemzés a $C_{14}H_8ClF_2NO_2$ képlet alapján:

számított: C: 56,87%, H: 2,73%, N: 4,74%;

talált: C: 56,95%, H: 2,84%, N: 4,77%.

e) 12,4 g 7-klór-3-(2,3-difluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol és 50 g piridin-hidroklorid szilárd keverékét 200 °C-ra melegítjük, és a keveréket 45 percig ezen a hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet erőlyes keverés közben jeges vízbe öntjük, és a kivált terméket leszűrjük. 250–254 °C-on olvadó 7-klór-6-hidroxi-3-(2,3-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 98%.

Elemzés a $C_{13}H_6ClF_2NO_2$ képlet alapján:

számított: C: 55,43%, H: 2,15%, N: 4,97%;

talált: C: 55,60%, H: 2,25%, N: 4,91%.

f) 12 g 7-klór-6-hidroxi-3-(2,3-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol 120 ml dimetilformamiddal készített oldatához 6,36 g kálium-karbonátot, majd 7,83 g brómcetsav-etilésztert adunk. A reakcióelegyet 2 órán át 60 °C-on tartjuk, majd 18 órán át állni hagyjuk. Az elegyhez 200 ml vizet és 15 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, 90 percig 90 °C-on tartjuk, majd vízbe öntjük és megsavanyítjuk. A terméket etilacetáttal kivonjuk. Az extraktumot nátrium-

szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. 183—187 °C-on olvadó {[7-klór-3-(2,3-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 71%.
Elemzés a $C_{15}H_9ClF_2NO_4$ képlet alapján:
számított: C: 53,04%, H: 2,37%, N: 4,12%;
talált: C: 53,20%, H: 2,49%, N: 3,88%.

36. példa

a) 10 g, az 1. példa a) lépése szerint előállított 2'-fluor-4-metoxi-2,3-diklór-benzofenon 100 ml piridinnel készített oldatához 3,17 g hidroxilamin-hidrokloridot adunk. A reakcióelegyet körülbelül 64 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd a piridint lepároljuk, és a maradékot 5%-os vizes sósavoldattal és etilacetáttal között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist vízzel mossuk, nátriumszulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 195—197 °C-on olvadó 2,3-diklór-4-metoxi-2'-

-fluor-benzofenon-oximot kapunk. Kitermelés: 89%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}Cl_2FNO_2$ képlet alapján:
számított: C: 53,52%, H: 3,21%, N: 4,46%;
talált: C: 53,55%, H: 3,10%, N: 4,42%.

b) 8 g 2,3-diklór-4-metoxi-2'-fluor-benzofenon-oxim 50 ml dimetilformamiddal készített oldatához nitrogén-atmoszférában 0,67 g nátriumhidridet adunk. Az elegyet 1 órán át keverjük, majd a terméket vízzel kicsapjuk, leszűrjük és szárítjuk. 155—158 °C-on olvadó 7-klór-3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolot kapunk. Kitermelés: 41%.

Elemzés a $C_{14}H_9ClFNO_2$ képlet alapján:
számított: C: 60,55%, H: 3,26%, N: 5,05%;
talált: C: 60,63%, H: 3,15%, N: 5,01%.

c) 2 g 7-klór-3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol és 20 g piridin-hidroklorid szilárd keverékét 1 órán át 190—210 °C-on tartjuk. A forró reakcióelegyet erőlyes keverés közben jeges vízbe öntjük, az elegyet enyhén meg-savanyítjuk, majd a kivált terméket leszűrjük és szárítjuk. 140—141 °C-on olvadó 7-klór-6-hidroxi-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazolot kapunk. Kitermelés: 91%.

Elemzés a $C_{13}H_7ClFNO_2$ képlet alapján:
számított: C: 59,22%, H: 2,68%, N: 5,31%;
talált: C: 59,16%, H: 2,65%, N: 5,23%.

d) 7-klór-6-hidroxi-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazolból a 35. példa f) lépésében ismertetett eljárással {[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilésztert állítunk elő.

37. példa

a) 22,0 g 2-klór-rezorcín-dimetiléter és 20,2 g o-fluor-benzoilklór 250 ml diklóretánnal készített oldatához jég-hűtés közben 18,6 g alumíniumklóridot adunk. 15 perccel a reagens beadagolása után az elegyet 30 percre forraljuk. Ezután az elegyet vízbe öntjük, és a terméket etilacetáttal kivonjuk. Az extraktumot bepároljuk, és a maradékot hexánnal eldörzsöljük. 132—133 °C-on olvadó 3-klór-2'-fluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenont kapunk. Kitermelés: 67%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}ClFO_3$ képlet alapján:
számított: C: 59,90%, H: 3,59%, Cl: 12,63%;
talált: C: 59,77%, H: 3,59%, Cl: 12,51%.

b) 24,6 g 3-klór-2'-fluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon, 12,2 g hidroxilamin-hidroklorid és 300 ml piridin elegyét 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot éter és 5%-os vizes sósavoldattal között megoszlatjuk. A szerves fázist

szárítjuk, bepároljuk, és a kapott kristályos maradékot 45 percig 205 °C-on ömlesztjük. A terméket lehűtjük és toluolból átkristályosítjuk. 184—186 °C-on olvadó (E)-3-klór-2'-fluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-oximot kapunk. Kitermelés: 76%.

Elemzés a $C_{14}H_{11}ClFNO_3$ képlet alapján:
számított: C: 56,86%, H: 3,75%, N: 4,79%;
talált: C: 56,67%, H: 3,68%, N: 4,66%.

c) 18,1 g (E)-3-klór-2'-fluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-oxim és 9 ml ecetsavanhidrid elegyét 30 percig 60 °C-on tartjuk, majd az elegyet éter és 10%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal között megoszlatjuk. Az éteres fázist addig mossuk 10%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal, amíg a mosófolyadék lúgos nem marad. Az éteres fázist szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot hexánnal eldörzsöljük. 125—128 °C-on olvadó (E)-3-klór-2'-fluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-O-acetil-oximot kapunk. Kitermelés: 98%.

Elemzés a $C_{16}H_{13}ClFNO_4$ képlet alapján:
számított: C: 56,90%, H: 3,88%, N: 4,15%;
talált: C: 56,79%, H: 3,85%, N: 4,20%.

d) A c) lépés szerint kapott terméket a 35. példa d) lépésében ismertetett módon 7-klór-3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolá alakítjuk, majd ebből a vegyületből a 36. példa c) és d) lépésében ismertetett eljárással {[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilésztert állítunk elő.

38. példa

a) 1,1 g nátriumhidrid és 30 ml dimetilformamid elegyében keverés közben 5,0 g, a 36. példa c) lépése szerint előállított 7-klór-6-hidroxi-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol 30 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. A reakció-elegyhez 1 óra elteltével 2,6 ml 2-bróm-propionsav-etilésztert adunk, és az oldatot 1,5 órán át keverjük. Ezután az oldatot jégre öntjük, a kivált szilárd anyagot leszűrjük és szárítjuk. 79 °C-on olvadó 2-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-propionsav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 95%.

Elemzés a $C_{18}H_{15}ClFNO_4$ képlet alapján:
számított: C: 59,50%, H: 4,13%, N: 3,85%, Cl: 9,60%;
talált: C: 59,48%, H: 4,09%, N: 4,00%, Cl: 9,58%.

b) 6,8 g 2-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-propionsav-etilésztert 35 ml metanollal készített oldatához 25 ml 15%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, és a kapott szuszpenziót két órán át melegítjük. A reakció-elegyet jégre öntjük, sósavval megsavanyítjuk, majd a kivált szilárd anyagot leszűrjük és vákuumban szárítjuk. 159—161 °C-on olvadó 2-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-propionsavat kapunk. Kitermelés: 98%.

Elemzés a $C_{16}H_{11}ClFNO_4$ képlet alapján:
számított: C: 57,2%, H: 3,28%, N: 4,18%, Cl: 10,55%;
talált: C: 56,8%, H: 3,24%, N: 4,17%, Cl: 10,51%.

39. példa

a) 21 g 2,5-difluor-benzoilklór, 20,4 g 2-klór-rezorcín-dimetiléter és 250 ml 1,2-diklór-etán elegyéhez 5—10 °C-on, részletekben 15,7 g alumíniumklóridot adunk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd 30 percig visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyet tömény vizes sósavoldattal és jég keverékébe öntjük, és körülbelül 1 órán át

keverjük. A terméket etilacetáttal kivonjuk. Az extraktumot nátriumszulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 178—180 °C-on olvadó 3-klór-2',5'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenont kapunk. Kitermelés: 85%.

Elemzés a $C_{14}H_9ClF_2O_3$ képlet alapján:
számított: C: 56,30%, H: 3,04%, N: 12,72%;
talált: C: 56,16%, H: 3,01%, N: 12,75%.

b) 28 g 3-klór-2',5'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon, 26 g hidroxilamin-hidroklorid és 250 ml piridin elegyét 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A piridint lepároljuk, és a maradékot etilacetát és 5%-os vizes sósavoldat között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist vízzel mossuk, nátriumszulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékként kapott szilárd izomer-elegyet körülbelül 30—45 percig 200—210 °C-on ömlesztjük, majd toluolból átkristályosítjuk. 209—210 °C-on olvadó (E)-3-klór-2',5'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-oximot kapunk. Kitermelés: 73%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}ClF_2NO_3$ képlet alapján:
számított: C: 53,60%, H: 3,29%, N: 4,47%;
talált: C: 53,61%, H: 3,22%, N: 4,43%.

c) 19 g (E)-3-klór-2',5'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-oxim és 9 ml ecetsavanhidrid elegyét 30 percig 60 °C-on tartjuk. Az elegy hűtés hatására megszilárdul. A szilárd anyagot etilacetát és 10%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldat között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist vízzel mossuk, nátriumszulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 130—131 °C-on olvadó (E)-3-klór-2',5'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-O-acetil-oximot kapunk. Kitermelés: 88%.

Elemzés a $C_{16}H_{12}ClF_2NO_4$ képlet alapján:
számított: C: 54,02%, H: 3,40%, N: 3,94%;
talált: C: 53,76%, H: 3,37%, N: 3,89%.

d) Nátriumhidrid 200 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójába nitrogén-atmoszférában 19,5 g (E)-3-klór-2',5'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-O-acetil-oxim 50 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. Az elegyet 30 percig keverjük, majd a terméket vízzel kicsapjuk. 198—199 °C-on olvadó 7-klór-3-(2,5-difluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolot kapunk. Kitermelés: 70%.

Elemzés a $C_{14}H_8ClF_2NO_2$ képlet alapján:
számított: C: 56,87%, H: 2,73%, N: 4,74%;
talált: C: 56,74%, H: 2,70%, N: 4,70%.

e) 10 g 7-klór-3-(2,5-difluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol és 40 ml piridin-hidroklorid keverékét 45 percig 200 °C-on tartjuk. A forró elegyet erősen keverés közben jeges vízbe öntjük, majd a kivált terméket leszűrjük és szárítjuk. 256—257 °C-on olvadó 7-klór-3-(2,5-difluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazolot kapunk. Kitermelés: 98%.

Elemzés a $C_{13}H_6ClF_2NO_2$ képlet alapján:
számított: C: 55,43%, H: 2,15%, N: 4,97%;
talált: C: 55,26%, H: 2,02%, N: 4,93%.

f) 9,3 g 7-klór-3-(2,5-difluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol 100 ml dimetilformamiddal készített oldatához 4,97 g kálium-karbonátot adunk, majd az elegybe 6,07 g brómecetsav-etilésztert csepegtetünk. A reakcióelegyet 2 órán át 60 °C-on tartjuk, majd az elegyhez 200 ml vizet és 15 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk. Az elegyet 90 percig 90 °C-on keverjük, majd vízbe öntjük. A kapott elegyet megsavanyítjuk és etilacetáttal extraháljuk. A terméket a nátriumszulfát fölött szárított extraktum bepárlásával különítjük el. [7-Klór-3-(2,5-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 76%.

Elemzés a $C_{15}H_8ClF_2NO_4$ képlet alapján:
számított: C: 53,04%, H: 2,37%, N: 4,12%;
talált: C: 53,37%, H: 2,39%, N: 4,01%.

5

40. példa

10

a) 3,4 g 2-klór-rezorcín-dimetiléter 20 ml diklórmetánnal készített oldatához 4,3 ml titán-tetrakloridot adunk. Az oldathoz 2,3 g diklórmetil-metilétert adunk. 30 perc elteltével a reakcióelegyet vízbe öntjük, és a terméket éterrel kivonjuk. Az extraktumot szárítjuk és bepároljuk. 107—108 °C-on olvadó 3-klór-2,4-dimetoxi-benzaldehidet kapunk. Kitermelés: 73%.

15

Elemzés a $C_9H_6ClO_3$ képlet alapján:
számított: C: 53,88%, H: 4,52%, Cl: 17,68%;
talált: C: 53,93%, H: 4,52%, Cl: 17,42%.

20

b) 2,75 g 3-klór-2,4-dimetoxi-benzaldehid, 20 ml diklóretán és 1,8 g alumíniumklorid elegyét 30 percig visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet vízbe öntjük, a terméket diklórmetánnal kivonjuk, és az extraktumot bepároljuk. Izopropanolos átkristályosítás után 125 °C-on olvadó 3-klór-2-hidroxi-4-metoxi-benzaldehidet kapunk. Kitermelés: 55%.

25

Elemzés a $C_8H_7ClO_3$ képlet alapján:
számított: C: 51,49%, H: 3,78%, Cl: 19,00%;
talált: C: 51,33%, H: 3,78%, Cl: 18,65%.

30

c) 1,48 g 3-klór-2-hidroxi-4-metoxi-benzaldehid 15 ml vízzel készített szuszpenziójához egyidőben 1,08 g hidroxilamin-O-szulfonsavat és 0,1 g nátriumszulfátot adunk. Az elegyhez 3 óra elteltével újabb 15 ml vizet adunk. Összesen 4 órás reakció után az elegyet 8%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal kezeljük, majd a terméket éterrel kivonjuk. Az extraktumot bepároljuk, a maradékot hexánnal eldörzsöljük, és a kapott szilárd anyagot toluol és hexán elegyből átkristályosítjuk. 115—118 °C-on olvadó 7-klór-6-metoxi-1,2-benzizoxazolot kapunk. Kitermelés: 61%.

35

Elemzés a $C_8H_6ClNO_2$ képlet alapján:
számított: C: 52,33%, H: 3,29%, N: 7,63%;
talált: C: 52,35%, H: 3,30%, N: 7,71%.

40

d) A 7-klór-6-metoxi-1,2-benzizoxazoból a 35. példa e) és f) lépésében ismertetett eljárással [7-klór-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsavat állítjuk elő.

45

41. példa

50

a) 1,7 g 2-klór-rezorcín-dimetiléter és 2,08 g o-trifluormetil-benzoilklorid 50 ml 1,2-diklóretánnal készített oldatához 5—7 °C-on, részletekben 1,6 g vas(III)-kloridot adunk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 18 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután az elegyet 30 percig visszafolyatás közben forraljuk, majd 5%-os vizes sósavoldat és jég keverékébe öntjük. A vizes fázist szerves oldószerrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, nátriumszulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 101—102 °C-on olvadó 3-klór-2-hidroxi-4-metoxi-2'-trifluormetil-benzofenont kapunk. Kitermelés: 56%.

55

Elemzés a $C_{15}H_{10}ClF_3O_3$ képlet alapján:
számított: C: 54,48%, H: 3,05%, F: 17,24%;
talált: C: 54,16%, H: 2,91%, F: 17,16%.

60

b) Az előző példákban (például a 35. példában) ismertetett eljárással a 3-klór-2-hidroxi-4-metoxi-2'-trifluormetil-benzofenont a megfelelő oximmá alakítjuk, az oximot gyűrűzárásnak vetjük alá, majd kialakítjuk a szabad [7-klór-3-

65

-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsavat, mely oltalmi körön kívüli termék.

42. példa

a) 10 g, a 36. példa b) lépése szerint előállított 7-klór-3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol 800 ml jégec:ben oldunk, és az oldatba keverés közben, fél órán át, lassú ütemben klórgázt vezetünk. Ekkor kevés szuszpendált kiindulási anyagot tartalmazó oldatot kapunk. Az oldatot 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd keverés közben jeges vízbe öntjük, és a kivált terméket elkülönítjük. 121 °C-on olvadó 5,7-diklór-3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 100%.

Elemzés a $C_{14}H_8Cl_2FNO_2$ képlet alapján:

számított: C: 53,87%, H: 2,59%, N: 4,49%;

talált: C: 53,54%, H: 2,59%, N: 4,51%.

b) 10 g 5,7-diklór-3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol és 100 g piridin-hidroklorid elegyét fél órán át 200 °C-on tartjuk. A forró ömledéket gyors ütemben, keverés közben jeges vízbe öntjük. A kivált csapadékot leszűrjük, és 48 órán át 64 °C-on vákuumban szárítjuk. Toluolos átkristályosítás után 194–196 °C-on olvadó 5,7-diklór-3-(2-fluor-fenil)-6-hidroxil-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 90%.

Elemzés a $C_{13}H_8Cl_2FNO_2$ képlet alapján:

számított: C: 52,44%, H: 2,01%, N: 4,70%, Cl: 23,53%;

talált: C: 52,07%, H: 2,08%, N: 4,96%, Cl: 23,92%.

c) 50 ml dimetilformamidban keverés közben 1,4 g nátriumhidridet szuszpendálunk, és a szuszpenzióba 7,2 g 5,7-diklór-3-(2-fluor-fenil)-6-hidroxil-1,2-benzizoxazol 50 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. Az oldatot 1 órán át 45 °C-on tartjuk, majd az elegybe 4,0 g brómcet-sav-etilészter 20 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. Az elegyet 2 órán át 40 °C-on keverjük, majd 1 liter vízbe öntjük. A kapott elegyet keverjük, és a terméket etilacetáttal kivonjuk. Az extraktumot telített, vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, majd bepároljuk. 105–106 °C-on olvadó {[5,7-diklór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsav-etilészter} kapunk. Kitermelés: 84%.

Elemzés a $C_{17}H_{12}Cl_2FNO_2$ képlet alapján:

számított: C: 53,26%, H: 3,13%, N: 3,65%, Cl: 18,39%;

talált: C: 52,91%, H: 3,00%, N: 3,41%, Cl: 18,09%.

d) 700 ml 75%-os vizes etanolhoz 14,0 g {[5,7-diklór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsav-etilészter} adunk, és az elegyet oldat képződéséig melegítjük és keverjük. Ezután az oldathoz 20 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk; ekkor az elegyből csapadék válik ki. További melegítés és keverés hatására a csapadék feloldódik. Az oldatot 2,5 órán át keverjük, majd az etanolt vákuumban lepároljuk, és a maradékot 10%-os vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. A kivált szilárd anyagot leszűrjük és vákuumban szárítjuk. 160–170 °C-on olvadó {[5,7-diklór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 70%.

Elemzés a $C_{13}H_8Cl_2FNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 50,59%, H: 2,26%, N: 3,93%;

talált: C: 50,53%, H: 2,32%, N: 3,88%.

43. példa

a) 1,0 g nátriumhidrid (50%-os ásványolajos diszperzió) 50 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójához 5,0 g, a 36. példa szerint előállított 7-klór-3-(2-fluor-fenil)-6-hidroxil-1,2-benzizoxazol 50 ml dimetilformamiddal készített ol-

datát adjuk. Az oldatot 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 5 °C-ra hűtjük, és egyetlen részletben 3,5 g N,N-dimetil-tiokarbamoilkloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet fokozatosan 60 °C-ra melegítjük, és 2,5 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután az oldatot vízbe öntjük, és az elegyet az extraktum elszintelenedéséig metilénkloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, 10%-os vizes kálium-karbonát-oldattal, majd telített, vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, végül vákuumban bepároljuk. 153–154 °C-on olvadó 6-(N,N-dimetil-tiokarbamoil-oxi)-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 75%.

Elemzés a $C_{16}H_{12}ClFN_2O_2S$ képlet alapján:

számított: C: 54,8%, H: 3,4%, N: 7,9%, S: 9,1%;

talált: C: 54,4%, H: 3,4%, N: 7,9%, S: 9,1%.

b) 4,5 g 7-klór-6-(N,N-dimetil-tiokarbamoil-oxi)-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol 45 percig nitrogén-atmoszférában 205 °C-on tartunk. A kapott szilárd anyagot lehűlés után etilacetáttal átkristályosítjuk. 140–142 °C-on olvadó, színtelen, prizmás kristályok formájában 7-klór-6-(N,N-dimetil-karbamoil-tio)-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 80%.

Elemzés a $C_{16}H_{12}ClFN_2O_2S$ képlet alapján:

számított: C: 54,77%, H: 3,44%, N: 7,98%, S: 9,14%;

talált: C: 54,87%, H: 3,56%, N: 7,86%, S: 9,28%.

c) 2,0 g 7-klór-6-(N,N-dimetil-karbamoil-tio)-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol metanolos oldatához 25 ml 15%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, és az oldatot 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet nagy mennyiségű vízbe öntjük, a kapott elegyet sósavval megsavanyítjuk, és a kivált terméket leszűrjük. 125–129 °C-on olvadó 7-klór-3-(2-fluor-fenil)-6-merkaptó-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 75%.

Elemzés a $C_{13}H_7ClFNOS$ képlet alapján:

számított: C: 55,81%, H: 2,50%, N: 5,01%, S: 11,46%;

talált: C: 55,94%, H: 2,58%, N: 5,09%, S: 11,52%.

d) 60 ml dimetilformamidhoz 3,2 g 7-klór-3-(2-fluor-fenil)-6-merkaptó-1,2-benzizoxazol, 3,1 g kálium-karbonátot és 3,67 g brómcet-sav-etilésztert adunk, és az elegyet 2 órán át 50 °C-on keverjük. Az oldatot 700 ml vízbe öntjük, és a kapott elegyet etilacetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, kálium-karbonát fölött szárítjuk, majd az oldószeret vákuumban lepároljuk. {[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-tio}-ecetsav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 77%.

Elemzés a $C_{17}H_{13}ClFNO_3S$ képlet alapján:

számított: C: 55,89%, H: 3,56%, N: 3,83%, S: 8,76%;

talált: C: 55,92%, H: 3,70%, N: 3,80%, S: 8,91%.

e) 1,7 g {[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-tio}-ecetsav-etilésztert melegítés és keverés közben 50 ml etanolban oldunk. Az oldathoz 25 ml vizet és 3 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk. Az elegyből szilárd csapadék válik ki. 1 óra elteltével az etanolt lepároljuk, és a maradékot sósavval megsavanyítjuk. A kivált csapadékot leszűrjük és szárítjuk. 165 °C-on olvadó {[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-tio}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 95%.

Elemzés a $C_{15}H_9ClFNO_3S$ képlet alapján:

számított: C: 53,41%, H: 2,67%, N: 4,15%, S: 9,49%;

talált: C: 53,39%, H: 2,68%, N: 4,19%, S: 9,44%.

44. példa

a) 47,6 g o-fluor-benzoilklorid 100 ml diklórmetánnal készített oldatához részletekben, körülbelül 30 perc alatt 40,0 g

alumíniumkloridot adunk. A kapott sötét színű oldatba 15 perc alatt 52,0 g 1-klór-3,5-dimetoxi-benzol 120 ml diklórmetánnal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 liter híg, jeges vizes sósavoldatba öntjük. A kapott elegyet 30 percig keverjük, majd a szerves fázist elkülönítjük és bepároljuk. Az olajos maradékot éterben oldjuk, az oldatot vízzel, híg vizes nátriumhidroxid-oldattal, majd ismét vízzel mossuk, végül vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk. A szárítószerrel tisztítás céljából szilikagélén kromatografáljuk. Eluálószerként diklórmetánt használunk, 88–92 °C-on olvadó 2-klór-4,6-dimetoxi-2'-fluor-benzofenont kapunk. Kitermelés: 80%.

Elemzés a $C_{15}H_{12}ClFO_3$ képlet alapján:

számított: C: 61,13%, H: 4,11%, Cl: 12,03%, F: 6,45%;

talált: C: 60,95%, H: 4,06%, Cl: 11,85%, F: 6,38%.

b) 33 g 2-klór-4,6-dimetoxi-2'-fluor-benzofenon 150 ml diklórmetánnal készített oldatához 15 perc alatt, részletekben 15 g alumíniumkloridot adunk. Az elegyet 3 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk (90 °C), majd lehűtjük, 1 liter híg, jeges vizes sósavoldatba öntjük, és a kapott elegyet 30 percig keverjük. A terméket éterrel kivonjuk. Az éteres-diklórmetános oldatot vízzel mossuk, szárítjuk (telített nátriumklorid, vízmentes magnéziumsulfát), és szűrjük. A szűrletet bepároljuk. 85–90 °C-on olvadó 2-klór-2'-fluor-6-hidroxi-4-metoxi-benzofenont kapunk. Kitermelés: 96%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}ClFO_3$ képlet alapján:

számított: C: 59,90%, H: 3,59%, F: 6,77%;

talált: C: 59,78%, H: 3,53%, F: 7,00%.

c) 125 ml piridinhez 28,5 g 2-klór-2'-fluor-6-hidroxi-4-metoxi-benzofenont és 14 g hidroxilamin-hidrokloridot adunk, és az elegyet 3 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk (120 °C). Ezután az elegyet lehűtjük, a piridint lepároljuk, és a kapott sárgás, félig szilárd maradékot éterben oldjuk. Az oldatot vízzel mossuk, szárítjuk (telített nátriumklorid, vízmentes magnéziumsulfát), szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A kapott olajos maradék állás közben megszilárdul. Petroléteres eldörzsölés után 130–140 °C-on olvadó (Z)-2-klór-2'-fluor-6-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-oximot kapunk. Kitermelés: 50%.

Elemzés a $C_{14}H_{11}ClFNO_3$ képlet alapján:

számított: C: 56,86%, H: 3,75%, N: 4,74%;

talált: C: 56,74%, H: 3,70%, N: 4,74%.

d) A fentiek szerint kapott (Z)-2-klór-2'-fluor-6-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-oximból a 30. példa c) lépésében ismertetett ecetsavanhidrides reakcióval (E)-2-klór-2'-fluor-6-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-O-acetil-oximot állítunk elő.

e) 2,4 g nátriumhidrid 20 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójához 15 g (E)-2-klór-2'-fluor-6-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-O-acetil-oxim 50 ml dimetilformamiddal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 liter jeges vízbe öntjük, a kapott elegyet fél órán át keverjük, a kivált csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. 113–115 °C-on olvadó 4-klór-3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolot kapunk. Kitermelés: 51%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}ClFNO_2$ képlet alapján:

számított: C: 60,55%, H: 3,27%, N: 5,05%;

talált: C: 60,52%, H: 3,33%, N: 4,96%.

f) 4-Klór-3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazoból az előző példákban [így a 20. példa d) és e) lépésében] ismertetett eljárással 172–174 °C-on olvadó {[4-klór-3-(2-fluor-

-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat állítunk elő. Kitermelés: 51%.

5 45. példa

a) 3,9 g alumíniumklorid, 4,67 g 2,3-diklór-anizol és 70 ml 1,2-diklór-etán – 10 °C-os elegyében 5 g o-metoxi-benzoilkloridot csepegtetünk. Az elegyet 2,5 órán át keverjük, és fokozatosan 5 °C-ra melegítjük. Ezután az elegyet tömény vizes sósavoldat és jég keverékébe öntjük, és az elegyet a komplex elbontása érdekében fél órán át keverjük. A vizes fázist szerves oldószerezrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, semlegesre mossuk, nátriumsulfát fölött szárítjuk, és bepároljuk. A kapott olajos maradékot hexánnal eldörzsöljük, és a képződött nyers, szilárd terméket 95%-os etanolból átkristályosítjuk. 94–96 °C-on olvadó 2,3-diklór-2',4-dimetoxi-benzofenont kapunk. Kitermelés: 42%.

Elemzés a $C_{15}H_{12}Cl_2O_3$ képlet alapján:

számított: C: 58,00%, H: 3,89%;

talált: C: 57,84%, H: 3,81%.

b) 13 g 2,3-diklór-2',4-dimetoxi-benzofenon és 52 g piridin-hidroklorid szilárd keverékét 1 órán át 200 °C-on tartjuk, majd a forró elegyet erélyes keverés közben jeges vízbe öntjük. A terméket etilacetáttal kivonjuk. Az extraktumot nátriumsulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 197–201 °C-on olvadó 2,3-diklór-2',4-dihidroxi-benzofenont kapunk. Kitermelés: 70%.

Elemzés a $C_{13}H_8Cl_2O_3$ képlet alapján:

számított: C: 55,15%, H: 2,80%;

talált: C: 55,26%, H: 2,86%.

c) 2,87 g nátriumhidrid 150 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójához 30,76 g 2,3-diklór-2',4-dihidroxi-benzofenon 100 ml dimetilformamiddal készített oldatát, majd 18,37 g brómecetsav-etilésztert adunk. Az elegyet körülbelül 1,5 órán át keverjük, majd jég és sav keverékébe öntjük, és a terméket kloroformmal kivonjuk. Az extraktumot nátriumsulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. 109–110 °C-on olvadó 2,3-diklór-4-(2-hidroxi-benzil)-fenoxiecetsav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 44%.

Elemzés a $C_{17}H_{14}Cl_2O_3$ képlet alapján:

számított: C: 55,30%, H: 3,82%;

talált: C: 55,15%, H: 3,81%.

d) 2,3-diklór-4-(2-hidroxi-benzil)-fenoxiecetsav-etilészterből kiindulva a korábbiakban ismertetett módon, oximképzéssel és az oxim gyűrűzárásával, majd a kapott észter hidrolízisével {[7-klór-3-(2-hidroxi-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat állítunk elő.

50

46. példa

a) 25 g fenacetilklorid 150 ml széndiszulfiddal készített oldatához keverés közben, részletekben, 30 perc alatt 22 g alumíniumkloridot adunk, majd az elegyhez 2,3-diklór-anizol (28 g) 50 ml széndiszulfiddal készített oldatát adjuk.

A reakcióelegyet 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk (50 °C), majd az elegyet lehűtjük, 22 g alumíniumkloridot adunk hozzá, és újabb 2 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyet lehűtjük, 15%-os hideg vizes sósavoldatba öntjük, a kapott elegyet 30 percig keverjük, majd etilacetát és éter elegyével extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel mossuk, majd szárítjuk (telített nátriumklorid, vízmentes magnéziumsulfát). A szárítószerrel kiszűrjük,

és a szűrletet bepároljuk. 173—180 °C-on olvadó 2,3-diklór-4-fenacetil-fenolt kapunk. Kitermelés: 77%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}Cl_2O_2$ képlet alapján:

számított: C: 59,81%, H: 3,59%;

talált: C: 60,15%, H: 3,65%.

b) 2,3-Diklór-4-fenacetil-fenolból a korábbiakban ismertetett módon, piridinben hidroxilamin-hidrokloriddal végzett reakcióval 2,3-diklór-4-fenacetil-fenol-oximot állítunk elő. Kitermelés: 77%.

c) 2,54 g nátriumhidrid 10 ml vízmentes dimetilformamiddal készített szuszpenziójához 6,3 g 2,3-diklór-4-fenacetil-fenol-oxim 25 ml vízmentes dimetilformamiddal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 2 órán át 80 °C-on keverjük, majd lehűtjük, 4,2 g brómcetsav-etilésztert 10 ml vízmentes dimetilformamiddal készített oldatát adjuk hozzá, és a kapott elegyet 30 percig 25 °C-on, majd 30 percig 60 °C-on keverjük.

A reakcióelegyet lehűtjük, 500 ml vízbe öntjük, 30 percig keverjük, majd etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk (telített nátriumklorid, vízmentes magnéziumsulfát), szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Az olajos maradékból 120—122 °C-on olvadó [(3-benzil-7-klór-1,2-benzizoxazol-6-il)-oxi]-ecetsav-etilésztert különítünk el. Kitermelés: 20%.

Elemzés a $C_{18}H_{16}ClNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 62,52%, H: 4,66%, N: 4,05%;

talált: C: 62,35%, H: 4,74%, N: 3,83%.

d) 650 ml abszolút etanolhoz 25,0 g [(3-benzil-7-klór-1,2-benzizoxazol-6-il)-oxi]-ecetsav-etilésztert, majd 30 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk. Az elegyet 1 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk (80 °C), majd 500 ml vízzel hígítjuk, és tömény vizes sósavoldattal pH = 1-re savanyítjuk. Az elegyet további 1 liter vízzel hígítjuk. A kivált csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, diklórmétánban oldjuk, a diklórmétános oldatot vízzel mossuk, majd szárítjuk (telített nátriumklorid, vízmentes magnéziumsulfát). A szárítószert kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. 147—153 °C-on olvadó [(3-benzil-7-klór-1,2-benzizoxazol-6-il)-oxi]-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 66%.

Elemzés a $C_{16}H_{12}ClNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 60,48%, H: 3,81%, N: 4,41%, Cl: 11,16%;

talált: C: 60,36%, H: 3,96%, N: 4,33%, Cl: 10,91%.

47. példa

a) A 46. példában leírt Friedel—Crafts reakciót ismételjük meg, azonban 2,3-diklór-anizolból, 1-naftil-kloridból és alumíniumkloridból indulunk ki. (2,3-Diklór-4-hidroxi-fenil)-(1-naftil)-metanont kapunk. Kitermelés: 66%.

b) 22,48 g (2,3-diklór-4-hidroxi-fenil)-(1-naftil)-metanon 150 ml piridinnel készített oldatához 9,87 g hidroxilamin-hidrokloridot adunk, és az elegyet körülbelül 64 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyhez újabb 9,87 g hidroxilamin-hidrokloridot adunk, és a forralást 18 órán át folytatjuk. A piridint vákuumban lepároljuk, és a maradékot 5%-os vizes sósavoldat és etilacetát között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist vízzel mossuk, nátriumsulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott félig szilárd terméket körülbelül 100 ml etilacetátban oldjuk, és az oldatot csontszénrel töltött oszlopon bocsátjuk át. A szűrletet bepároljuk, és a kapott szilárd maradékot hexán és éter elegyével eldörzsöljük. 145—160 °C-on olvadó (2,3-diklór-4-hidroxi-fenil)-(1-naftil)-metanon-oximot kapunk. Kitermelés: 70%.

Elemzés a $C_{17}H_{11}Cl_2NO_2$ képlet alapján:

számított: C: 61,46%, H: 3,34%, N: 4,22%;

talált: C: 61,53%, H: 3,45%, N: 4,14%.

c) 3 g (2,3-diklór-4-hidroxi-fenil)-(1-naftil)-metanon-oxim 25 ml dimetilformamiddal készített oldatához nitrogén-atmoszférában 0,54 g nátriumhidridet adunk, és az elegyet 80 percig 100 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és az elegybe 1,65 g brómcetsav-etilésztert csepegtetünk. Az elegyet 18 órán át keverjük, majd vízzel elegyítjük, és a terméket etilacetáttal kivonjuk. Az etilacetátos extraktumot vízzel mossuk, nátriumsulfát fölött szárítjuk, végül bepároljuk. 75—85 °C-on olvadó [(7-klór-3-(1-naftil)-1,2-benzizoxazol-6-il)-oxi]-ecetsav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 81%.

15 Elemzés a $C_{21}H_{16}ClNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 66,06%, H: 4,22%, N: 3,67%;

talált: C: 65,81%, H: 4,24%, N: 3,53%.

d) 1,85 g [(7-klór-3-(1-naftil)-1,2-benzizoxazol-6-il)-oxi]-ecetsav-etilésztert 100 ml etanol és 2 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldat elegyével készített szuszpenzióját 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A forró elegyhez 100 ml vizet adunk, majd az elegyet tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. Az elegyből keverés és hűtés hatására csapadék válik ki. Az etanolt vákuumban lepároljuk, a szilárd terméket kiszűrjük, végül vákuumban szárítjuk. 172—174 °C-on olvadó [(7-klór-3-(1-naftil)-1,2-benzizoxazol-6-il)-oxi]-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 71%.

Elemzés a $C_{16}H_{12}ClNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 64,50%, H: 3,42%, N: 3,96%;

30 talált: C: 64,51%, H: 3,38%, N: 3,97%.

48. példa

35 a) Az előző példákban ismertetett Friedel—Crafts reakciót hajtjuk végre, azonban 2,3-diklór-anizolból, 3-fluor-benzoilkloridból és alumíniumkloridból indulunk ki. 2,3-Diklór-4-hidroxi-3'-fluor-benzofenont kapunk. Kitermelés: 59%.

40 b) 5 g 2,3-diklór-4-hidroxi-3'-fluor-benzofenon 50 ml piridinnel készített oldatához 1,58 g hidroxilamin-hidrokloridot adunk, és az elegyet 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A piridint vákuumban lepároljuk, és a maradékot etilacetát és 5%-os vizes sósavoldat között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist vízzel mossuk, nátriumsulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. Izomer-elegy formájában 178—185 °C-on olvadó 2,3-diklór-hidroxi-3'-fluor-benzofenon-oximot kapunk. Kitermelés: 95%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}Cl_2FNO_2$ képlet alapján:

50 számított: C: 53,52%, H: 3,21%, N: 4,46%;

talált: C: 53,66%, H: 3,14%, N: 4,39%.

c) 3 g 2,3-diklór-4-hidroxi-3'-fluor-benzofenon-oxim 20 ml dimetilformamiddal készített oldatához nitrogén-atmoszférában 0,25 g nátriumhidridet adunk. Az elegyet 18 órán át keverjük, majd 1 órán át 100 °C-on tartjuk. Ezután az elegyet jeges vízbe öntjük. Termékként 149—150 °C-on olvadó 7-klór-3-(3-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 38%.

Elemzés a $C_{14}H_6ClFNO_2$ képlet alapján:

60 számított: C: 60,55%, H: 3,26%, N: 5,05%;

talált: C: 60,54%, H: 3,00%, N: 4,91%.

d) 14,47 g 7-klór-3-(3-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol és 58 g piridin-hidroklorid szilárd keverékét 1 órán át 190—200 °C-on tartjuk. A forró elegyet erélyes keverés közben jeges vízbe öntjük, majd a kivált terméket leszűrjük és

vízzel alaposan mossuk. 215–217 °C-on olvadó 7-klór-6-hidroxi-3-(3-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 79%.

Elemzés a $C_{13}H_7ClFNO_2$ képlet alapján:
számított: C: 59,22%, H: 2,68%, N: 5,31%;
talált: C: 59,15%, H: 2,66%, N: 5,16%.

e) 10,2 g 7-klór-6-hidroxi-3-(3-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol oldatát 1,3 g nátriumhidrid és 25 ml dimetilformamid elegyéhez adjuk. Az elegyhez 6,68 g brómcetsav-etilésztert 25 ml dimetilformamiddal készített oldatát adjuk, és a kapott elegyet 2,5 órán át keverjük. Ezután az elegyhez 10 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot 175 ml vizet és 30 ml dimetilformamidot adunk, a kapott elegyet 1 órán át 80–85 °C-on tartjuk, majd tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk és vízzel hígítjuk. A kivált terméket leszűrjük. 205–209 °C-on olvadó 3-(o-fluor-fenil)-6-metoxi-4,5,7-tri-klór-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 84%.

Elemzés a $C_{15}H_8Cl_3FNO_2$ képlet alapján:
számított: C: 56,00%, H: 2,83%, N: 4,36%;
talált: C: 55,96%, H: 2,81%, N: 4,21%.

49. példa

a) 1,0 g, a 44. példa e) lépése szerint előállított 4-klór-3-(o-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol 50 ml jégecettel készített oldatába 5 percig klórgázt vezetünk. A reakcióelegyet egy órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 500 ml vízbe öntjük, és az elegyet 15 percig keverjük. A kivált csapadékot éter és etilacetát elegyével kivonjuk. A szerves extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk (telített nátriumklorid, vízmentes magnéziumsulfát), szűrjük, végül a szűrletet bepároljuk. 120–140 °C-on olvadó 3-(o-fluor-fenil)-6-metoxi-4,5,7-tri-klór-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 95%.

Elemzés a $C_{14}H_8Cl_3FNO_2$ képlet alapján:
számított: C: 48,51%, H: 2,04%;
talált: C: 48,15%, H: 2,27%.

b) 3-(o-Fluor-fenil)-6-metoxi-4,5,7-tri-klór-1,2-benzizoxazolból a 20. példa d) és e) lépésében ismertetett eljárással {4,5,7-tri-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il-oxi}-ecetsavat állítunk elő.

50. példa

10 g, a 36. példa szerint előállított 7-klór-6-hidroxi-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol 70 ml dimetilformamiddal készített oldatához keverés közben 7,86 g kálium-karbonátot adunk. Ezután az elegyhez 3,6 ml klóracetonitrilt adunk, az elegyet 0,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 2 órán át 55 °C-on tartjuk. Ezután az elegyet 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd újabb 1,5 ml klóracetonitrilt adunk hozzá, és a keverést 6 órán át 50 °C-on folytatjuk. Az elegyet nagy mennyiségű jeges vízbe öntjük, és a kivált terméket leszűrjük. 147 °C-on olvadó {7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il-oxi}-acetonitrilt kapunk. Kitermelés: 70%.

Elemzés a $C_{15}H_8ClFNO_2$ képlet alapján:
számított: C: 59,51%, H: 2,66%, N: 9,25%;
talált: C: 59,38%, H: 2,67%, N: 9,36%.

51. példa

3,0 g nátriumhidrid 75 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójához 15 g 7-klór-6-hidroxi-3-(2-fluor-fenil)-1,2-

-benzizoxazol és 75 ml dimetilformamid elegyét adjuk. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd 16,7 ml 2-bróm-izovajsav-etilésztert adunk hozzá. A reakcióelegyet 72 órán át 50 °C-on tartjuk, majd jég és sósavoldat keverékébe öntjük, és a kapott elegyet diklórmetánnal extraháljuk. Az extraktumot 5%-os vizes kálium-karbonát-oldattal, majd telített, vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumsulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A barna, olajos maradékból csökkentett nyomáson kidesztilláljuk a reagálatlan 2-bróm-izovajsav-etilésztert, a maradékot éter és petroléter elegyével eldörzsöljük, szűrjük, és az anyalúgot bepároljuk. Az olajos maradékot 200 °C-on, 1 Hgmm nyomáson desztilláljuk. 2-{[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il-oxi]-2-metil-propionsav-etilésztert} kapunk. Kitermelés: 24%.

Elemzés a $C_{19}H_{17}ClFNO_4$ képlet alapján:
számított: C: 60,6%, H: 4,53%, N: 3,70%;
talált: C: 60,0%, H: 4,72%, N: 3,60%.

52. példa

a) 46 g 4-klór-2-fluor-benzoilklorid, 38,9 g 2,3-diklór-anizol és 150 ml 1,2-diklór-etán elegyéhez részletekben 32 g alumíniumkloridot adunk, és az elegyet 40 °C-ra melegítjük. A heves gázfejlődés megszűnésekor a reakcióelegyet tömény vizes sósavoldattal és jég keverékébe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist szerves oldószerezellel extraháljuk. A szerves oldatokat egyesítjük, vízzel mossuk, nátriumsulfát fölött szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot hexánnal eldörzsöljük. 2,3-Diklór-4-metoxi-4'-klór-2'-fluor-benzofenont kapunk. A termék etanolból átkristályosított, analitikai tisztaságú mintája 115–116 °C-on olvad. Kitermelés: 53%.

Elemzés a $C_{14}H_8Cl_2FO_2$ képlet alapján:
számított: C: 50,41%, H: 2,42%, F: 5,80%;
talált: C: 50,11%, H: 2,36%, F: 6,17%.

b) 2,3-Diklór-4-metoxi-4'-klór-2'-fluor-benzofenonból a 21. példa b) lépésében ismertetett eljárással 2,3-diklór-4-metoxi-4'-klór-2'-fluor-benzofenon-oximot állítunk elő. Kitermelés: 53%.

c) 2,24 g nátriumhidrid és 100 ml dimetilformamid elegyét 21,75 g 2,3-diklór-4-metoxi-4'-klór-2'-fluor-benzofenon-cxim 100 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. A reagens beadagolása után az elegyet egy órán át keverjük, majd jeges vízbe öntjük. A kivált terméket leszűrjük és szárítjuk. A kapott izomer-elegyet szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként 1 : 1 arányú hexán : toluol elegyet használunk. 193–194 °C-on olvadó 7-klór-3-(4-klór-2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol kapunk. Kitermelés: 20%.

Elemzés a $C_{14}H_8Cl_2FNO_2$ képlet alapján:
számított: C: 53,87%, H: 2,58%, N: 4,49%;
talált: C: 54,01%, H: 2,56%, N: 4,44%.

d) 5,4 g 7-klór-3-(4-klór-2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol és 22,4 g piridin-hidroklorid szilárd keverékét 2 órán át 200 °C-on tartjuk, majd az elegyet erőlyes keverés közben jeges vízbe öntjük. A megfelelő 6-hidroxi-vegyületet kapjuk.

3,9 g, a fentiek szerint előállított 6-hidroxi-vegyület 40 ml dimetilformamiddal készített oldatához 1,9 g kálium-karbonátot és 2,3 g brómcetsav-etilésztert adunk. A reakcióelegyet 2 órán át 60 °C-on tartjuk, majd 18 órán át állni hagyjuk. Ezután az elegyhez 100 ml vizet és 10 ml 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, 90 percig 90 °C-on tartjuk,

majd vízbe öntjük, megsavanyítjuk, és a savas elegyet etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk és bepároljuk. 226–227 °C-on olvadó {[7-klór-3-(4-klór-2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk. Kitermelés: 65%.

Elemzés a $C_{15}H_8Cl_2FNO_4$ képlet alapján:
számított: C: 50,59%, H: 2,26%, N: 3,93%;
talált: C: 50,39%, H: 2,24%, N: 4,06%.

53. példa

0,9 g 98%-os litium-alumínium-hidrid 100 ml vízmentes éterrel készített szuszpenziójához 10 g, az 1. példa d) lépése szerint előállított 2-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsav-etilészter 200 ml éterrel és az oldódáshoz szükséges mennyiségű tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten, majd 1 órán át forralás közben keverjük. Ezután az elegyhez 0,9 ml vizet, 0,9 ml 15%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot, és ismét 2,7 ml vizet adunk. A kapott szuszpenziót keverjük, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. 112 °C-on olvadó 2-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-etanol kapunk. Kitermelés: 94%.

Elemzés a $C_{15}H_{11}ClFNO_3$ képlet alapján:
számított: C: 58,63%, H: 3,58%, N: 4,56%;
talált: C: 58,48%, H: 3,62%, N: 4,49%.

54. példa

4,5 g, az 51. példa szerint előállított 2-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-2-metil-propionsav-etilészter 35 ml metanollal készített oldatához 30 ml 15%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk. A kapott szuszpenziót 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd jeges vízbe öntjük, és a kapott elegyet megsavanyítjuk. A kivált olajos anyagot éterrel kivonjuk. Az éteres extraktumot 10%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal mossuk, majd a lúgos extraktumokat tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. Az elegyet hűtjük, és a kivált kristályos terméket leszűrjük. 108 °C-on olvadó 2-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-2-metil-propionsavat kapunk. Kitermelés: 90%.

Elemzés a $C_{17}H_{13}ClFNO_4$ képlet alapján:
számított: C: 58,45%, H: 3,72%, N: 4,01%;
talált: C: 58,39%, H: 3,75%, N: 3,96%.

55. példa

3,35 g nátriumazid, 2,25 g alumíniumklorid és 50 ml tetrahidrofuran elegyét 0,5 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyhez 5 g, az 50. példa szerint előállított {[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-acetonitril 50 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk, és a forralást körülbelül 120 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és az oldószert lepároljuk. A maradékhoz híg vizes sósavoldatot adunk, és a savas elegyet kloroformmal extraháljuk. A kloroformos oldatból 15%-os vizes nátriumhidroxid-oldat hatására csapadék válik ki. Ezt a csapadékot kiszűrjük, forró vízben oldjuk, és az oldatot megsavanyítjuk. 198–200 °C-on olvadó 7-klór-3-(2-fluor-fenil)-6-[[5-tetrazolil-metil]-oxi]-1,2-benzizoxazolt kapunk. Kitermelés: 87%.

Elemzés a $C_{15}H_9ClFN_5O_2$ képlet alapján:
számított: C: 52,17%, H: 2,60%, N: 20,28%;
talált: C: 52,02%, H: 2,69%, N: 20,37%.

56. példa

10,0 g {[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav 70 ml jéghideg kénsavval készített oldatához 2,5 ml 16 n salétromsavat adunk. A reakcióelegyet hidegen keverjük 2 óra hosszat, majd engedjük szobahőmérsékletre melegedni egy óra alatt. A reakcióelegyet ezután jégre öntjük és a szilárd anyagot elválasztjuk. A kiszűrt anyagot addig mossuk vízzel, amíg a mosólé már nem savas, majd ecetsavból átkristályosítjuk. {[7-klór-3-(2-fluor-5-nitro-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 238–240 °C. Kitermelés: 63,8%.

Elemzés a $C_{15}H_8ClFN_2O_6$ összegképlet alapján:
számított: C: 49,13%, H: 2,05%, N: 7,60%;
talált: C: 48,72%, H: 2,00%, N: 7,57%.

57. példa

10,9 g {[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav 70 ml jéghideg kénsavval készített oldatához 2,2 ml 16 n salétromsavat adunk. A reakcióelegyet hidegen keverjük 2 óra hosszat, majd engedjük szobahőmérsékletre melegedni egy óra alatt. Ezután jégre öntjük, és elválasztjuk a {[7-klór-3-(2-fluor-5-nitro-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat. A fluorszármazékot nátrium-metoxid feleslegével forraljuk metanolban visszafolyatás közben 48 óra hosszat. A reakcióelegyet ezután megsavanyítjuk és a terméket szűrővel elválasztjuk. Acetonitrilből átkristályosítva {[7-klór-3-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 260–262 °C (bomlik). Kitermelés: 27%.

Elemzés a $C_{16}H_{11}ClN_2O_7$ összegképlet alapján:
számított: C: 50,74%, H: 2,93%, N: 7,40%;
talált: C: 50,27%, H: 2,87%, N: 7,43%.

58. példa

5,0 g 7-klór-6-hidroxi-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol 30 ml dimetilformamiddal készített oldatát keverés közben hozzáadjuk 1 g nátrium-hidrid (50%-os olajos szuszpenzióban) 30 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójához. A reakcióelegyhez 6,2 ml bróm-acetaldehid-diethylacetált adunk és 80 °C-on tartjuk 24 óra hosszat. A kapott sötét oldatot jeges vízre öntjük és négyszer extraháljuk 100–100 ml éterrel. Az egyesített éteres extraktumokat híg nátrium-hidroxid-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert eltávolítása, majd éter és petroléter elegyből való átkristályosítás után 2-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-acetaldehid-diethylacetált kapunk fehér tűk formájában, amelyek 59 °C-on olvadnak. Kitermelés: 87%.

Elemzés a $C_{19}H_{19}ClFNO_4$ összegképlet alapján:
számított: C: 60,08%, H: 5,04%, N: 3,68%;
talált: C: 59,92%, H: 4,91%, N: 3,59%.

59. példa

1,00 g hidroxil-amin-hidroklorid, 50 ml 1:1 arányú etanol: víz elegy és 4 ml 50%-os nátrium-hidroxid keverékéhez 5,0 g {[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilésztert adunk kis részletekben, annyi metanolt adagolva, hogy az anyagok oldatot képezzenek. 18 óra keve-

rés után — eközben szilárd anyag képződik — annyi sósavat adunk az elegyhez, hogy pH-ja 6 legyen. Az oldószert lepároljuk, a maradékhoz vizet adunk és az elegyet étérrel extraháljuk. Az extraktumokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Toluol és acetonitril elegyből átkristályosítva 2-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-acetohidroxám-savat kapunk fehér szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 151 C°. Kitermelés: 94%.

Elemzés a $C_{15}H_{10}ClFN_2O_4$ összegképlet alapján:
számított: C: 53,50%, H: 2,99%, N: 8,32%;
talált: C: 53,23%, H: 2,94%, N: 8,18%.

60. példa

12,5 g 3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-4,5,7-triklór-1,2-benzizoxazolhoz hozzáadunk 80,0 g piridin-hidrokloridot. Az elegyet keverés közben olajfürdőben tartjuk 200 C°-on 30 percig. Az oldadékot beleöntjük 1 liter jeges sósavoldatba, 30 percig keverjük, majd a kapott csapadékot elválasztjuk és szárítjuk. 3-(2-Fluor-fenil)-6-hidroxi-4,5,7-triklór-1,2-benzizoxazol kapunk, amelynek olvadáspontja 110 C° (bomlik). 50 ml száraz dimetilformamidhoz 12 g 3-(2-fluor-fenil)-6-hidroxi-4,5,7-triklór-1,2-benzizoxazol, 4,4 ml bróm-ecet-sav-etilésztert és 20 g kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet 70 C°-on 2 óra hosszat keverjük, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A visszamaradt olajat 500 ml vízzel keverjük 10 percig, majd éter és etil-acetát elegyével extraháljuk. A szerves fázist kétszer vízzel, majd egyszer telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szűrletet bepároljuk, majd a maradékot átkristályosítjuk 95%-os etanolból; [[3-(2-fluor-fenil)-4,5,7-triklór-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 140–143 C°. Kitermelés: 60%.

Elemzés a $C_{17}H_{11}Cl_3FNO_4$ összegképlet alapján:
számított: C: 48,77%, H: 2,65%, N: 3,35%;
talált: C: 48,75%, H: 2,55%, N: 3,43%.

61. példa

0,9 g metil-amin-hidroklorid 50 ml metilén-kloriddal készített, 25 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldatot tartalmazó oldatához 0 C°-on cseppenként hozzáadjuk 4,0 g [[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-acetil-klorid metilén-kloriddal készített oldatát. A reakcióelegyet 18 órát szobahőmérsékleten tartjuk, majd megsavanyítjuk, szűrjük és a szűrletet megosztjuk. A vizes részt metilén-kloriddal mossuk, a szerves fázisokat egyesítjük, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert eltávolítása után N-metil-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-acetamidot kapunk, amelynek olvadáspontja 164 C°. Kitermelés: 55%.

Elemzés a $C_{16}H_{12}ClFN_2O_3$ összegképlet alapján:
számított: C: 57,40%, H: 3,61%, N: 8,37%;
talált: C: 57,13%, H: 3,66%, N: 8,12%.

62. példa

3,5 g [[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-acetil-kloridhoz 50 ml tömény ammónium-hidroxidot adunk 0 C°-on. Két óra keverés után a csapadékot szűrjük és jég hideg acetonitrillel mossuk. A szűrledékot acetonitrilből

átkristályosítva [[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-acetamidot kapunk, amelynek olvadáspontja 172 C°. Kitermelés: 91%.

Elemzés a $C_{15}H_{10}ClFN_2O_3$ összegképlet alapján:

5 számított: C: 56,17%, H: 3,14%, N: 8,74%;
talált: C: 56,01%, H: 3,19%, N: 8,57%.

63. példa

10 3,5 g [[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-acetil-klorid 35 ml dimetilformamiddal készített oldatát 100 C°-on tartjuk 4 óra hosszat. A reakcióelegyet ezután jégre öntjük, megsavanyítjuk és négyszer extraháljuk 200–200 ml étérrel. A szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott olajat éter és petroléter elegyével tritálva kristályosítjuk. Szilikagélén kromatografálva N,N-dimetil-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-acetamidot kapunk, amelynek olvadáspontja 116 C°. Kitermelés: 97%.

Elemzés a $C_{15}H_9ClFNO_3$ összegképlet alapján:

25 számított: C: 58,54%, H: 4,04%, N: 8,03%;
talált: C: 58,31%, H: 4,00%, N: 7,82%.

64. példa

30 3,0 g [[3-(2-fluor-fenil)-4,5,7-triklór-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsav-etilészter 50 ml etanollal készített szuszpenzióhoz 8 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Szobahőmérsékleten 10 perc keverés után a szilárd anyag kezd kiválni az oldatból. A keverést 30 percig folytatjuk. 20 ml víz hozzáadására a csapadék feloldódik. A reakcióelegyet 500 ml híg sósavba öntjük, 15 percig keverjük, a csapadékot elválasztjuk és egy éjszakán keresztül 60 C°-on vákuumkemenében szárítjuk. Toluolból átkristályosítva [[3-(2-fluor-fenil)-4,5,6-triklór-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 222–224 C°. Kitermelés: 85%.

Elemzés a $C_{15}H_7Cl_3FNO_4$ összegképlet alapján:

45 számított: C: 46,12%, H: 1,81%, N: 3,59%;
talált: C: 46,38%, H: 1,86%, N: 3,47%.

65. példa

50 0,36 g nátrium-hidridet (50%-os olajos szuszpenzió) hexánnal mosunk és diszpergáljuk 20 ml dimetilformamidban, majd a diszperzióhoz cseppenként, keverés közben hozzáadjuk 4,0 g 3-(4-klór-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol 20 ml dimetilformamiddal készített oldatát. Adagolás közben csapadék képződik. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 20 percig keverjük és hozzáadunk 2,28 ml bróm-ecet-sav-etilésztert, majd az elegyet keverés közben jeges vízbe öntjük, a kapott csapadékot szűrjük és szárítjuk. Éterből átkristályosítva [[3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsav-etilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 97 C°. Kitermelés: 93%.

Elemzés a $C_{17}H_{14}ClNO_4$ összegképlet alapján:

65 számított: C: 61,63%, H: 4,23%;
talált: C: 61,34%, H: 4,07%.

66. példa

1,0 g nátrium-hidridet (50%-os olajos szuszpenzió) hexánal mosunk, majd 60 ml dimetilformamidban szuszpendáljuk, és a szuszpenzióhoz cseppenként hozzáadjuk 4,5 g 3-(4-klór-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol 10 ml dimetilformamiddal készített oldatát. Ezután 3,67 ml 2-bróm-propionsav-etilésztert adunk az elegyhez, majd keverés közben jeges vízre öntjük és elválasztjuk a szilárd terméket. Éterből átkristályosítva 2-[[3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-propionsav-etilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 95 °C. Kitermelés: 90%.

Elemzés a $C_{18}H_{16}ClNO_4$ összegképlet alapján:

számított: C: 62,61%, H: 4,63;

talált: C: 62,61%, H: 4,60%.

67. példa

Összekeverünk 4 g [[5-bróm-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsav-etilésztert, 125 ml etanolt, 50 ml vizet és 4 ml 50%-os nátrium-hidroxid-oldatot, majd a kapott szuszpenziót néhány óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk, híg sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk és a maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk, így [[5-bróm-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 223–224 °C. Kitermelés: 73%.

Elemzés a $C_{15}H_9BrFNO_4$ összegképlet alapján:

számított: C: 49,20%, H: 2,48%, N: 3,83%;

talált: C: 49,14%, H: 2,49%, N: 3,76%.

68. példa

6,0 g [[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-acetonitrilt és 1,4 g hidroxil-amin-hidrokloridot szuszpendálunk 60 ml abszolút etanolban, és a szuszpenzióhoz keverés közben hozzáadjuk 0,50 g nátrium 15 ml abszolút etanollal készített oldatát. A reakcióelegyet visszafolyatás közben forraljuk 30 percig, vízbe öntjük és a keletkezett csapadékot elválasztjuk és szárítjuk. Ezután a csapadékot feloldjuk meleg metanolban és éteres hidrogén-kloriddal kezeljük, így N-hidroxi-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-acetimidamid-hidrokloridot kapunk (oltalmi körön kívüleső termék), amelynek olvadáspontja 218 °C (bomlik). Kitermelés: 79%.

Elemzés a $C_{15}H_{11}ClFN_3O_3HCl$ összegképlet alapján:

számított: C: 48,41%, H: 3,25%, N: 11,29%;

talált: C: 48,31%, H: 3,25%, N: 11,32%.

69. példa

0,65 g nátrium-hidridet (50%-os olajos szuszpenzió) szuszpendálunk 30 ml dimetilformamidban, majd hozzáadjuk 5,3 g 3-(4-klór-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol 30 ml dimetilformamiddal készített oldatát. 20 perc keverés után 1,4 ml bróm-ecetsav-etilésztert adunk az elegyhez, majd 1 órát keverjük, vízbe öntjük és a csapadékot elválasztjuk. A csapadékot 30 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldat és 30 ml metanol elegyében visszafolyatás közben hevítjük 3 óra hosszat, majd vízbe öntjük, megsavanyítjuk és szűrjük. Toluolból és acetonitrilből átkristályosítva [[3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 207 °C. Kitermelés: 60%.

26

Elemzés a $C_{15}H_{10}ClNO_4$ összegképlet alapján:

számított: C: 59,21%, H: 3,29%;

talált: C: 58,93%, H: 3,34%.

70. példa

a) 2-Bróm-rezorcin-dimetilért 2-fluor-benzoil-kloriddal kondenzálunk, így 5-bróm-2'-fluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenont kapunk, amelyet hidroxil-amin-hidrokloriddal reagáltatva E-5-bróm-2'-fluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenonhoz jutunk, ezt ecetsavanhidriddel E-5-bróm-2'-fluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-O-acetiloximá alakítjuk. A leírt lépések mindegyikét a 37. példával analóg módon hajtjuk végre. Az E-5-bróm-2'-fluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-O-acetiloximot 5-bróm-3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazollá ciklizáljuk és ezt 5-bróm-3-(2-fluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazollá demetilizzük, mindkét lépést a 35. példában leírttal analóg módon hajtva végre.

b) 12 g 5-bróm-3-(2-fluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol, 10,8 g kálium-karbonát és 7,8 g bróm-ecetsav-etilésztert elegyét 200 ml n-butanonban keverés és visszafolyatás közben forraljuk 6 óra hosszat. A reakcióelegyet szűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk a szűrletből. A maradékot éter, kloroform és hexán elegyből átkristályosítva [[5-bróm-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsav-etilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 130–132 °C. Kitermelés: 82,4%.

Elemzés a $C_{17}H_{13}BrFNO_4$ összegképlet alapján:

számított: C: 51,79%, H: 3,33%, N: 3,55%;

talált: C: 51,50%, H: 3,10%, N: 3,51%.

71. példa

11,6 g 7-bróm-3-(2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol, 17,5 g bróm-ecetsav-etilésztert, 13,3 g kálium-karbonát és 100 ml dimetilformamid elegyét 65 °C-on tartjuk 5 óra hosszat. A reakcióelegyet vízbe öntjük és az elegyet éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat mossuk, szárítjuk és bepároljuk; [[7-bróm-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsav-etilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 130–131 °C. Kitermelés: 62%.

Elemzés a $C_{17}H_{13}BrFNO_4$ összegképlet alapján:

számított: C: 51,79%, H: 3,33%, N: 3,55%;

talált: C: 51,95%, H: 3,28%, N: 3,54%.

72. példa

4,5 g 3-(4-klór-fenil)-6-tiol-1,2-benzizoxazol, 5 g kálium-karbonát és 50 ml dimetilformamid elegyéhez keverés közben hozzáadjuk 2,00 ml 2-bróm-propionsav-etilésztert. Az elegyet 95 °C-on tartjuk 3 óra hosszat, majd keverés közben jég és híg sósavoldat elegyére öntjük. A vizes szuszpenziót háromszor extraháljuk 200–200 ml éterrel és az extraktumokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert bepárlásával olajat kapunk, amelyet izopropiléterrel trituralva szilárd anyag keletkezik. Izopropiléterből átkristályosítva 2-[[3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-tio]-propionsav-etilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 74 °C. Kitermelés: 84%.

73. példa

1,93 g nátrium-hidridet (50%-os olajos szuszpenzió) szuszpendálunk 25 ml dimetilformamidban, és keverés közben hozzáadjuk 9,0 g 3-(4-klór-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol 25 ml dimetilformamiddal készített oldatát. Az elegyhez 5,5 ml 2-bróm-2-metil-propionsav-etilésztert adunk, majd 80 °C-on keverjük 24 óra hosszat, jeges vízbe öntjük és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük, hig nátrium-hidroxid-oldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így sárga olajat kapunk, amely állás közben kristályosodik. Éterből átkristályosítva 2-[[3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-2-metil-propionsav-etilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 70 °C. Kitermelés: 79%.
Elemzés a $C_{19}H_{18}ClNO_4$ összegképlet alapján:
számított: C: 63,51%, H: 5,01%;
talált: C: 63,29%, H: 5,07%.

74. példa

14,2 g 7-klór-3-(4-etoxi-2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol és piridin-hidroklorid elegyét 180 °C-ra hevítjük 2 óra hosszat. A reakcióelegyet 2-butanonnal és 5%-os sósav-oldattal dolgozzuk fel és a terméket toluolból kristályosítjuk, így 7-klór-3-(4-etoxi-2-fluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol kapunk, amelynek olvadáspontja 170–172 °C. A hidroxi-származékot 75 ml dimetilformamidban 0,045 mól bróm-ecetsav-etilészterrel és 0,043 mól kálium-karbonáttal alkilezzük 65 °C-on 1 óra hosszat. Az elegyet vízzel feldolgozva és acetonnitrilből átkristályosítva a terméket [[7-klór-4-(2-fluor-4-etoxi-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsav-etilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 118–119 °C. Kitermelés: 57,4%.
Elemzés a $C_{19}H_{17}ClFNO_5$ összegképlet alapján:
számított: C: 57,95%, H: 4,35%, N: 3,56%;
talált: C: 58,06%, H: 4,28%, N: 3,52%.

75. példa

3,2 g 3-(4-klór-fenil)-6-merkaptó-1,2-benzizoxazol, 2,52 g kálium-karbonát, 2,39 g 2-bróm-2-metil-propionsav-etilészter és 75 ml dimetilformamid elegyét 60 °C-on tartjuk 8 óra hosszat. A reakcióelegyet jég és hig sósavoldat elegyében öntjük és éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat hig nátrium-hidroxid-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és az oldószert eltávolítjuk csökkentett nyomáson, így sárga olajat kapunk. Az olajat Kuglerohr kemencében desztilláljuk 175 °C-on 1,0 Hgmm nyomáson, így állás közben kristályosodó olajat kapunk. A szilárd anyagot átkristályosítjuk izopropiléterből, sóoldatban megfagyasztott Büchner-tölcsér alkalmazásával, így 2-[[3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-tio]-2-metil-propionsav-etilésztert kapunk. Kitermelés: 65%.
Elemzés a $C_{19}H_{18}ClNO_3S$ összegképlet alapján:
számított: C: 60,8%, H: 4,8%;
talált: C: 60,7%, H: 4,8%.

76. példa

9,3 g [[7-klór-3-(2-fluor-4-etoxi-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsav-etilészter 120 ml metilén-kloriddal készített

oldatát 11,3 g bór-tribromiddal kezeljük. Az elegyet 2 órát forraljuk visszafolytatás közben, majd további 3,8 g bór-tribromidot adunk hozzá. Újabb 3 óra visszafolytatásos forralás után megint 3,8 g bór-tribromidot adunk az elegyhez, majd 4 óra visszafolytatásos forralás után az elegyet vízzel hirtelen lehűtjük. A nyersteget dietiléteres extrakcióval választjuk el, majd 100 ml etanol és 150 ml 5%-os nátrium-hidroxid-oldat elegyében visszafolytatás közben 30 percig forralva hidrolizáljuk. A csapadékot elkülönítjük és a savat elválasztjuk 2-butanon és 5%-os sósavoldat között megosztva, majd ecetsavból átkristályosítjuk. További terméket kapunk az anyalúgból szilikagélén kromatografálva, metilén-kloriddal, 5%-os ecetsav és metilén-klorid elegyével, 10%-os ecetsav és metilén-klorid elegyével, végül 20%-os ecetsav és metilén-klorid elegyével eluálva. A kapott termékeket egyesítjük és kétszer átkristályosítjuk toluol és ecetsav elegyéből, így [[7-klór-3-(2-fluor-4-hidroxi-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 216–218 °C. Kitermelés: 53%.
20 Elemzés a $C^{15}H_9ClFNO_5$ összegképlet alapján:
számított: C: 53,35%, H: 2,69%, N: 4,15%;
talált: C: 53,68%, H: 2,80%, N: 4,15%.

25 77. példa

3,3 g 2-[[3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-butánsav-etilészter és 25 ml metanol elegyéhez 20 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A szuszpenziót visszafolytatás közben forraljuk 45 percig, majd a metanolt lepároljuk és a lúgos oldatot hig, jeges sósavoldatba öntjük. A csapadékot elválasztjuk és szárítjuk. A szilárd anyagot toluolból átkristályosítva 2-[[3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-2-metil-propionsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 132 °C. Kitermelés: 85%.
35 Elemzés a $C_{17}H_{14}ClNO_4$ összegképlet alapján:
számított: C: 61,63%, H: 4,23%;
talált: C: 61,78%, H: 4,24%.

40

78. példa

6,5 g 3-(4-klór-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol, 7,5 g kálium-karbonát, 5,16 g 2-bróm-vajsav-etilészter és 100 ml 2-butanon elegyét keverés és visszafolytatás közben forraljuk 5 óra hosszat. A reakcióelegyet ezután hig, jeges sósavoldatba öntjük. A kapott olajat, amely kapargatásra megszilárdul, elválasztjuk és csökkentett nyomáson szárítjuk. Izopropiléterből átkristályosítva (az oldatot derítőszénnel kezelve) 2-[[3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-butánsav-etilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 73 °C. Kitermelés: 93%.
Elemzés a $C_{19}H_{18}ClNO_4$ összegképlet alapján:
számított: C: 63,51%, H: 5,01%;
55 talált: C: 63,24%, H: 5,06%.

79. példa

3,6 g 2-[[3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-butánsav-etilészter 30 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldattal és 30 ml metanollal készített oldatát keverés és visszafolytatás közben forraljuk 3 óra hosszat. A metanolt lepároljuk és az oldatot jeges, hig sósavoldatba öntjük, így flokkulátum-szerű csapadék válik ki. A csapadékot elválasztjuk, csökken-

tett nyomáson szárítjuk és toluolból átkristályosítjuk. 2-[[3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-butánsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 144 °C. Kitermelés: 75%. Elemzés a $C_{17}H_{14}ClNO_4$ összegképlet alapján: számított: C: 61,63%, H: 4,24%; talált: C: 61,59%, H: 4,27%.

80. példa

3,7 g 2-[[3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-tio]-2-metil-propionsav-etilészter 30 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldattal és 30 ml metanollal készített oldatát keverés és visszafolytatás közben forraljuk 3 óra hosszat. Ezután a metanolt lepároljuk és a vizes oldatot híg, jeges sósavoldatba öntjük. A csapadékot elválasztjuk, szárítjuk és toluolból átkristályosítjuk, így 2-[[3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-tio]-2-metil-propionsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 176–177 °C. Kitermelés: 73%. Elemzés a $C_{17}H_{14}ClNO_3S$ összegképlet alapján: számított: C: 58,78%, H: 4,03%; talált: C: 58,81%, H: 4,08%.

81. példa

6 g 3-(4-klór-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazol, 10,2 g kálium-karbonát, 5,12 g 2-bróm-valeriánsav-etilészter és 100 ml metil-etil-ke-ton elegyét keverés és visszafolytatás közben forraljuk 3 óra hosszat. A reakcióelegyet ezután 1 liter jeges, híg sósavoldatba öntjük, a csapadékot elválasztjuk és szárítjuk. Éterből átkristályosítva 2-[[3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-pentánsav-etilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 88 °C. Kitermelés: 95%. Elemzés a $C_{20}H_{20}ClNO_4$ összegképlet alapján: számított: C: 64,34%, H: 5,36%; talált: C: 64,20%, H: 5,37%.

82. példa

3,5 g 2-[[3-(3-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-pentánsav-etilészter 30 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldattal és 30 ml metanollal készített oldatát visszafolytatás közben forraljuk másfél óra hosszat. Ezután a reakcióelegyet jeges, híg sósavoldatba öntjük keverés közben. A csapadékot elválasztjuk, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson szárítjuk. Toluol és acetonitril elegyéből átkristályosítva 2-[[3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxil]-pentánsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 170 °C. Kitermelés: 96%. Elemzés a $C_{18}H_{16}ClNO_4$ összegképlet alapján: számított: C: 62,60%, H: 4,63%; talált: C: 62,42%, H: 4,65%.

83. példa

Összekeverünk 8 g 7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-tiolt, 12,0 g kálium-karbonátot, 7,2 ml 2-bróm-izobutánsav-etilésztert és 150 ml 2-butanont, és a kapott oldatot visszafolytatás közben forraljuk 2 óra hosszat. A reakcióelegyet 1 liter jeges vízbe öntjük és háromszor extraháljuk 300–300 ml éterrel. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószer csökkentett nyomáson

lepároljuk. A visszamaradt olaj állás közben kristályosodik. Kevés étert is tartalmazó hexánból átkristályosítva 2-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-tio]-2-metil-propionsav-etilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 83,4 °C. Kitermelés: 72%.

Elemzés a $C_{19}H_{17}ClFNO_3S$ összegképlet alapján: számított: C: 57,93%, H: 4,35%; talált: C: 57,65%, H: 4,34%.

10

84. példa

5,0 g 2-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-tio]-2-metil-propionsav-etilészter, 30 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldat és 30 ml metanol elegyét visszafolytatás közben forraljuk 2 óra hosszat. A reakcióelegyet jeges, tömény sósavoldatba öntjük. A csapadékot elválasztjuk, szárítjuk és toluolból átkristályosítjuk, így 2-[[7-klór-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-tio]-2-metil-propionsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 149 °C. Kitermelés: 74%. Elemzés a $C_{17}H_{13}ClFNO_3S$ összegképlet alapján: számított: C: 55,89%, H: 3,56%; talált: C: 55,74%, H: 3,53%.

25

85. példa

7,32 g [[7-bróm-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-ecetsav 135 ml száraz tetrahydrofuránnal és 2,02 g trietil-aminnal készített oldatát cseppenként hozzáadjuk 2,16 g klór-ecetsav-etilészter jégheg tetrahydrofuránnal készített oldatához. A csapadékot kiszűrjük, 1,4 g hidroxil-amin-hidroklorid 25 ml forró metanollal készített oldatához hozzáadjuk 0,80 g nátrium-hidroxid 25 ml forró metanollal készített oldatát, és a csapadékot elválasztjuk. A visszamaradt oldatot hozzáadjuk a tetrahydrofurános szűrlethez. A reakcióelegyet vízfürdőn melegítjük 15 percig, majd vízbe öntjük és 2-butanonnal extraháljuk. Az oldószeret lepárolva és nitrometánból átkristályosítva az anyagot [[7-bróm-3-(2-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi]-acetohidroxámsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 165–167 °C. Kitermelés: 67%.

Elemzés a $C_{15}H_{10}BrFN_2O_4 \times 0,25 H_2O$ összegképlet alapján: számított: C: 46,71%, H: 2,74%, N: 7,27%; talált: C: 46,65%, H: 2,63%, N: 6,99%.

50

86. példa

a) 30 g 2,5-difluor-benzoil-klorid és 23,5 g 2,4-dimetoxi-benzol 300 ml 1,2-diklór-etánnal készített elegyéhez 23 g alumínium-kloridot adunk részletekben, az elegy belső hőmérsékletének közelítőleg 8–12 °C-on tartása mellett. A reakcióelegyet fél órát keverjük és visszafolytatás közben forraljuk egy órát. Az elegyet ezután jeges, tömény sósavoldatba öntjük, a szerves fázist elválasztjuk, mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyers maradékot triturálva 2',5'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenont kapunk, amelynek olvadáspontja 109 °C toluolból átkristályosítva. Kitermelés: 90%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}F_2O_3$ összegképlet alapján: számított: C: 63,64%, H: 3,81%; talált: C: 64,01%, H: 3,80%.

65

b) 40 g 2',5'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon, hidroxilamin-hidroklorid és 230 ml piridin elegyét egy éjszakán át forraljuk visszafolytatás közben. A piridint csökkentett nyomáson lepároljuk, és a maradékot megosztjuk 5%-os sósavoldattal és etil-acetát között. Az etil-acetátos oldatot vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot hexánnal tritáljuk, így E-2',5'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-oximot kapunk. A kapott oxim 35 g-ját és 25,6 g ecetsavanhidridet olajfürdőn melegítünk 60 °C-on 45 percig. A reakcióelegyet ezután megosztjuk éter és nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal között, az éteres extraktumot vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 95%-os etanolból átkristályosítva 30 g E-2',5'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-O-acetiloximot kapunk, amelynek olvadáspontja 110–111 °C. Kitermelés: 75%.

Elemzés a $C_{16}H_{13}F_2NO_4$ összegképlet alapján:

számított: C: 59,81%, H: 4,07%;

talált: C: 59,67%, H: 3,84%.

c) 34 g E-2',5'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-O-acetiloxim és 70 ml dimetilformamid elegyéhez 65 °C-on hozzáadunk 18,2 kálium-karbonátot. Az elegyet 45 percig keverjük és vízbe öntjük. A csapadékot elválasztjuk és szárítjuk. Éterből átkristályosítva 3-(2,5-difluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolt kapunk, amelynek olvadáspontja 121–122 °C. Kitermelés: 95%.

Elemzés a $C_{14}H_9F_2NO_2$ összegképlet alapján:

számított: C: 63,64%, H: 3,81%;

talált: C: 63,79%, H: 3,75%.

d) 3-(2,5-difluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolt demetilezzünk a 60. példában leírt módon, majd a kapott 3-(2,5-difluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazolt azonnal kondenzáljuk bróm-ecetsav-etilészterrel a 60. példában leírt módon, így {[3-(2,5-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilésztert kapunk, amelyet a 64. példában leírt módon {[3-(2,5-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavvá hidrolizálunk.

87. példa

a) 20 g 2,6-difluor-benzoil-klorid és 15,5 g 2,4-dimetoxi-benzol 200 ml 1,2-diklór-etánnal készített elegyéhez 15,28 g alumínium-kloridot adunk részletekben, az elegy belső hőmérsékletének 0–10 °C-on tartása mellett. Az elegyet 1 órát keverjük, majd 45 percig forraljuk visszafolytatás közben, ezután jeges, tömény sósavoldatba öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Hexánnal tritálva, majd 95%-os etanolból átkristályosítva 2',6'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenont kapunk, amelynek olvadáspontja 71–72 °C. Kitermelés: 82%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}F_2O_3$ összegképlet alapján:

számított: C: 63,64%, H: 3,81%;

talált: C: 63,79%, H: 3,75%.

b) 2',6'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenont hidroxil-aminnal E-2',6'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-oximmá kondenzálunk, majd ezt azonnal E-2',6'-difluor-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-O-acetiloximmá alakítjuk és ez utóbbit 3-(2',6'-difluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazollá ciklizáljuk. Mindhárom lépést a 86. példában leírt analóg módon hajtjuk végre. A 3-(2',6'-difluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolt azután 3-(2,6-difluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazollá demetilezzük, és bróm-ecetsav-etil-észterrel {[3-(2,6-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-

-etilészterre kondenzáljuk. A két utóbbi lépést követően a 64. példában leírt analóg módon hajtjuk végre a {[3-(2,6-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilészter {[3-(2,6-difluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavvá hidrolizálását.

88. példa

a) A 37. példában leírt analóg módon 4'-klór-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenont állítunk elő 2-klór-rezorcin-dimetil-éter és 4-klór-benzoil-klorid kondenzálásával alumínium-klorid jelenlétében.

b) 382 g 4'-klór-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon, 230 g hidroxil-amin-hidroklorid és 1,5 liter piridin elegyét visszafolytatás közben forraljuk 3 óra hosszat. Az oldószert lepároljuk és a maradékot megosztjuk sósavoldattal és etil-acetát között. A szerves extraktumokat egyesítjük és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az oldószert eltávolítása után az E- és Z-oxim izomerek elegyét kapjuk, amelyeket kromatográfiásan Waters Prep LC System 500-zal választunk el, 5%-os etil-acetát/toluol elegy eluálószerként való alkalmazásával. Az E-4'-klór-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-oxim olvadáspontja 159 °C. Kitermelés: 55%.

Elemzés a $C_{14}H_{12}ClNO_3$ összegképlet alapján:

számított: C: 60,64%, H: 4,34%;

talált: C: 60,54%, H: 4,33%.

89. példa

E- és Z-4'-klór-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon 19 ml ecetsavanhidriddel készített oldatát 1 óra hosszat 60 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet ezután jeges vízbe öntjük és kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert lepároljuk. Éteres hexánból átkristályosítva E-4'-klór-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-O-acetiloximot kapunk, amelynek olvadáspontja 167 °C. Kitermelés: 60%.

Elemzés a $C_{16}H_{14}ClNO_4$ összegképlet alapján:

számított: C: 60,18%, H: 4,38%;

talált: C: 59,97%, H: 4,38%.

90. példa

5,32 g E-4'-klór-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenon-O-acetiloxim, 3,45 g kálium-karbonát 50 ml 2-butanon elegyét visszafolytatás közben forraljuk 80 °C-on 2 óra hosszat. A reakcióelegyet ezután jeges vízbe öntjük, a csapadékot szűrjük, szárítjuk és toluol és éter elegyből átkristályosítjuk, így 3-(4-klór-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolt kapunk, amelynek olvadáspontja 148–149 °C. Kitermelés: 66%.

Elemzés a $C_{14}H_{10}ClNO_2$ összegképlet alapján:

számított: C: 64,86%, H: 3,86%;

talált: C: 64,69%, H: 3,90%.

91. példa

a) 60 g piridin-hidroklorid és 12,0 g 3-(4-klór-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazol elegyét keverés közben 210 °C-on tartjuk 75 percig. A forró reakcióelegyet élénk keverés közben jegre öntjük, a kivált szilárd anyagot szűrjük, szárítjuk és toluolból átkristályosítjuk. 3-(4-klór-fenil)-6-hidroxi-1,2-

-benzizoxazolt kapunk, amelynek olvadáspontja 203 °C. Kitermelés: 95%.

Elemzés: a $C_{13}H_8ClNO_2$ összegképlet alapján:

számított: C: 63,67%, H: 3,26%;

talált: C: 63,39%, H: 3,27%.

b) 3-(4-klór-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazolt 6-(N,N-dimetil-tiokarbamoil-oxi)-3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazollá alakítunk, amelyet termikus átrendezéssel 6-(N,N-dimetil-karbamoil-tio)-3-(4-klór-fenil)-1,2-benzizoxazollá konvertálunk és ez utóbbit 3-(4-klór-fenil)-6-merkapto-1,2-benzizoxazollá hidrolizáljuk. Valamennyi reakciólépést a 43. példában ismertetett módon hajtjuk végre.

92. példa

29,8 g 2,3-diklór-4-metoxi-benzoil-klorid 150 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához 16,3 g m-fluor-fenetolt adunk. Az oldatot hirtelen 5 °C hőmérsékletre hűtjük és 16,5 g alumínium-kloridot adunk hozzá lassan. 2 óra múlva a reakcióelegyet vízzel és dietil-éterrel feldolgozzuk, így 2,3-diklór-4'-etoxi-2'-fluor-4-metoxi-benzofenon és 2,3-diklór-2'-etoxi-4'-fluor-4-metoxi-benzofenon elegyét kapjuk. Az elegyet preparatív nagynyomású folyadékkromatográfián választjuk alkotórészeire (10%-os etil-acetát) (hexán elegy, 250 ml/perc), így 2,3-diklór-4'-etoxi-2'-fluor-4-metoxi-benzofenont kapunk, amelynek olvadáspontja 94–96 °C. Kitermelés: 30%.

Elemzés a $C_{16}H_{13}Cl_2FO_3$ összegképlet alapján:

számított: C: 55,99%, H: 3,82%;

talált: C: 55,86%, H: 3,81%.

93. példa

26,7 g 2,3-diklór-4'-etoxi-2'-fluor-4-metoxi-benzofenon, 250 ml piridin és 18,0 g hidroxil-amin elegyét visszafolytatás közben forraljuk egy éjszakán át. A kapott elegyet 5%-os sósavoldattal és dietil-éterrel feldolgozva dietil-éterben oldhatatlan terméket kapunk. A dietil-éteres szűrletet bepároljuk és a maradékot egy éjszakán át hidrolizáljuk víz és etanol 1 : 1 arányú elegyének 150 ml-ében, amely 15 g nátrium-hidrogén-szulfidot is tartalmaz. Az elegyet 5%-os dietil-éteres sósavoldattal feldolgozva és szilikagélén szűrve (toluol) megkapjuk a keton-oximot. A hidroxil-amin-hidroklorid - piridines reakció megismétlése további Z-oximot eredményez. Toluolból átkristályosítva Z-2,3-diklór-4'-etoxi-2'-fluor-4-metoxi-benzofenon-oximot kapunk, amelynek olvadáspontja 188–189 °C. Kitermelés: 88%.

Elemzés a $C_{16}H_{14}Cl_2FNO_3$ összegképlet alapján:

számított: C: 53,65%, H: 3,94%, N: 3,91%;

talált: C: 53,66%, H: 4,06%, N: 3,77%.

94. példa

23,3 g Z-2,3-diklór-4'-etoxi-2'-fluor-4-metoxi-benzofenon-oximot feloldunk 175 ml dimetilformamidban és az oldatot hozzáadjuk 1,85 g nátrium-hidrid 35 ml dimetilformamidai készített oldatához. Az elegyet 30 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd vízzel és dietil-éter és 2-butanon 1 : 1 arányú elegyével kezelve feldolgozzuk. A megszáritott szerves fázist besűrítjük, a maradékot hexánnal trituráljuk és átkristályosítjuk toluol és hexán elegyből. 7-klór-3-(4-

-etoxi-2-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolt kapunk, amelynek olvadáspontja 151–152 °C. Kitermelés: 88,5%.

Elemzés a $C_{16}H_{13}ClFNO_3$ összegképlet alapján:

számított: C: 59,73%, H: 4,07%, N: 4,35%;

talált: C: 59,54%, H: 4,13%, N: 4,31%.

95. példa

29,8 g 2,3-diklór-4-metoxi-benzoil-klorid 150 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához 16,3 g m-fluor-fenetolt adunk. Az oldatot hirtelen 5 °C-ra hűtjük le és 16,5 g alumínium-kloridot adunk hozzá lassan. Két óra múlva a reakcióelegyet vízzel és etil-éterrel feldolgozzuk, így 2,3-diklór-2'-etoxi-4'-fluor-4-metoxi-benzofenon és 2,3-diklór-4'-etoxi-2'-fluor-4-metoxi-benzofenon elegyét kapjuk. Az elegyet preparatív nagynyomású folyadékkromatográfián választjuk szét alkotórészeire (10%-os etilacetát/hexán elegy, 250 ml/perc), így 2,3-diklór-2'-etoxi-4'-fluor-4-metoxi-benzofenont kapunk, amelynek olvadáspontja 107–109 °C (ciklohexánból átkristályosítva). Kitermelés: 36%.

Elemzés a $C_{16}H_{13}Cl_2FO_3$ összegképlet alapján:

számított: C: 55,99%, H: 3,82%;

talált: C: 55,83%, H: 3,77%.

96. példa

a) 12,0 g 2,3-diklór-2'-etoxi-4'-fluor-4-metoxi-benzofenon, 100 ml piridin és 7,0 g hidroxil-amin-hidroklorid elegyét visszafolytatás közben forraljuk 3 óra hosszat. A szokásos, 5%-os sósavoldattal és dietil-éterrel végrehajtott feldolgozás E- és Z-2,3-diklór-2'-etoxi-4'-fluor-4-metoxi-benzofenon-oxim elegyét eredményezi. Az oximok elegyét feloldjuk 60 ml dimetilformamidban és 40 ml tetrahidrofuranban, és az oldatot hozzáadjuk 2,1 g 50%-os nátrium-hidrid 100 ml tetrahidrofuranal készített szuszpenziójához. A reakcióelegyet visszafolytatás közben forraljuk 2,5 óra hosszat. Vizzel és dietil-éterrel feldolgozva a kapott elegyet, kristályos anyagot kapunk. Acetonitrilből kétszer átkristályosítva 7-klór-3-(2-etoxi-4-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolt kapunk, amelynek olvadáspontja 150–152 °C. Kitermelés: 36,5%.

Elemzés a $C_{16}H_{13}ClFNO_3$ összegképlet alapján:

számított: C: 59,73%, H: 4,07%, N: 4,35%;

talált: C: 59,63%, H: 4,11%, N: 4,41%.

b) 7-klór-3-(2-etoxi-4-fluor-fenil)-6-metoxi-1,2-benzizoxazolt demetilezünk 7-klór-3-(2-etoxi-4-fluor-fenil)-6-hidroxi-1,2-benzizoxazollá, amelyet bróm-ecetsav-etilészterrel {[7-klór-3-(2-etoxi-4-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsav-etilészterre kondenzálunk, mindkét lépést a 74. példában leírtak szerint hajtva végre. Az így kapott anyagot {[7-klór-3-(2-etoxi-4-fluor-fenil)-1,2-benzizoxazol-6-il]-oxi}-ecetsavvá hidrolizálhatjuk a 64. példában leírttal analóg módon.

Szabadalmi igénypontok

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

R jelentése hidrogénatom szubsztituálatlan vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tienil- vagy furilcsoport, vagy (b) képletű csoport, ahol a (b) képletben

X jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport, m értéke 1,

R¹ jelentése szabad vagy 1—4 szénatomos alkilcsoporttal észterezett karboxilcsoport,

R² jelentése halogénatom,

R³, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése hidrogénatom,

A jelentése oxigénatom — azzal jellemezve, hogy

a) valamely (VI) általános képletű vegyületet — ahol a képletben R, R², R³ és R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott, Y jelentése klór- vagy fluoratom és R¹⁰ jelentése hidrogénatom — oldószer jelenlétében, szobahőmérséklettől a reakcióelegy forráspontjáig terjedő hőmérsékleten egy bázissal ciklizálunk, és a kapott (VII) általános képletű biciklusos vegyületet — ahol a képletben R, R², R³ és R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott, R¹⁰ jelentése hidrogénatom — oldószer és egy bázis jelenlétében egy (XXXV) általános képletű vegyülettel — ahol a képletben R¹, R⁵ és R⁶ jelentése a tárgyi körben megadott és Z jelentése klór-, bróm- vagy fluoratom — reagáltatunk, vagy

b) valamely (XIX) általános képletű vegyületet — ahol a képletben R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése a tárgyi körben megadott, és Y jelentése klór- vagy fluoratom — oldószer jelenlétében, szobahőmérséklettől a reakcióelegy forráspontjáig terjedő hőmérsékleten egy bázissal ciklizálunk, és

kívánt esetben egy az a) vagy b) eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R¹ jelentése észterezett karboxilcsoport, bázisos hidrolizissal a megfelelő, R¹ helyén szabad karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk. (Elsőbbsége: 1977. november 21.)

2. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására — ahol a képletben

R jelentése hidrogénatom, naftilcsoport, (a), (b) vagy (c) képletű csoport, ahol az (a), (b) és (c) képletekben

R¹¹ jelentése hidrogén- vagy fluoratom,

X jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1—4 szénatomos alkilcsoport, 1—4 szénatomos alkoxicsoport, hidroxilcsoport vagy nitrocsopott, m értéke 1 vagy 2, szubsztituátlan, vagy halogénatommal vagy 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált furil- vagy tienilcsoport, piridilcsoport vagy piridil-N-oxid-csoport,

R¹ jelentése szabad vagy 1—4 szénatomos alkilcsoporttal észterezett karboxilcsoport, tetrazolilcsoport, —CN, —CONR⁷R⁸, —CH₂OH, —CH(OR⁹)₂ vagy —CO—NHOH képletű csoport, ahol a —CONR⁷R⁸ és —CH(OR⁹)₂ képletekben

R⁷, R⁸ és R⁹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport,

R², R³ és R⁴ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport,

R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport,

5 A jelentése oxigénatom vagy kénatom — azzal jellemezve, hogy

a) olyan, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó származékok előállítására, amelyek képletében R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése a fenti és A jelentése oxigénatom, valamely (VI) általános képletű vegyületet — ahol a képletben R, R², R³ és R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott, R¹⁰ jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport, Y jelentése klór- vagy fluoratom — vagy egy (XV) általános képletű vegyületet — ahol R¹⁰ jelentése a fenti, vagy acetilcsoport, R², R³, R⁴ és R jelentése a tárgyi körben megadott — oldószer jelenlétében, szobahőmérséklettől a reakcióelegy forráspontjáig terjedő hőmérsékleten egy bázissal ciklizálunk, egy kapott olyan (VII) általános képletű biciklusos vegyületet — ahol a képletben R, R², R³ és R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott, R¹⁰ jelentése

10 1—4 szénatomos alkilcsoport — adott esetben R¹⁰ helyén hidrogénatomot tartalmazó származékká dezalkilezünk, kívánt esetben egy kapott, a 3-as helyen piridil-csoportot viselő (VII) általános képletű vegyületet — ahol R¹⁰ jelentése hidrogénatom, R², R³, R⁴ és R jelentése a tárgyi körben megadott — N-oxidá oxidálunk, vagy egy R², R³ és R⁴ helyén hidrogénatomot tartalmazó (VII) általános képletű vegyületet — ahol R¹⁰ jelentése rövidszénláncú alkoxicsoport, R jelentése (b) képletű csoport, melyben X jelentése hidroxilcsoporttól eltérő — erős bázissal majd egy halogénezőszerezrel R² helyén halogénatomot tartalmazó vegyületté alakítunk, vagy egy R³ és R⁴ helyén hidrogénatomot tartalmazó (VII) általános képletű vegyületet — ahol R jelentése (b) képletű csoport, X jelentése klóratom, R² jelentése hidrogén- vagy halogénatom, R¹⁰ jelentése a tárgyi körben megadott — oldószer jelenlétében elemi halogénnal R³ és R⁴ helyén halogénatomot tartalmazó (VII) általános képletű vegyülettel — ahol R, R², R³, R⁴ jelentése a tárgyi kör szerint, s R¹⁰ hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport — oldószer és egy bázis jelenlétében egy (XXXV) általános képletű vegyülettel — ahol a képletben R¹, R⁵ és R⁶ jelentése a tárgyi körben megadott, Z jelentése klór-, bróm- vagy fluoratom — reagáltatjuk, vagy

25 b) olyan, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó származékok előállítására, amelyek képletében R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése a tárgyi körben megadott, A jelentése kénatom, valamely (XXV) általános képletű vegyületet — ahol a képletben R, R², R³ és R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott — oldószer és egy bázis jelenlétében valamely (XXXV) általános képletű vegyülettel — ahol a képletben R¹, R⁵ és R⁶ jelentése a tárgyi körben megadott és Z jelentése klór-, bróm- vagy fluoratom — reagáltatunk, oldószer és egy bázis jelenlétében, vagy

30 c) olyan, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó vegyületek előállítására, amelyek képletében R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése a tárgyi körben megadott, A jelentése oxigénatom, valamely (XIX) általános képletű vegyületet — ahol a képletben R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése a fenti, Y jelentése klór- vagy fluoratom — oldószer jelenlétében, szobahőmérséklettől a reakcióelegy forráspontjáig terjedő hőmérsékleten egy bázissal ciklizálunk, és kívánt esetben egy a), b) vagy c) eljárással kapott,

45 b) olyan, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó származékok előállítására, amelyek képletében R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése a tárgyi körben megadott, A jelentése kénatom, valamely (XXV) általános képletű vegyületet — ahol a képletben R, R², R³ és R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott — oldószer és egy bázis jelenlétében valamely (XXXV) általános képletű vegyülettel — ahol a képletben R¹, R⁵ és R⁶ jelentése a tárgyi körben megadott és Z jelentése klór-, bróm- vagy fluoratom — reagáltatunk, oldószer és egy bázis jelenlétében, vagy

50 c) olyan, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó vegyületek előállítására, amelyek képletében R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése a tárgyi körben megadott, A jelentése oxigénatom, valamely (XIX) általános képletű vegyületet — ahol a képletben R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése a fenti, Y jelentése klór- vagy fluoratom — oldószer jelenlétében, szobahőmérséklettől a reakcióelegy forráspontjáig terjedő hőmérsékleten egy bázissal ciklizálunk,

65 és kívánt esetben egy a), b) vagy c) eljárással kapott,

— az R^1 helyén karbonsavészter-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet bázisos hidrolízissel a megfelelő, R^1 helyén szabad karboxilcsoportot tartalmazó származékká alakítunk, vagy

— egy az R^1 helyén $-\text{CN}$ képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet, közömbös oldószerben alumínium-klorid jelenlétében az elegy forráshőmérsékletén nátrium-aziddal R^1 helyén tetrazolilcsoportot tartalmazó származékká alakítunk, vagy

— egy az R^1 helyén karbonsavészter-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet

i, közömbös oldószerben az elegy forráshőmérsékletén egy komplex fém-hidriddel R^1 helyén $-\text{CH}_2\text{OH}$ csoportot tartalmazó származékká redukálunk, vagy

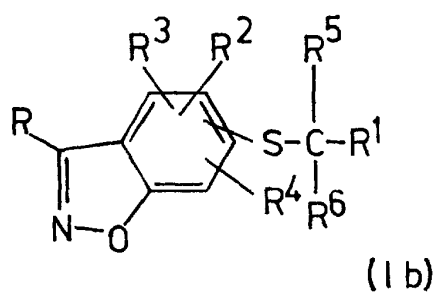
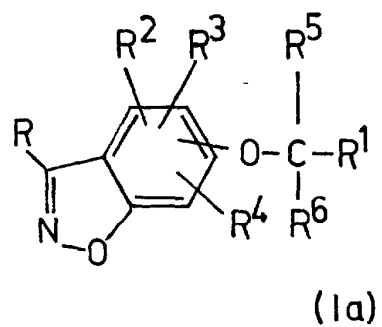
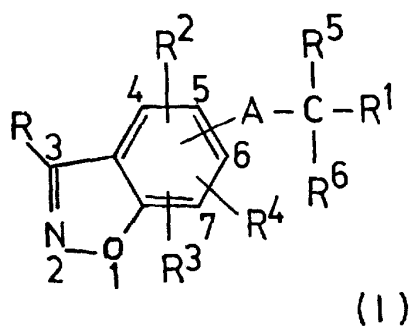
ii, hidroxilaminnal N-hidroxi-savamiddá alakítunk, vagy
— egy az R^1 helyén $-\text{COOH}$ képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületből savhalogenidit készítünk, majd azt savmegkötő szer jelenlétében vagy távollétében egy $\text{HN}-\text{R}^7\text{R}^8$ képletű vegyülettel R^1 helyén $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ képletű csoportot tartalmazó származékká alakítjuk, vagy

— egy (Ie) általános képletű vegyületet — ahol m értéke 1 vagy 2, X jelentése a tárgyi körben megadott, de nitrocsoporttól eltérő, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a tárgyi körben megadott — salétromsavval egy (If) általános képletű vegyületté — ahol m , X , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a fenti — nitrálunk. (Elsőbbsége: 1978. október 6.)

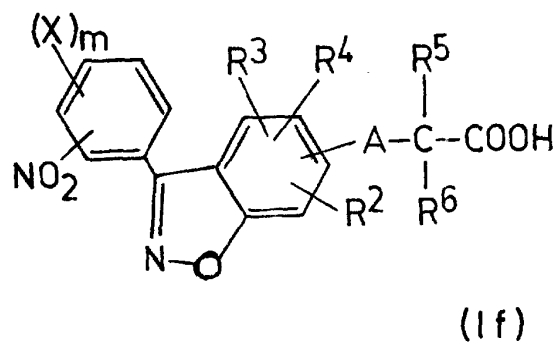
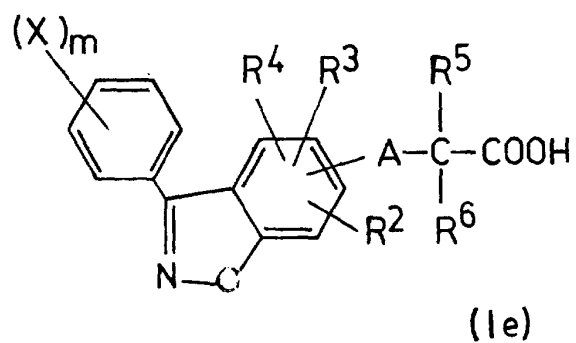
3. Eljárás diuretikus, urikozurikus és vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — ahol R , R^1 — R^6 és A jelentése az 1. igénypont szerinti — a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó- és/vagy segédanyagokkal keverünk össze és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1977. november 21.)

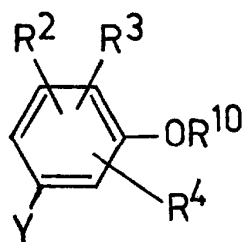
4. Eljárás diuretikus, urikozurikus és vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 2. igénypont szerinti a), b) vagy c) eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — ahol R , R^1 — R^6 és A jelentése a 2. igénypont szerinti — a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó- és/vagy segédanyagokkal keverünk össze és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1978. október 6.)

7 lap képletekkel

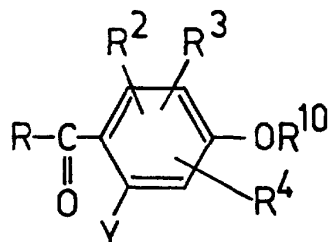


180785
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 261/20
C 07 D 413/04
C 07 D 413/14
C 07 D 413/12

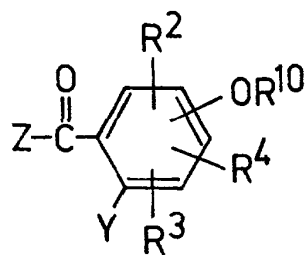




(II)

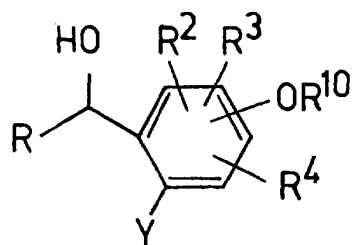


(III)

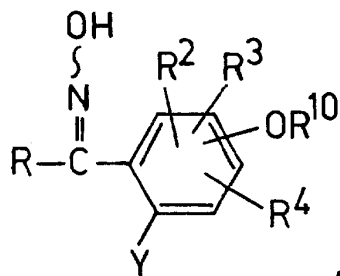


(IV)

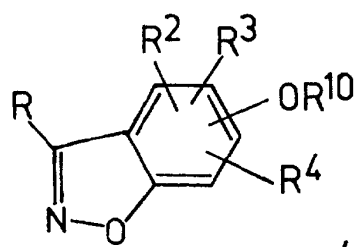
180785
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 261/20
C 07 D 413/04
C 07 D 413/14
C 07 D 413/12



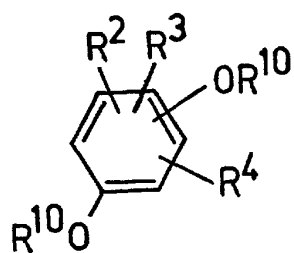
(V)



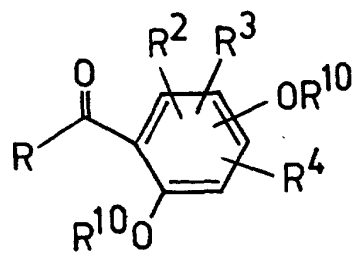
(VI)



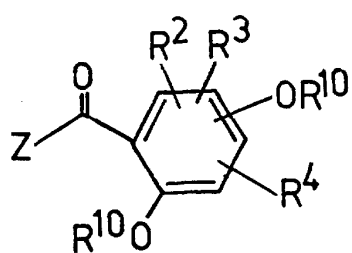
(VII)



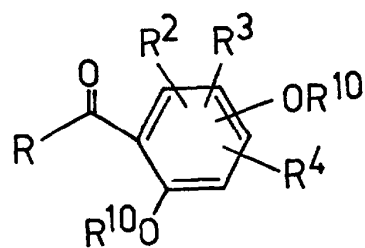
(VIII)



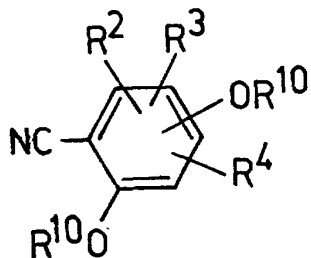
(IX)



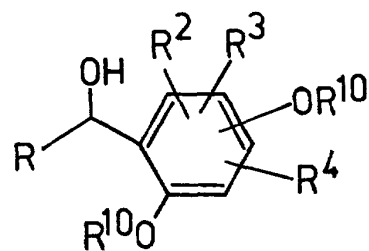
(X)



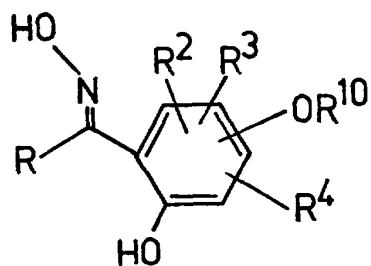
(XI)



(XII)

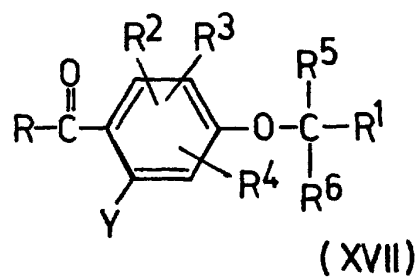
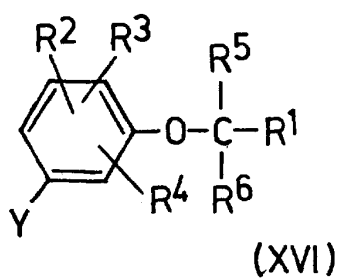
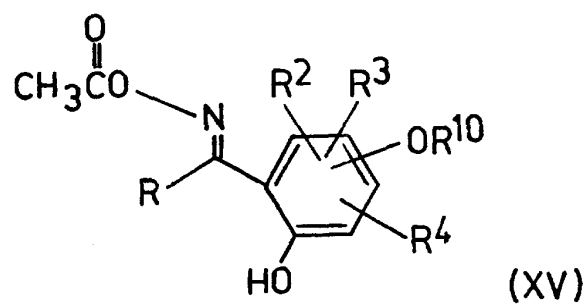


(XIII)

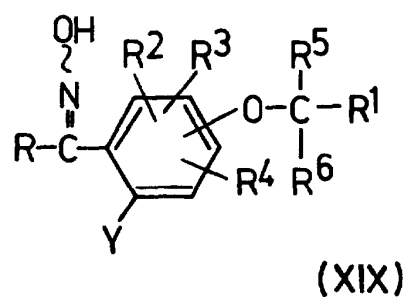


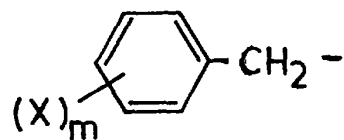
(XIV)

180785
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 261/20
C 07 D 413/04
C 07 D 413/14
C 07 D 413/12

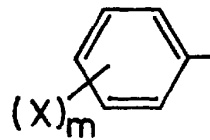


180785
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 261/20
C 07 D 413/04
C 07 D 413/14
C 07 D 413/12

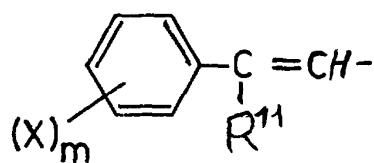




(a)



(b)



(c)

180785

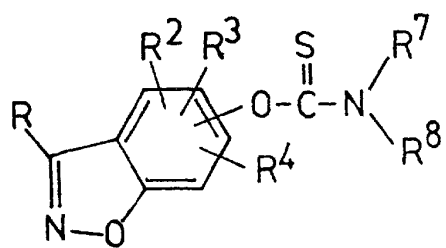
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 261/20

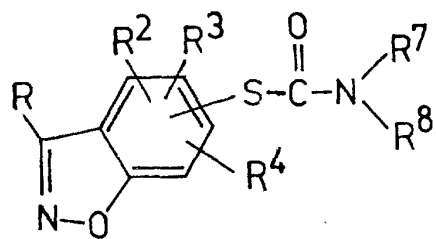
C 07 D 413/04

C 07 D 413/14

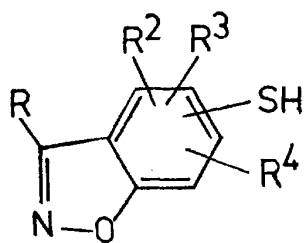
C 07 D 413/12



(XXIII)

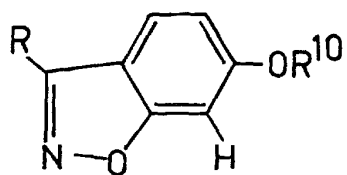
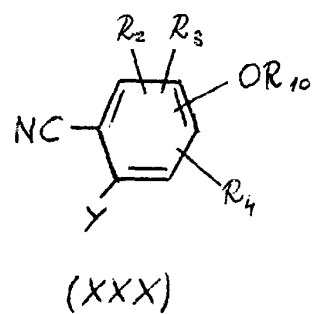


(XXIV)

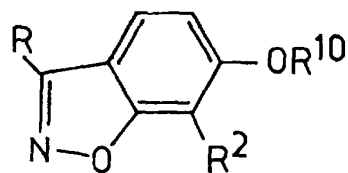


(XXV)

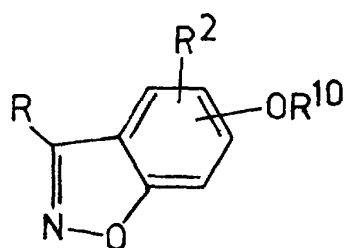
180785
Nemzetközi osztályozás.
C 07 D 261/20
C 07 D 413/04
C 07 D 413/14
C 07 D 413/12



(XXXI)

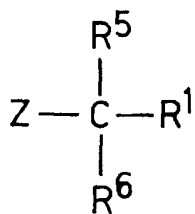


(XXXII)



(XXXIII)

180785
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 15/52
C 07 C 13/465
C 07 C 13/48
C 07 D 295/02
C 07 D 263/10
A 61 K 31/019



(XXXV)