

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

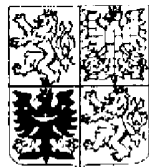
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1886-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16. 06. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.06.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/050166**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 01. 99**
(Věstník č. 1/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 41/22
C 07 C 43/29
A 01 N 31/14

(71) Přihlášovatel:

AMERICAN CYANAMID COMPANY, Madison,
NJ, US;

(72) Původce:

Buckwalter Brian Lee, Yardley, PA, US;
Barden Timothy Claude, Holland, PA, US;

(74) Zástupce:

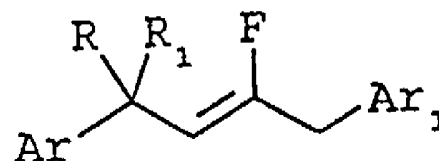
Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy pesticidních fluoroolefi-
nových sloučenin a meziprodukty tohoto
způsobu přípravy**

(57) Anotace:

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde význam všech symbolů je vysvětlen v popise. Symbol Ar znamená fenylovou, 1-naftylovou nebo 2-naftylovou skupinu každou z nich případně substituovanou jak vystihuje popis a symbol Ar₁ znamená fenoxifyenylovou nebo bifenylovou nebo benzylfenylovou nebo benzoylfenylovou skupinu každou z nich případně substituovanou jak vyjadřuje popis. Způsob výroby zahrnuje postupně fluoraci výchozího 4-aryl-3-oxo-2/substituovaný benzyl/ butanoátu, redukci vzniklého produktu, jeho následné zmýdlení a pak reakci se sulfonylhalogenidem a bázi. Sloučeniny jsou použitelné jako pesticidní činidla.



Způsob přípravy pesticidních fluoroolefinových sloučenin a meziprodukty tohoto způsobu přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy pesticidní fluoroolefinové sloučeniny.

Dosavadní stav techniky

Fluoroolefinové sloučeniny, které jsou použitelné jako pesticidní činidla, jsou popsány v patentových přihláškách WO 94/06741 a GB 2,288,803-A. Tyto patentové přihlášky rovněž popisují způsob přípravy fluoroolefinových sloučenin. Nicméně tyto způsoby nejsou zcela dostačující, protože vyžadují použití Grignardových činidel, sloučenin alkalických kovů a katalyzátorů na bázi přechodných kovů. Kromě toho tyto způsoby produkují fluoroolefinové sloučeniny v relativně nízkém výtěžku.

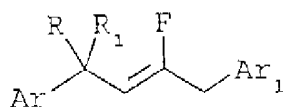
Cílem vynálezu je tedy poskytnout nový, efektivní a účinný způsob přípravy pesticidních fluoroolefinových sloučenin, který nevyžaduje použití Grignardových činidel, sloučenin alkalických kovů a katalyzátorů na bázi přechodných kovů.

Cílem vynálezu je rovněž poskytnout meziprodukty, které jsou použitelné při přípravě pesticidních fluoroolefinových sloučenin.

Další cíle a výhody vynálezu budou odborníkům v daném oboru zřejmější po prostudování následující popisné části a přiložených patentových nároků.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje způsob přípravy pesticidní fluoroolefinové sloučeniny mající obecný strukturní vzorec



(I)

ve kterém

R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cyklopropylovou skupinu, nebo R a R₁ společně s atomem uhlíku, na který jsou navázány, tvoří cyklopropylovou skupinu;

Ar znamená fenylovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

1-naftylovou skupinu nebo 2-naftylovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle

zvolenými z atomů halogenu, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

Ar₁ znamená fenoxifyfenylovou skupinu případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

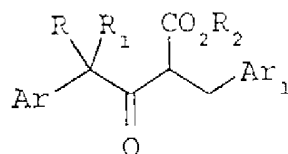
bifenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

benzylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

benzoylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku; a

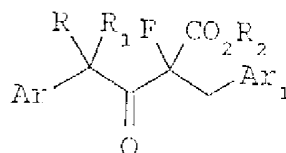
konfigurace skupin ArCRR_1 - a $-\text{CH}_2\text{Ar}_1$ okolo dvojné vazby je převážně trans, přičemž tento způsob zahrnuje:

a) fluoraci 4-aryl-3-oxo-2-(substituovaný benzyl)-butanoátu majícího obecný strukturní vzorec II



(II)

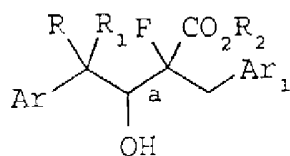
ve kterém R_2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Ar , Ar_1 , R a R_1 znamenají výše definované substituenty v přítomnosti první báze za vzniku 4-aryl-2-fluoro-3-oxo-2-(substituovaný benzyl)butanoátu obecného strukturního vzorce III



(III)

ve kterém Ar , Ar_1 , R , R_1 a R_2 znamenají výše definované substituenty;

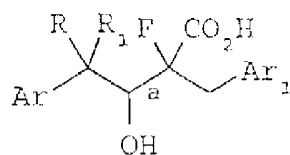
b) redukce sloučenin obecného vzorce III za vzniku 4-aryl-2-fluoro-3-hydroxy-2-(substituovaný benzyl)butanoátu obecného strukturního vzorce IV



(IV)

ve kterém Ar, Ar₁, R, R₁ a R₂ znamenají výše definované substituenty a konfigurace skupin ArCRR₁CH(OH)- a -CF(CO₂R₂)CH₂Ar₁ navázaných na vazbu označenou „a“ je převážně R,S nebo S,R nebo jejich směsí; a

c) zmýdelnění sloučenin obecného vzorce IV za vzniku kyseliny 4-aryl-2-fluoro-3-hydroxy-2-(substituovaný benzyl)butanové obecného strukturního vzorce V



(V)

ve kterém Ar, Ar₁, R a R₁ znamenají výše definované substituenty a konfigurace skupin ArCRR₁CH(OH)- a -CF(CO₂H)CH₂Ar₁ navázaných na vazbu označenou „a“ je převážně R,S nebo S,R nebo jejich směsí; a

d) uvedení sloučeniny obecného vzorce V do reakce se sulfonylhalogenidem a druhou bází.

Vynález dále poskytuje meziprodukty obecného vzorce III, IV a V.

Výhodné provedení vynálezu zahrnuje

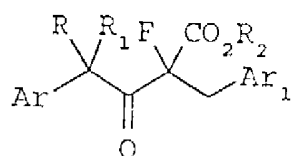
a) fluoraci 4-aryl-3-oxo-2-(substituovaný benzyl)butanoátu majícího obecný strukturní vzorec II s přibližně alespoň jedním molárním ekvivalentem fluoračního činidla v přítomnosti přibližně alespoň jednoho molárního ekvivalentu první báze, výhodně v teplotním rozmezí přibližně od -15°C do 100°C v přítomnosti prvního rozpouštědla za vzniku 4-aryl-2-fluoro-3-oxo-2-(substituovaný benzyl)butanoátu obecného strukturního vzorce III;

b) redukce sloučenin obecného vzorce III přibližně alespoň jedním molárním ekvivalentem redukčního činidla, výhodně v teplotním rozmezí přibližně od -50°C do 80°C v přítomnosti druhého rozpouštědla za vzniku 4-aryl-2-fluoro-3-hydroxy-2-(substituovaný benzyl)butanoátu obecného strukturního vzorce IV;

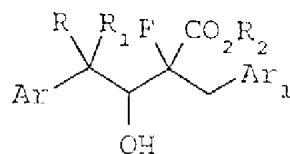
c) zmýdelnění sloučenin obecného vzorce IV reakcí s přibližně alespoň jedním molárním ekvivalentem první báze a následně s přibližně alespoň jedním molárním ekvivalentem kyseliny, výhodně v teplotním rozmezí přibližně od -15°C do 80°C a v přítomnosti třetího rozpouštědla za vzniku kyseliny 4-aryl-2-fluoro-3-hydroxy-2-(substituovaný benzyl)butanové obecného strukturního vzorce V; a

d) uvedení sloučeniny obecného vzorce V do reakce s přibližně alespoň jedním molárním ekvivalentem sulfonylhalogenidu a přibližně alespoň s jedním molárním ekvivalentem druhé báze, výhodně v teplotním rozmezí přibližně od 0°C do 130°C případně v přítomnosti čtvrtého rozpouštědla.

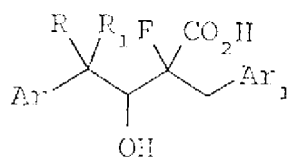
Vynález rovněž zahrnuje 4-aryl-2-fluoro-3-oxo-2-(substituovaný benzyl)butanoátovou sloučeninu, 4-aryl-2-fluoro-3-hydroxy-2-(substituovaný benzyl)butanoátové sloučeniny a kyselinu 4-aryl-2-fluoro-3-hydroxy-2-(substituovaný benzyl)butanoátovou, které se použijí při způsobu podle vynálezu. Tyto sloučeniny jsou reprezentovány obecnými strukturními vzorci III, IV, resp. V.



(III)



(IV)



(V)

ve kterých

R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cyklopropylovou skupinu, nebo R a R₁ společně s atomem

uhlíku, na který jsou navázány, tvoří cyklopropylovou skupinu;

Ar₁ znamená fenylovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

1-naftylovou skupinu nebo 2-naftylovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle zvolenými z atomů halogenu, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku;

Ar₂ znamená fenoxifyenylovou skupinu případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

bifenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

benzylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4

atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

benzoylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku; a

R₂ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a jejich optické isomery a diastereomery.

Příkladem výše uvedeného halogenu jsou fluor, chlor, brom a jod. Výrazy „halogenalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ a „halogenalkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ jsou definovány jako alkylová skupina s jedním až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, substituované jedním, resp. více halogenovými atomy.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být izolovány nařazením reakční směsi vodou a extrahováním produktu pomocí vhodného extrakčního rozpouštědla, přičemž při izolačním postupu lze použít běžná extrakční rozpouštědla, například ether, ethylacetát, toluen, methylenchlorid apod..

Jedinečný způsob podle vynálezu poskytuje výhodně pesticidní fluoroolefinové sloučeniny v relativně vysokých výtěžcích. Navíc způsob podle vynálezu nevyužívá neekonomická reakční činidla, která vyžadují známé způsoby.

Fluorační činidla, vhodná pro použití podle vynálezu, zahrnují neomezujičím způsobem fluor, diethylaminosíra

trifluorid, 1-fluoro-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]-oktanbis(tetrafluoroborát), N-fluoropyridiniumpyridinheptafluorodiborát, N-fluorobenzensulfonimid, N-fluoro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzothiazol-1,1-dioxid, N-fluoro-oxathiazinondioxid apod., a jejich směsi. Výhodným fluoračním činidlem je N-fluoro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzothiazol-1,1-dioxid.

Redukční činidla, vhodná pro použití v rámci vynálezu, produkují sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterých je konfigurace skupin $\text{ArCRR}_1\text{CH}(\text{OH})-$ a $-\text{CF}(\text{CO}_2\text{R}_2)\text{CH}_2\text{Ar}_1$ převážně R,S nebo S,R nebo jejich směsí. Redukční činidla, která lze použít v rámci vynálezu, zahrnují neomezujícím způsobem enzymatické redukční systémy, celé buněčné mikroorganismy, borohydridy, například borohydrid sodný, borohydrid kyanosodný, borohydrid zinečnatý apod., substituované hliníkové hydridy, například tri-terc.-butoxy-aluminiuhydrid lithný apod., komplexy alkoxidu hlinitého s 1 až 6 atomy uhlíku a alkoholu s 1 až 6 atomy uhlíku, například komplex isopropoxidu hlinitého a isopropanolu apod., a vodík v přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácných kovů. Výhodnými redukčními činidly jsou borohydridy.

Bázemi, vhodnými pro použití ve zmýdelňovacím kroku způsobu podle vynálezu, jsou například uhličitany alkalických kovů, například uhličitán sodný a uhličitán draselný, uhličitany kovů alkalických zemin, například uhličitán vápenatý, hydroxidy alkalických kovů, například hydroxid sodný a hydroxid draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, například hydroxid vápenatý, alkoxidy alkalických kovů s 1 až 6 atomy uhlíku, například ethoxid sodný a terc.-butoxid draselný, alkoxidy kovů alkalických zemin s 1 až 6 atomy uhlíku, uhličitán thaliný, alkoxidy thallné s 1 až 6 atomy uhlíku a hydroxid thallný a jejich

směsi, přičemž výhodnou bází jsou hydroxidy alkalických kovů. Kyseliny, vhodné pro použití v rámci vynálezu, zahrnují minerální kyseliny, například kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu sírovou apod., a silné organické kyseliny, například kyselinu trifluorooctovou apod., a jejich směsi, přičemž výhodné jsou minerální kyseliny.

Sulfonylohalogenidové sloučeniny, vhodné pro použití podle vynálezu, zahrnují neomezuujícím způsobem alkyl-sulfonylchloridy, například methansulfonylchlorid apod., a arylsulfonylchloridy, například *p*-toluen-sulfonylchlorid, benzensulfonylchlorid apod., a jejich směsi.

První báze, vhodné pro použití v rámci vynálezu, zahrnují neomezuujícím způsobem alkoxidy alkalických kovů s 1 až 6 atomy uhlíku, například ethoxid sodný a *terc.*-butoxid draselný, hydridy alkalických kovů, například hydrid sodný, hydroxidy alkalických kovů, například hydroxid sodný a hydroxid draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, například hydroxid vápenatý, alkyllithia, například *n*-butyllithium a *s*-butyllithium, aryllithia, například fenyllithium, alkoxidy kovů alkalických zemin s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxidy thallné s 1 až 6 atomy uhlíku a hydroxid thallný, a jejich směsi. Výhodně první báze zahrnují alkoxidy alkalických kovů s 1 až 6 atomy uhlíku a hydridy alkalických kovů. Druhé báze, vhodné pro použití v rámci vynálezu, zahrnují neomezuujícím způsobem terciální aminy, například trialkylaminy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, pyridin a substituované pyridiny, přičemž nejvýhodnější je pyridin.

První rozpouštědla, vhodná pro použití ve fluoračním kroku způsobu podle vynálezu zahrnují neomezuujícím způsobem

ethery, například tetrahydrofuran, dioxan apod., aromatické uhlovodíky, například toluen, benzen, xyleny, mesitylen apod., halogenované aromatické uhlovodíky, například chlorobenzen, fluorobenzen apod., a amidy karboxylových kyselin, například N,N-dimethylformamid apod., a jejich směsi. Výhodná první rozpouštědla zahrnují ethery, přičemž výhodnější je tetrahydrofuran.

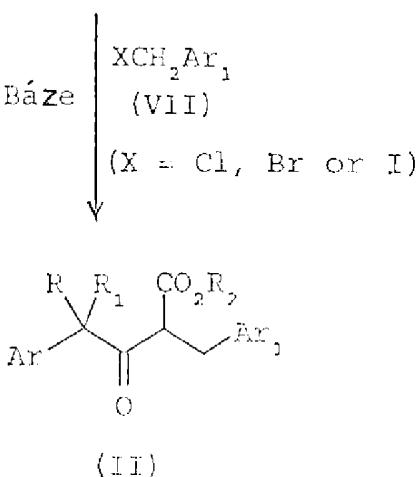
Druhá a třetí rozpouštědla (která mohou být stejná nebo rozdílná), vhodná pro použití v rámci vynálezu, zahrnují neomezujícím způsobem alkoholy s 1 až 4 atomy uhlíku, například methanol, ethanol apod. a ethery, například tetrahydrofuran, dioxan apod., a jejich směsi. Výhodná druhá a třetí rozpouštědla zahrnují alkoholy s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž výhodnější je methanol.

Čtvrtá rozpouštědla, vhodná pro použití v rámci vynálezu, zahrnují neomezujícím způsobem aromatické uhlovodíky, například toluen, benzen, xyleny, mesitylen apod., halogenované aromatické uhlovodíky, například chlorobenzen, fluorobenzen apod., ethery, například tetrahydrofuran, dioxan apod., amidy karboxylových kyselin, například N,N-dimethylformamid apod., halogenované alifatické uhlovodíky, například chloroform, tetrachlormethan apod. a acetonitril, a jejich směsi.

Vynález rovněž zahrnuje nové sloučeniny, reprezentované obecnými vzorci II, III, IV a V, ve kterých představují Ar, Ar₁, R, R₁ a R₂ výše definované substituenty za předpokladu, že ve sloučeninách obecného vzorce II R neznámá atom vodíku.

Výchozí 4-aryl-3-oxobutanoátové sloučeniny obecného vzorce II lze připravit způsobem, který naznačuje reakční

P. D.



R znamená atom vodíku a

R₁ znamená isopropylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu, nebo R a R₁ znamenají methyl nebo R a R₁ společně s atomem uhlíku, na který jsou navázány, tvoří cyklopropylovou skupinu;

A₁ znamená fenylovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4

atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku; a

Ar₁ znamená 3-fenoxyfenylovou skupinu případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

3-bifenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

3-benzylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

3-benzoylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku.

Způsob podle vynálezu je zvláště výhodný pro přípravu pesticidních fluoroolefinů obecného vzorce I, ve kterém

R znamená atom vodíku a

R₁ znamená isopropylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu, nebo R a R₁ znamenají methyl, nebo R a R₁ společně s atomem uhlíku, na který jsou navázány, tvoří cyklopropylovou skupinu;

Ar znamená 4-chlorofenylovou skupinu, 4-fluorofenylovou skupinu, 4-(trifluoromethoxy)fenylovou skupinu nebo 4-ethoxyfenylovou skupinu; a

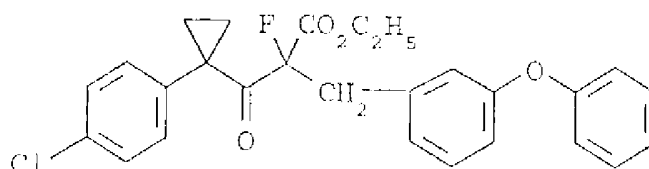
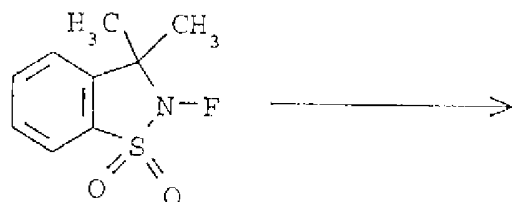
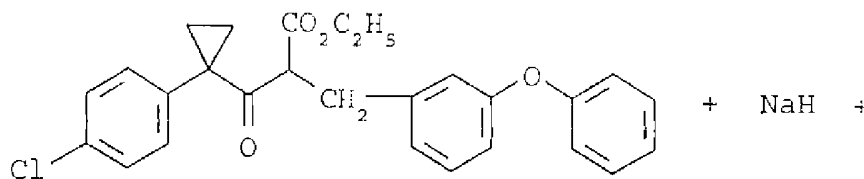
Ar₁ znamená 4-fluoro-3-fenoxyfenylovou skupinu nebo 3-fenoxyfenylovou skupinu.

Výhodnými výchozími sloučeninami obecného vzorce II podle vynálezu jsou ty sloučeniny, ve kterých R₂ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Následující příklady, jejichž cílem je snadnější pochopení vynálezu, mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně stanoven přiloženými patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezuPříklad 1

Příprava ethyl-1-(*p*-chlorofenyl)- α -fluoro- β -oxo- α -(*m*-fenoxybenzyl)cyklopropanpropionátu

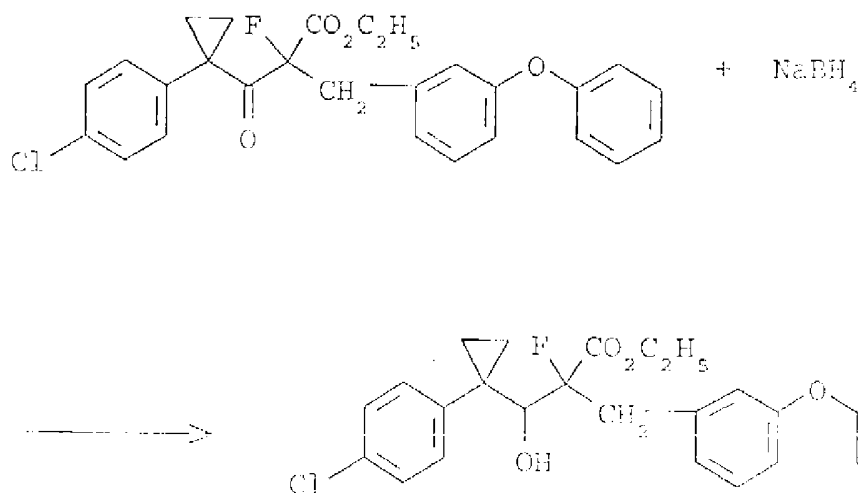


60% disperze hydridu sodného v oleji (0,17 g, 4,3 mmolu) se promyla hexanem, vysušila a dispergovala v tetrahydrofuranu. Výsledná směs se ochladila pomocí ledové vodní lázně, ošetřila roztokem ethyl-1-(*p*-chlorofenyl)- β -oxo- α -(*m*-fenoxybenzyl)cyklopropanpropionátu (1,72 g, 3,84 mmolu) v tetrahydrofuranu, míchala 4 hodiny při 0°C, ošetřila roztokem N-fluoro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzothiazol-1,1-dioxidu (1,10 g, 0,15 mmolu) v tetrahydrofuranu, míchala se 90 minut při 0°C, následně jednu hodinu při pokojové teplotě, ochladila v ledové vodní

lázni, prudce zchladila 10 ml solanky a naředila ethylacetátem a vodou. Organická fáze se separovala, postupně promyla vodou a solankou, vysušila nad bezvodým síranem sodným a zahustila ve vakuu za vzniku zbytku, který, jak se zjistilo chromatograficky za použití silikagelu a eluční soustavy tvořené hexany a ethylacetátovým roztokem (19:1), představoval titulní produkt ve formě bezbarvého oleje (1,25 g, 70 %), který se identifikoval pomocí NMR spektrální analýzy.

Příklad 2

Příprava ethyl-1-(p-chlorofenyl)- α -fluoro- β -hydroxy- α -(m-fenoxybenzyl)cyklopropanpropionátu, poměr [R,S a S,R] ku [R,R a S,S] 9:1

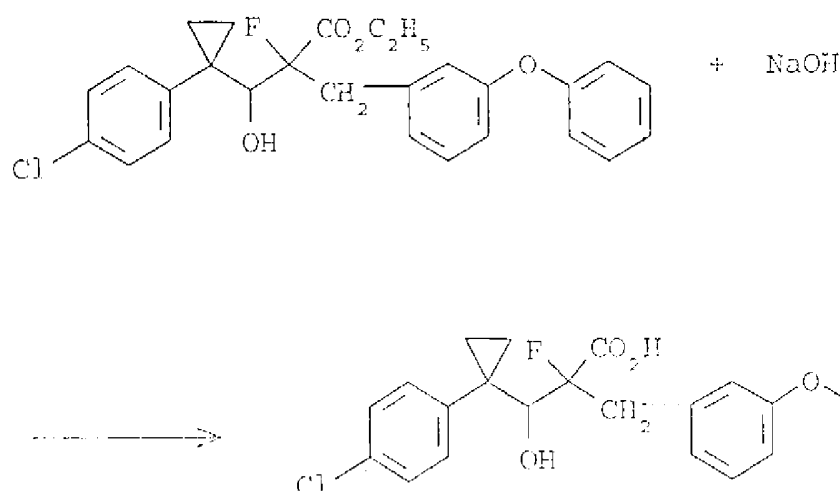


Do roztoku ethyl-1-(p-chlorofenyl)- α -fluoro- β -oxo- α -(m-fenoxybenzyl)cyklopropanpropionátu (214 mg, 0,49 mmolu) v methanolu se při 0°C přidal borohydrát sodný (20 mg, 0,53 mmolu). Reakční směs se míchala 20 minut při 0°C, ošetřila vodou (2 ml) a po zahustění ve vakuu poskytla

zbytek. Roztok zbytku v ethylacetátu se postupně promyl vodou a solankou, vysušil nad bezvodým síranem sodným a zahustil ve vakuu, čímž se získal titulní produkt ve formě bezbarvé gumy (224 mg, 100%), který, jak ukázala NMR spektrální analýza, měl poměr [R,S a S,R] ku [R,R a S,S] 9:1.

Příklad 3

Příprava kyseliny 1-(*p*-chlorofenyl)- α -fluoro- β -hydroxy- α -(*m*-fenoxybenzyl)cyklopropanpropionové, poměr [R,S a S,R] ku [R,R a S,S] 9:1

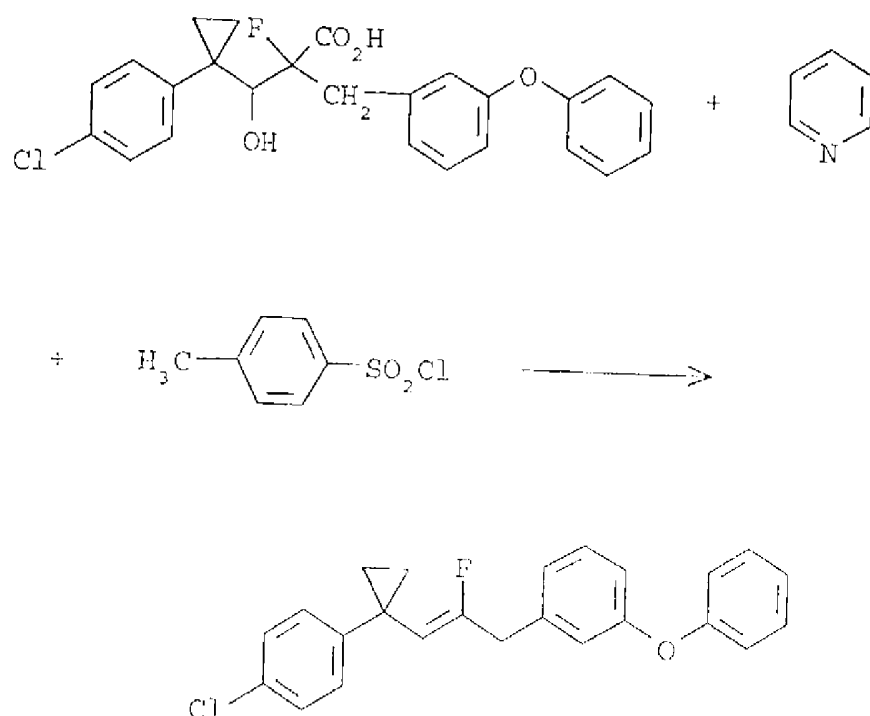


Do roztoku ethyl-1-(*p*-chlorofenyl)- α -fluoro- β -hydroxy- α -(*m*-fenoxybenzyl)cyklopropanpropionátu, majícího poměr [R,S a S,R] ku [R,R a S,S] 9:1 (224 mg, 0,48 mmolu) v methanolu se při 0°C přidal roztok hydroxidu sodného (3 ml 1M roztoku). Reakční směs se nechala přes noc při pokojové teplotě, okyselila na pH 1 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a zahustila ve vakuu, čímž poskytla zbytek. Roztok zbytku v ethylacetátu se postupně promyl vodou a solankou, vysušil nad bezvodým síranem sodným, zahustil ve vakuu, naředil diethyletherem a hexany, a po zahuštění ve

vakuum poskytl titulní produkt ve formě bílé pěny (210 mg, 100%), který se identifikoval pomocí NMR spektrální analýzy.

Příklad 4

Příprava 1-(*p*-chlorofenyl)-1-[2-fluoro-3-(*m*-fenoxybenzyl)propenyl]cyklopropanu, (9:1) poměr *Z* ku *E*

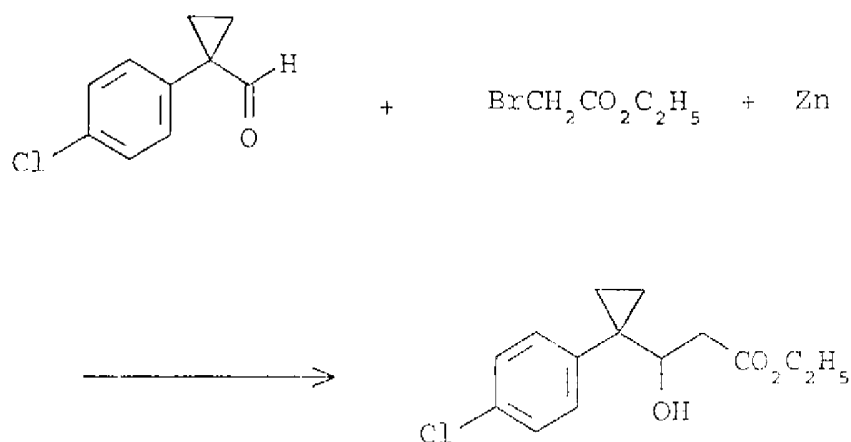


p-Toluensulfonylchlorid (19,07 mg, 0,10 mmolu) se přidal do roztoku kyseliny 1-(*p*-chlorofenyl)- α -fluoro- β -hydroxy- α -(*m*-fenoxybenzyl)cyklopropanpiopionové, mající poměr [R,S a S,R] ku [R,R a S,S] 9:1 (20 mg, 0,05 mmolu), v pyridinu (2 ml). Reakční směs se ohřívala na 60°C a nalila do vody. Vodná směs se extrahovala dichloryletherem. Organické extrakty se sloučily, postupně promyly 2N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, vysušily nad bezvodým síranem sodným a

po zahuštění poskytly titulní produkt ve formě bezbarvého oleje (18 mg, 100%), který, jak ukázala NMR spektrální analýza, měl poměr Z ku E 9:1.

Příklad 5

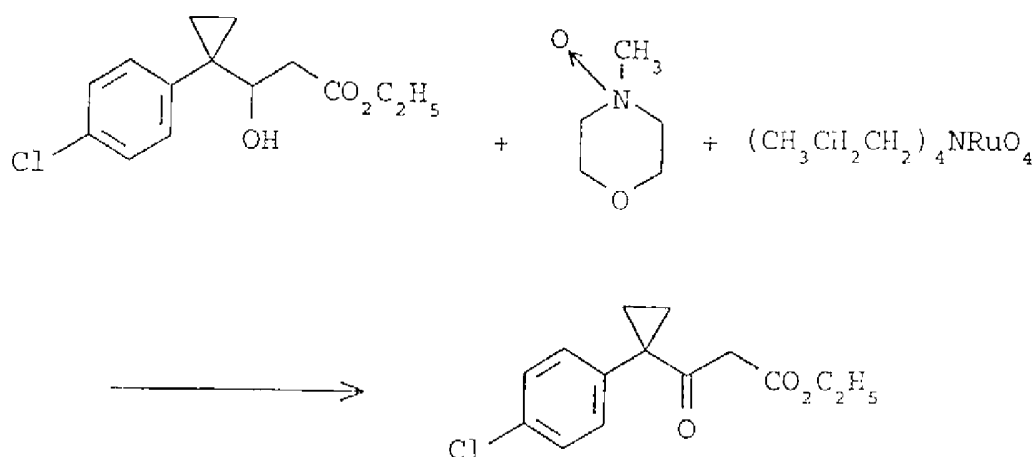
Příprava ethyl-1-(p-chlorofenyl)-β-hydroxycyklopropan-propionátu



Saňs práškového zinku (4,0 g, 61,2 mmolu), ethylbromoacetátu (6,5 ml, 58,3 mmolu) a 1-(p-chlorofenyl)-cyklopropankarboxaldehydu (10,0 g, 55,4 mmolu) v toluenu se míchala 45 minut při 70°C, ochladila ledovou vodní lázní, ošetřila 100 ml 10% kyseliny sírové, míchala jednu hodinu při pokojové teplotě a naředila ethylacetátem. Organická fáze se oddělila, postupně promyla 10% kyselinou sírovou, vodou, 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, vysušila nad bezvodýa síranem sodným a zahustila ve vakuu za vzniku oleje. Chromatografie získaného oleje za použití silikagelu a elučního gradientu hexanů a ethylacetátu (9:1 až 7:3) poskytla titulní produkt ve formě bezbarvého oleje (11,3 g, 76%), který se identifikoval pomocí NMR spektrální analýzy.

Příklad 6

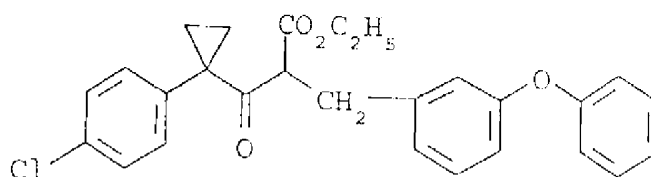
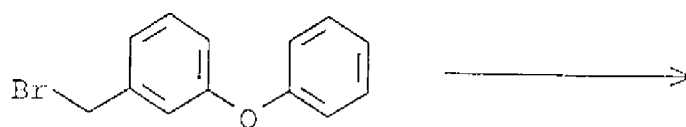
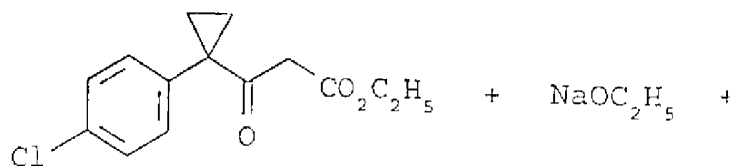
Příprava ethyl-1-(p-chlorofenyl)- β -oxocyklopropan-
propionátu



Roztok ethyl-1-(p-chlorofenyl)- β -hydroxycyklopropan-propionátu (7,9 g, 29,4 mmolu) a 4-methylmorfolin N-oxidu (14,0 g, 120 mmolu) v acetonitrilu, obsahujícím 30 0,4 nm molekulových sít, se míchal 20 minut při pokojové teplotě, ošetřil tetrapropylamoniumperruthenátem (0,8 g, 2,3 mmolu), a míchal další dvě hodiny při pokojové teplotě, udržované pomocí ledové vodní lázně. Reakční směs se potom naředila diethyletherem, přefiltrovala přes diatomitovou zeminu a po zahuštění ve vakuu poskytla zbytek. Roztok zbytku v diethyletheru se postupně promyl vodou, 5% kyselinou sírovou, vodou a solankou, vysušil nad bezvodým síranem sodným a po zahuštění ve vakuu poskytl tmavý olej. Chromatografie oleje, prováděná za použití silikagelu a elučního gradientu ethylacetátu a hexanů (1:19 až 3:17), poskytla titulní produkt ve formě bledě žlutého oleje (4,3 g, 55%), který se specifikoval pomocí NMR spektrální analýzy.

Příklad 7

Příprava ethyl-1-(*p*-chlorofenyl)- β -oxo- α -(*m*-fenoxybenzyl)-
cyklopropanpropionátu

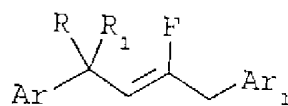


Směs sodíku (0,31 g, 13,5 mmolu) v ethanolu (90 ml) se míchala při pokojové teplotě až do úplného rozpuštění sodíku. Výsledný roztok se ohřál na 70°C, ošetřil po kapkách přidávaným roztokem ethyl 1-(*p*-chlorofenyl)- β -oxocyklopropanpropionátu (3,4 g, 12,8 mmolu) v ethanolu, míchal jednu hodinu při 70°C, ošetřil po kapkách přidávaným roztokem α -bromo-*m*-tolylifenylotheru (4,0 g, 15,2 mmolu) v ethanolu, míchal přes noc při refluxní teplotě a následující dva dny při pokojové teplotě, a po zahuštění ve vakuu poskytl zbytek. Roztok zbytku v ethylacetátu se postupně promyl vodou, 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, vysušil nad bezvodým síranem sodným a po zahuštění ve vakuu poskytl olej. Chromatografie získaného oleje, prováděná za použití silikagelu a elučního

roztoku hexanů a ethylacetátu (19:1), poskytla titulní produkt ve formě bezbarvého oleje (5,24 g, 92%), který se identifikoval pomocí NMR spektrální analýzy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy fluoroolefinové sloučeniny mající obecný strukturní vzorec I



(I)

ve kterém

- R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a
- R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cyklopropylovou skupinu, nebo R a R₁ společně s atomem uhlíku, na který jsou navázány, tvoří cyklopropylovou skupinu;
- Ar znamená fenylovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo
- 1-naftylovou skupinu nebo 2-naftylovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle zvolenými z atomů halogenu, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4

atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku;

Ar₁ znamená fenoxifyfenylovou skupinu případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

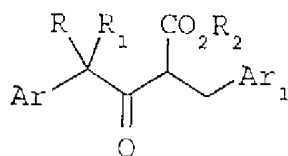
bifenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

benzylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

benzoylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku; a

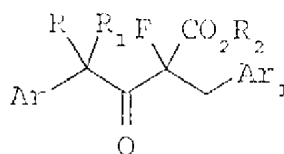
konfigurace skupin ArCRR₁- a -CH₂Ar₁ má okolo dvojné vazby převážně trans polohu, přičemž tento způsob zahrnuje:

a) fluoraci 4-aryl-3-oxo-2-(substituovaný benzyl)-butanoátu majícího obecný strukturní vzorec II



(II)

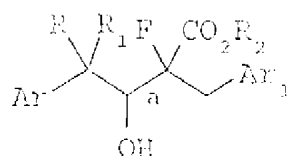
ve kterém R_2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Ar , Ar_1 , R a R_1 znamenají výše definované substituenty v přítomnosti první báze za vzniku 4-aryl-2-fluoro-3-oxo-2-(substituovaný benzyl)butanoátu obecného strukturního vzorce III



(III)

ve kterém Ar , Ar_1 , R , R_1 a R_2 znamenají výše definované substituenty;

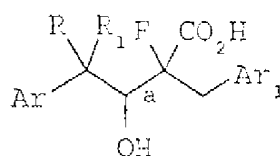
b) redukce sloučenin obecného vzorce III za vzniku 4-aryl-2-fluoro-3-hydroxy-2-(substituovaný benzyl)butanoátu obecného strukturního vzorce IV



(IV)

ve kterém Ar, Ar₁, R, R₁ a R₂ znamenají výše definované substituenty a konfigurace skupin ArCRR₁CH(OH)- a -CF(CO₂R₂)CH₂Ar₁ navázaných na vazbu označenou „a“ je převážně R, S nebo S, R nebo jejich směsí; a

c) zmýdelnění sloučenin obecného vzorce IV za vzniku kyseliny 4-aryl-2-fluoro-3-hydroxy-2-(substituovaný benzyl)butanové obecného strukturního vzorce V



(V)

ve kterém Ar, Ar₁, R a R₁ znamenají výše definované substituenty a konfigurace skupin ArCRR₁CH(OH)- a -CF(CO₂H)CH₂Ar₁ navázaných na vazbu označenou „a“ je převážně R, S nebo S, R nebo jejich směsí; a

d) uvedení sloučeniny obecného vzorce V do reakce se sulfonylhalogenidem a druhou bází.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a ě n ý t í m , že se první báze zvolí ze skupiny zahrnující hydroxid alkalického kovu, hydroxid kovu alkalické zeminy, alkoxid alkalických kovů s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxid kovu alkalické zeminy s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxid thallný s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxid thallný, hydrid alkalického kovu, alkyllithium a aryllithium, a druhou bází je terciální amin zvolený ze skupiny tvořené trialkylaminem s 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že uvedený fluorační krok zahrnuje uvedení sloučeniny obecného vzorce II do reakce s fluoračním činidlem zvoleným ze skupiny zahrnující fluor, diethylaminosíra trifluorid, 1-fluoro-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]-oktanbis-(tetrafluoroborát), N-fluoropyridiniumpyridinheptafluorodiborát, N-fluorobenzensulfonimid, N-fluoro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzothiazol-1,1-dioxid a N-fluorooxathiazinondioxid.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že uvedený redukční krok zahrnuje uvedení sloučeniny obecného vzorce III do reakce s redukčním činidlem zvoleným ze skupiny zahrnující borohydrid, substituovaný hliníkový hydrid, komplex alkoxidu hlinitého s 1 až 6 atomy uhlíku a alkoholu s 1 až 6 atomy uhlíku a vodík, v přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácných kovů.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že uvedený zmýdelňovací krok zahrnuje uvedení sloučeniny obecného vzorce IV do reakce s bází zvolenou ze skupiny zahrnující uhličitán alkalického kovu, uhličitán kovu alkalické zeminy, hydroxid alkalického kovu, hydroxid kovu alkalické zeminy, alkoxid alkalického kovu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxid kovu alkalické zeminy s 1 až 6 atomy uhlíku, uhličitán thallný, alkoxid thallný s 1 až 6 atomy uhlíku a hydroxid thallný.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m ,
že se sulfonylhalogenidová sloučenina zvolí ze skupiny
zahrnující alkylsulfonylchlorid a arylsulfonylchlorid.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m ,
že

R znamená atom vodíku a

R₁ znamená isopropylovou skupinu nebo cyklopropylovou
skupinu, nebo R a R₁ znamenají methylovou skupinu,
nebo R a R₁ společně s atomem uhlíku, na který jsou
navázány, tvoří cyklopropylovou skupinu;

Ar znamená fenylovou skupinu případně substituovanou až
třemi skupinami nezávisle zvolenými z
halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4
atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4
atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy
uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy
uhlíku;

Ar₁ znamená 3-fenoxyfenylovou skupinu případně
substituovanou až pěti skupinami nezávisle
zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin
s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s
1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy
uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy
uhlíku,

3-bifenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti
skupinami nezávisle zvolenými z halogenových
atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,
halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,
alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo
halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

3-benzylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

3-benzoylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku; a

R_2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č e n ý t í m , že Ar znamená 4-chlorofenylovou skupinu, 4-fluorofenylovou skupinu, 4-(trifluoromethoxy)fenylovou skupinu nebo 4-ethoxyfenylovou skupinu; a Ar₁ znamená 4-fluoro-3-fenoxyfenylovou skupinu nebo 3-fenoxyfenylovou skupinu.

9. Způsob podle nároku 7, v y z n a č e n ý t í m , že uvedenou druhou bází je terciální amín zvolený ze skupiny zahrnující trialkylamin s 1 až 4 atomy uhlíku, pyridin a substituovaný pyridin;

uvedený fluorační krok zahrnuje uvedení sloučeniny mající obecný strukturní vzorec 11 do reakce s přibližně alespoň jedním molárním ekvivalentem fluoračního činidla

zvoleného ze skupiny zahrnující fluor, diethylaminosíra trifluorid, 1-fluoro-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]-oktanbis(tetrafluoroborát), N-fluoropyridiniumpyridinheptafluorodiborát, N-fluorobenzensulfonimid, N-fluoro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzothiazol-1,1-dioxid a N-fluorooxathiazinondioxid, v přítomnosti přibližně alespoň jednoho molárního ekvivalentu první báze, která se zvolí ze skupiny zahrnující hydroxid alkalického kovu, hydroxid kovu alkalické zeminy, alkoxid alkalického kovu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxid kovu alkalické zeminy s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxid thallný, hydrid alkalického kovu, alkylolithium a aryllithium, v přítomnosti prvního rozpouštědla při teplotě, pohybující se přibližně v rozmezí od -15°C do 100°C ;

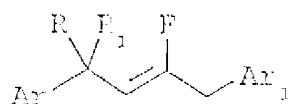
uvedený redukční krok zahrnuje uvedení sloučeniny obecného vzorce III do reakce s přibližně alespoň jedním molárním ekvivalentem redukčního činidla zvoleného ze skupiny zahrnující borohydrid, substituovaný hydrid hlinitý, komplex alkoxidu hlinitého s 1 až 6 atomy uhlíku a alkoholu s 1 až 6 atomy uhlíku a vodík, v přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu, při teplotě, pohybující se přibližně v rozmezí od -50°C do 80°C v přítomnosti druhého rozpouštědla;

uvedený zmýdeňovací krok zahrnuje uvedení sloučeniny obecného vzorce IV do reakce s přibližně alespoň jedním molárním ekvivalentem báze zvolené ze skupiny zahrnující uhličitán alkalického kovu, uhličitán kovu alkalické zeminy, hydroxid alkalického kovu, hydroxid kovu alkalické zeminy, alkoxid alkalických kovů s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxid kovu alkalické zeminy s 1 až 6 atomy uhlíku, uhličitán thallný, alkoxid thallný s 1 až 6 atomy uhlíku,

hydroxid thallný, a následně s přibližně alespoň jedním molárním ekvivalentem kyseliny při teplotě, pohybující se přibližně v rozmezí od -15°C do 80°C a v přítomnosti třetího rozpouštědla; a

uvedená reakce se sulfonylhalogenidovou sloučeninou zahrnuje uvedení přibližně alespoň jednoho molárního ekvivalentu sulfonylhalogenidové sloučeniny zvolené ze skupiny zahrnující alkylsulfonylchlorid a arylsulfonylchlorid do reakce s přibližně alespoň jedním molárním ekvivalentem druhé báze při teplotě pohybující se přibližně v rozmezí od 0°C do 130°C v přítomnosti čtvrtého rozpouštědla.

10. Způsob přípravy fluoroolefinové sloučeniny mající obecný strukturní vzorec I



(I)

ve kterém

R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cyklopropylovou skupinu, nebo R a R₁ společně s atomem uhlíku, na který jsou navázány, tvoří cyklopropylovou skupinu;

Ar znamená fenylovou skupinu případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4

atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

1-naftylovou skupinu nebo 2-naftylovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle zvolenými z atomů halogenu, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku;

Ar₁ znamená fenoxifynylovou skupinu případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

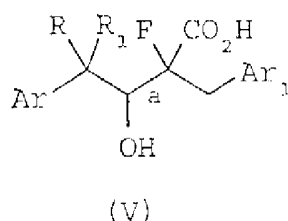
bifenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

benzylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

benzoylfenyllovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxykupin s 1 až 4 atomy uhlíku; a

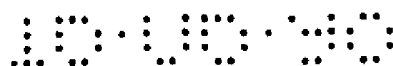
konfigurace skupin ArCRR_1- a $-\text{CH}_2\text{Ar}_1$ okolo dvojné vazby je převážně trans, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje:

uvedení 4-aryl-2-fluoro-3-hydroxy-2-(substituovaný benzyl)-butanové kyselinové sloučeniny, mající obecný strukturní vzorec V

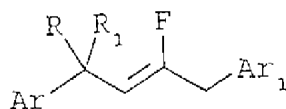


ve kterém mají Ar , Ar_1 , R a R_1 výše definované významy a konfigurace skupin $\text{ArCRR}_1\text{CH}(\text{OH})-$ a $-\text{CF}(\text{CO}_2\text{R}_2)-\text{CH}_2\text{Ar}_1$ navázaných na vazbu označenou „a“ je převážně R,S nebo S,R nebo jejich směsí, do reakce se sulfonylhalogenidovou sloučeninou a báží.

11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č e n ý t í m , že se sulfonylhalogenidová sloučenina zvolí ze skupiny zahrnující alkylsulfonylchlorid a arylsulfonylchlorid, a báží je terciální amin.



12. Způsob přípravy fluoroolefinové sloučeniny mající obecný strukturní vzorec I



(I)

ve kterém

R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cyklopropylovou skupinu, nebo R a R₁ společně s atomem uhlíku, na který jsou navázány, tvoří cyklopropylovou skupinu;

Ar znamená fenylovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

1-naftylovou skupinu nebo 2-naftylovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle zvolenými z atomů halogenu, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

Ar_1 znamená fenoxifyfenylovou skupinu případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

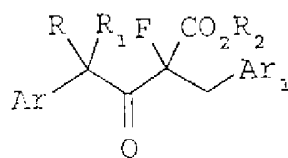
bifyfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

benzylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

benzoylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku; a

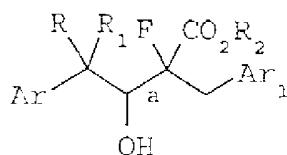
konfigurace skupin $ArCRR_1$ a $-CH_2Ar_1$ okolo dvojné vazby je převážně trans, v y z n a ě e n ý t í m , že zahrnuje:

a) redukcí 4-aryl-2-fluoro 3-oxo-2-(substituovaný benzyl)butanoátu mající obecný strukturní vzorec III



(III)

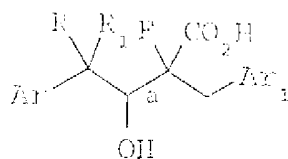
ve kterém R_2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Ar , Ar_1 , R a R_1 mají výše definované významy, za vzniku 4-aryl-2-fluoro-3-hydroxy-2-(substituovaný benzyl)-butanoátu obecného strukturního vzorce IV



(IV)

ve kterém Ar , Ar_1 , R , R_1 a R_2 znamenají výše definované substituenty a konfigurace skupin $ArCRR_1CH(OH)-$ a $-CF(CO_2R_2)CH_2Ar_1$ navázaných na vazbu označenou „a“ je převážně R,S nebo S,R nebo jejich směsí;

b) zúdydelnání sloučenin obecného vzorce IV za vzniku kyseliny 4-aryl-2-fluoro-3-hydroxy-2-(substituovaný benzyl)butanové obecného strukturního vzorce V



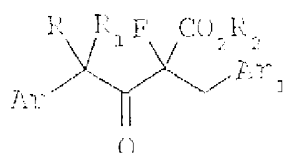
(V)

ve kterém Ar, Ar₁, R a R₁ znamenají výše definované substituenty a konfigurace skupin ArCRR₁CH(OH)- a -CF(CO₂H)CH₂Ar₁ navázaných na vazbu označenou „a“ je převážně R,S nebo S,R nebo jejich směsí; a

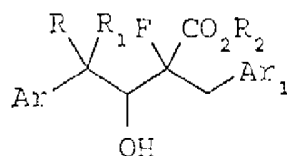
c) uvedení sloučeniny obecného vzorce V do reakce se sulfonylhalogenidem a báží.

13. Způsob podle nároku 12, v y z n a č e n ý t í m , že uvedený redukční krok zahrnuje redukci sloučeniny obecného vzorce III redukčním činidlem zvoleným ze skupiny zahrnující borohydrid, substituovaný hliníkový hydrid, komplex alkoxidu hlinitého s 1 až 6 atomy uhlíku a alkoholu s 1 až 6 atomy uhlíku a vodík, v přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácných kovů; uvedený zmýdelňovací krok zahrnuje uvedení sloučeniny obecného vzorce IV do reakce s báží zvolenou ze skupiny zahrnující uhličitán alkalického kovu, uhličitán kovu alkalické zeminy, hydroxid alkalického kovu, hydroxid kovu alkalické zeminy, alkoxid alkalického kovu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxid kovu alkalické zeminy s 1 až 6 atomy uhlíku, uhličitán thallný, alkoxid thallný s 1 až 6 atomy uhlíku a hydroxid thallný; sulfonylhalogenidová sloučenina se zvolí ze skupiny zahrnující alkylsulfonylchlorid a arylsulfonylchlorid; a báží je terciální amín.

14. Sloučenina obecného strukturního vzorce

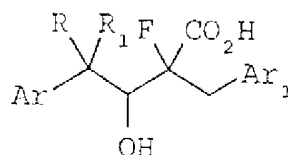


(III)



(IV)

nebo



(V)

ve kterých

R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cyklopropylovou skupinu, nebo R a R₁ společně s atomem uhlíku, na který jsou navázány, tvoří cyklopropylovou skupinu;

Ar znamená fenylovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

1-naftylovou skupinu nebo 2-naftylovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle zvolenými z atomů halogenu, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4

atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku;

Ar₁ znamená fenoxifyfenylovou skupinu případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

bifenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

benzylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

benzoylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku; a

R₂ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a jejich optické isomery a diastereomery.

15. Sloučenina podle nároku 14, v y z n a ě n á
t í m , že

R znamená atom vodíku a

R_i znamená isopropylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu, nebo R a R_i znamenají methyl nebo R a R_i společně s atomem uhlíku, na který jsou navázány, tvoří cyklopropylovou skupinu;

Ar znamená fenylovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku; a

Ar₁ znamená 3-fenoxyfenylovou skupinu případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

3-bifenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

3-benzylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy

R₂ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Ar₁ znamená 4-fluoro-3-fenoxyfenylovou skupinu nebo 3-fenoxyfenylovou skupinu.

$$\begin{array}{c} R \quad R_1 \quad CO_2 R_2 \\ | \quad | \quad | \\ Ar-C-C-C-Ar' \\ || \\ O \end{array}$$

R₁ alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a
R₂ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

cyklopropylovou skupinu, nebo R a R_1 společně s atomem uhlíku, na který jsou navázány, tvoří cyklopropylovou skupinu;

Ar znamená fenylovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

1-naftylovou skupinu nebo 2-naftylovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle zvolenými z atomů halogenu, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

Ar_1 znamená fenoxifyfenylovou skupinu případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

bifenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

benzylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z

halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

benzoylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku; a

R_2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a jejich optické isomery.

18. Sloučenina podle nároku 17, v y z n a ě n á t í m , že

R a R_1 znamenají methylovou skupinu nebo R a R_1 společně s atomem uhlíku, na který jsou navázány, tvoří cyklopropylovou skupinu;

Ar znamená fenyllovou skupinu případně substituovanou až třemi skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku;

Ar_1 znamená 3-fenoxyfenylovou skupinu případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupin s 1

až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

3-bifenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku,

3-benzylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

3-benzoylfenylovou skupinu, případně substituovanou až pěti skupinami nezávisle zvolenými z halogenových atomů, alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupin s 1 až 4 atomy uhlíku; a

R₂ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

19. Sloučenina podle nároku 18, v y z n a ě n á tím, že

Ar znamená 4-chlorofenylovou skupinu, 4-fluorofenylovou skupinu, 4-(trifluoromethoxy)fenylovou skupinu nebo 4-ethoxyfenylovou skupinu; a

Ar₁ znamená 4-fluoro-3-fenoxyfenylovou skupinu nebo 3-fenoxyfenylovou skupinu.

Zastupuje: