

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

212 617 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 93 01182
(22) A bejelentés napja: 1991. 10. 23.
(30) Elsőbbségi adatok:
603 575 1990. 10. 25. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 91/07608
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/07824

(51) Int. Cl.⁶

C 07 C 315/04
C 07 C 317/40
C 07 D 263/14
C 07 D 263/10

(40) A közzététel napja: 1994. 06. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1996. 09. 30.

(72) Feltalálók:

Clark, Jon Edward, Highland Park, New Jersey (US)
Schumacher, Doris Pickel, Bedminster,
New Jersey (US)
Wu, Guang-Zhong, Somerville, New Jersey (US)

(73) Szabadalmaz:

Schering Corp., Kenilworth, New Jersey (US)

(74) Képvisező:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

Eljárás florfenikol és analógjai előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás florfenikol – [R-(R*,S*)]-N-[1-(fluor-metil)-2-hidroxi-2-(4-metánszulfonil-fenil)-etil]-2,2-diklór-acetamid – és analógjai előállítására.

A találmány szerint (IV) általános képletű vegyületet – ahol Z hidrogén- vagy halogénatom, nitrocsoport vagy

H₃CSO_x- általános képletű csoport, amelyben

x = 0, 1 vagy 2 –

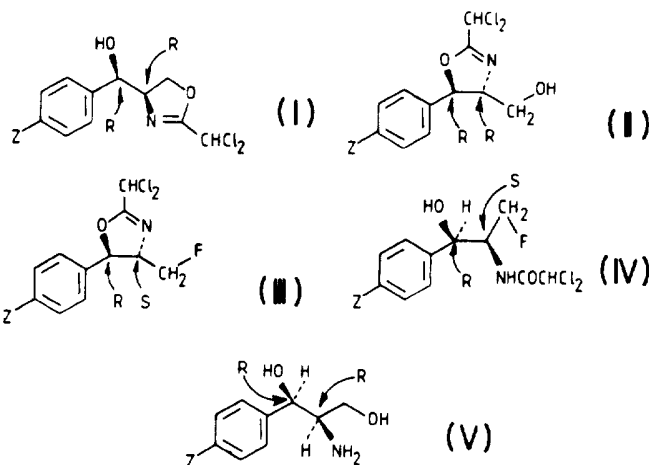
úgy állítják elő, hogy

i) egy (I) általános képletű vegyületet adott eset-

ben egy (II) általános képletű vegyülettel keverve protikus oldószerben ammónia és/vagy ammónium-só jelenlétében addig kevertetnek, amíg az egyensúlyi reakcióban a (II):(I) mólarány legalább 80:20 értéket ér el, majd

ii) az elkülönített (II) általános képletű vegyületet egy fluorozó reagenssel (III) általános képletű vegyületté alakítják, és

iii) a (III) általános képletű vegyületet (IV) általános képletű vegyületté hidrolizálják.



A leírás terjedelme: 8 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

HU 212 617 B

A találmány tárgya új eljárás flofrenikol és analógjai előállítására.

A florfenikol, kémiai nevén [R-(R*,S*)]-N-{{[1-(fluor-metil)-2-hidroxi-2-[4-(metil-szulfonil-fenil)-etil]-2,2-diklór-acetamid, széles spektrumú antibiotikum, amely mind a Gram-pozitív, mind a Gram-negatív baktériumok, továbbá a rickettsiák okozta fertőzések kezelésére használható. A florfenikol különböző oxazolingyűrű intermedierjeinek előállításával foglalkoznak a 4 876 352, 4 743 788 és 4 743 700 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban, valamint az 1989. szeptember 12-én benyújtott OCT/US89/03827 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben. Bár az idézett irodalmi forrásokból a florfenikol, valamint rokonvegyületei és a szintézis köztitermékeinek tekinthető oxazolingyűrűs szerkezetű vegyületek előállítására jól használható eljárásokat ismerhetünk meg, továbbra is kívánatos lenne, hogy még termelékenyebb, még gazdaságosabb, kevesebb és/vagy olcsóbb alapanyagból kiinduló, kevésbé munkaigényes, kisebb előmunka ráfordítással és egyszerűbb be rendezésekben kivitelezhető eljárást találjunk.

A találmány tárgya tehát mindenelőtt eljárás a (IV) általános képletű vegyületek – a képletben Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, illetve nitrocsoport vagy $\text{CH}_3\text{-S(O)}_x$ – általános képletű csoport, ahol x értéke 0, 1 vagy 2 – előállítására, ami abból áll, hogy

a) egy (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében Z jelentése a fenti, egy olyan reagenssel hozunk érintkezésbe, amely alkalmas arra, hogy egyensúlyra vezető reakció folytán kiváltsa a megfelelő (II) általános képletű oxazolingyűrűs vegyület – a képletben Z ugyancsak az előzőekben meghatározott jelentésű – keletkezését, illetve hogy az egyensúlyt a (II) általános képletű oxazolinszármazék irányába tolja el, előnyösen annak a reakcióelegyből történő kiválása révén;

b) a kapott (II) általános képletű vegyületet valamilyen fluorozószerrel reagáltatjuk, aminek eredményeképpen egy (III) általános képletű vegyület keletkezik, ahol a képletben Z jelentése az előzőekben megadottakkal azonos; és

c) a keletkezett (III) általános képletű vegyületet a megfelelő (IV) általános képletű vegyülettel hidrolizáljuk.

Az általános képletekben a nyílak azokat a szénatomokat mutatják, amelyek aszimmetriacentrumként vannak jelen a molekulában, és térszerkezetük határozza meg, hogy az adott vegyület R- vagy S-konfigurációjú.

A találmány tárgyához tartozik a (III) általános képletű, oxazolingyűrűs szerkezetű fluorszármazékok – a képletben Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, illetve nitrocsoport vagy $\text{CH}_3\text{-S(O)}_x$ – általános képletű csoport, ahol x értéke 0, 1 vagy 2 – előállítására szolgáló eljárás, amelynek lényeges eleme, hogy

a) egy (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében Z jelentése a fenti, egy olyan reagenssel hozunk érintkezésbe, amely alkalmas arra, hogy egyensúlyra vezető folyamatot gerjesztve kiváltsa a megfelelő (II) általános képletű oxazolingyűrűs vegyület keletkezését, illetve hogy az egyensúlyt a (II) általános képletű oxazolin-

származék irányába tolja el, előnyösen annak a reakcióelegyből történő kiválása révén; és

b) a kapott (II) általános képletű vegyületet valamilyen fluorozószerrel reagáltatva egy (III) általános képletű, oxazolingyűrűs szerkezetű fluorvegyülettel alakítjuk.

A találmány tárgyához tartozik még továbbá eljárás a (II) általános képletű oxazolinszármazékok – a képletben Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, illetve nitrocsoport vagy $\text{CH}_3\text{-S(O)}_x$ – általános képletű csoport, ahol x értéke 0, 1 vagy 2 – előállítására szolgáló eljárás, ami a lényegét tekintve abban áll, hogy egy (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében Z jelentése a fenti, egy olyan reagenssel hozunk érintkezésbe, amely alkalmas arra, hogy egyensúlyra vezető reakció folytán kiváltsa a megfelelő (II) általános képletű oxazolingyűrűs vegyület keletkezését, illetve az egyensúlyt a (II) általános képletű oxazolinszármazék irányába tolja el, előnyösen annak a reakcióelegyből történő kiválása révén, vagyis a találmány ezen eleme azonos a (IV) általános képletű vegyületek előállításával kapcsolatban tárgyalt eljárás a) pont alatti lépésével. Az egyensúlyra vezető folyamatot kiváltó reagens előnyösen valamilyen protikus oldószer és ammónia vagy valamilyen ammóniumsó; például jól használható protikus oldószerként az izopropil-alkohol, az ammóniumsók közül pedig kiváltképpen az ammónium-acetátot találtuk előnyösnek.

A találmány szerinti eljárás egyik speciális kiviteli módja során az (I) általános képletű oxazolinvegyületet úgy állítjuk elő, hogy egy (V) általános képletű vegyületet, amelynek képletében Z az előzőekben meghatározott jelentésű, valamilyen alkoholban, adott esetben valamilyen sav katalitikus mennyiségének jelenlétében diklór-acetonitrillel reagáltatunk, amikor is a keletkező termék a megfelelő (I) és (II) általános képletű oxazolinszármazék keveréke.

A florfenikol és analógjai, valamint oxazolingyűrűs szerkezetű intermedierjeik előállítására eddig ismert eljárásokkal szemben a találmány szerinti eljárás számos előnnyel bír: így például termelékenyebbnek és gazdaságosabbnak bizonyult, mivel kisebb mennyiségű és olcsóbb nyersanyagokból indul ki, azonfelül az eljárás egyes kiviteli módjai kevésbé munkaigényesek, miáltal időt lehet megtakarítani, továbbá kevesebb speciális, az ilyen típusú vegyületek gyártása során egyébként használatos készülékre vagy felszerelésre van szükség.

A leírásban, beleértve az igénypontokat is, az egyes szakkifejezéseket és meghatározásokat, hacsak az adott helyen másképpen nem jelezzük, az itt következő értelmezésnek megfelelően használjuk:

Az egyensúlyra vezető folyamatot kiváltó reagens kifejezés olyan anyagot vagy anyagkeveréket jelent, amelynek hatására az (I) és (II) általános képletű oxazolinvegyületekből, azok egymásba történő átalakulása folytán, az egyensúlyi összetételnek megfelelő keverék keletkezik, és az egyensúly a (II) általános képletű oxazolinszármazék irányába tolódik el, előnyösen annak a reakcióelegyből történő kiválása révén. Más szavakkal ez annyit tesz, hogy a reakcióelegyben, amely

egy (I) általános képletű oxazolinvegyületet tartalmaz, amely egy (I) általános képletű és a megfelelő (II) általános képletű oxazolinvegyületek keverékét tartalmazza, az egyensúlyra vezető folyamatot kiváltó reagens hatására megindul a két vegyület egymásba való átalakulása, ennek folytán a két vegyület az egyensúlyi helyzetnek megfelelő arányban lesz jelen az elegyben, és ez az egyensúlyi helyzet általában a (II) általános képletű oxazolinszármazék keletkezésének kedvez, ily módon a kívánt irányba eltolva vagy teljessé téve a reakciót, aminek eredményeképpen a keverékben a (II) általános képletű oxazolinvegyületnek az (I) általános képletű oxazolinvegyülethez viszonyított mólaránya mintegy 80:20, előnyösen azonban, ha ez az arány 95:5, de kiváltképpen előnyös, ha 99:1.

Egyensúly, egyensúlyi összetétel vagy egyensúlyi helyzet alatt azt az állapotot értjük – és ez az értelmezés megfelel a G. G. Hawley által adott, a *The Condensed Chemical Dictionary* 10. kiadásának (Van Nostrand Reinhold Co., New York, New York, 1981) 1134. oldalán található definíciónak –, amikor az (I) általános képletű oxazolinvegyület átalakulása a (II) általános képletű oxazolinvegyületté ugyanolyan sebességgel megy végbe, mint az ellentétes vagy fordított reakció, és ennek következtében a reaktánsok koncentrációja az elegyben állandó.

A protikus oldószer kifejezést, összhangban a szakirodalomban található meghatározással [James B. Hendrickson, Donald J. Cram and George S. Hammond: *Organic Chemistry*, McGraw Hill Book Company, New York, New York, (1970); 1279 old.], protonként könnyen lehasadó hidrogénatomot tartalmazó oldószerekre vonatkozóan használjuk. Előnyös, bár nem szükségszerű, ha az alkalmazott oldószer olyan, hogy a keletkezett (II) általános képletű oxazolinvegyület kiválk az elegyből. Példaként említhetjük ilyen oldószerekre többek között a vizet, az 1–10 szénatomos alifás karbonsavakat, így a hangyasavat, az ecetsavat és hasonlókat, az 1–10 szénatomos alkoholokat, így a metanolt és etanolt, valamint mindezek elegyeit, anélkül azonban, hogy ezzel korlátozni szándékoznánk az alkalmazható oldószerek körét.

Egy másik eljárásváltozat szerint a kiválasztott protikus oldószert elegyíthetjük bármely más, a célnak megfelelő, úgynevezett segédoldószerral, ezáltal teremtve olyan körülményeket, hogy a (II) általános képletű oxazolinvegyület kicsapódjék az oldatból. Ilyen segédoldószerként szóba jöhet például egy másik protikus oldószer, illetve bármely más oldószer, amely az alkalmazott protikus oldószerral elegyedik. Említhetjük például a 4–10 szénatomos alkánokat, az aromás vegyületek közül a benzolt, a toluolt, a xilolokat és a halogénezett benzolvegyületeket, például a klór-benzolt, az éter típusú oldószereket, így a dietil-étert, a (terc-butil)-metil-észtert és a diizopropil-étert, valamint az itt felsorolt oldószerek és segéd oldószerek különböző elegyeit.

Ammónia alatt az NH_3 képletű, színtelen gázt értjük, amelyet azonban alkalmazhatunk valamilyen alkalmas oldószerral készült oldat formájában is, vagy

lehet a felhasznált ammónia valamilyen előző reakció mellékterméke.

Az ammóniumsó meghatározást azokra a vegyületekre használjuk, amelyek az NH_4^+X^- általános képletű – a képletben X^- jelentése valamilyen anion, például klorid-, bromid-, jodid-, szulfát-, hidrogén-szulfát-, foszfát-, hidrogén-foszfát-, dihidrogén-foszfát-, acetát-, propionát-, butirát-, izobutirát, oxalát-, benzoát-, benzolszulfonát- vagy alkilszulfonátion, ahol az alkilcsoport 1–4 szénatomos – írhatóak le. Bizonyos eljárásváltozások esetében ammónia és valamilyen ammóniumsó keverékét is használhatjuk reagensként, de lehetséges az is, hogy ammónia vagy ammóniumsó a reakcióelegyben „in situ” keletkezzék, mint például abban az esetben, ha a 2 759 001 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közölteknek megfelelően – az erre vonatkozó kísérleti leírást később, a kiindulási vegyületek előállítására hivatkozási példaként ismertetjük –, az oxazolingyűrűs vegyületet egy nitril és egy aminoalkohol reagáltatásával állítjuk elő.

Az Ishikawa-reagens N,N-dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluor-propil)-amin 20–60 tömegszázalékos, metiléndikloriddal készült oldata.

Az alábbiakban a találmány szerinti eljárást részletesen ismertetjük:

Az első lépésben – ezt nevezzük a) lépésnek – egy (II) általános képletű oxazolinvegyületet állítunk elő oly módon, hogy egy (I) általános képletű oxazolinvegyületet, illetve egy keveréket, amely a megfelelő (I) és (II) általános képletű oxazolinvegyületeket tartalmazza, érintkezésbe hozunk egy, az egyensúlyra vezető folyamatot kiváltó reagenssel. A egyensúlyra vezető folyamatot kiváltó reagenst vehetjük feleslegben, illetve csökkenthetjük a mennyiségét egészen addig, hogy az (I) általános képletű oxazolinvegyület minden egyes móljára számítva 0,1 mól legyen jelen a reakcióelegyben, előnyös azonban az egyensúlyra vezető reakciót kiváltó reagenst az (I) általános képletű oxazolinvegyület 1 móljára számítva 1 és 2 mól közötti, még előnyösebb ekvimoláris mennyiségben alkalmazni. Az a) lépés kivitelezése során eljárhatunk úgy is, hogy az (I) általános képletű oxazolinszármazékhoz különböző mennyiségű (II) általános képletű oxazolinvegyületet adunk, mielőtt az egyensúlyra vezető reakciót beindítanánk a folyamatot kiváltó reagens hozzáadásával. A reagáltatás különböző hőmérsékleten, például szobahőmérséklettől az alkalmazott oldószer forráspontjáig terjedő tartományban történhet, mindazonáltal akkor járunk el célszerűen, ha 50 és 60 °C között, a környezeti-vel azonos nyomáson hajthatjuk végre a reakciót. A reaktánsokat tartalmazó elegyet rendszerint keverjük, ennek időtartama 1 órától akár 24 óráig vagy azon túl is terjedhet, mindaddig amíg a kívánt mértékű átalakulás megtörténik. A keletkezett és – az általunk kívánatosnak tartott módon – kivált (II) általános képletű oxazolinvegyület elkülönítése történhet szűréssel vagy centrifugálással, és a terméket vákuumban száríthatjuk. Az elkülönítés műveletében szerepe lehet a reakcióelegyből valamely oldószer eltávolításának is.

A b) lépésben egy (III) általános képletű, fluorozott

oxazolinvegyületet állítunk elő, a megfelelő (II) általános képletű oxazolinszármazékot valamilyen alkalmas fluorozószerezrel reagáltatva. A reagáltatás körülményei ismertek, erre vonatkozó kísérleti adatokat találunk például a 4 876 352 számú, az előzőekben hivatkozásként már említett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. A fluorozószerez lehet például valamilyen α, α -difluor-alkilamin, amelyet a találmány szerinti eljárás foganatosítása során nyomás alatt reagáltatunk egy (II) általános képletű oxazolinvegyülettel, és így a megfelelő (III) általános képletű fluorozott származékot kapjuk. Természetesen alkalmazhatunk más fluorozó-szereket is, ilyenek többek között az 1-(diethyl-amino)-1,1,2-trifluor-2-klór-etán, a foszfor-fluoridok, a hidrogén-fluorid, valamint valamilyen szervetlen fluorid egy poliglikolban. Mindezekről többet is megtudhatunk a 4 743 788 és 4 743 700 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokból, továbbá a 130 633 számú európai szabadalmi bejelentésből, amelyek kísérleti adatait a találmány szerinti eljárás kivitelezése során is hasznosíthatjuk.

Az utolsó, a c) lépés során kapjuk a kívánt (IV) általános képletű vegyületet, a megfelelő általános képletű fluorszármazék savas hidrolízisével. Ha a (IV) általános képletben Z jelentése metil-szulfonil-csoport, akkor a képlet az ismert florfenikol képletével azonos. A hidrolízishez alkalmazható savak közül a korlátozás szándéka nélkül említhetjük például a sósavat, a kénsvavat, a foszforsavat, az ecetsavat, a propionsavat és így tovább. A savat rendszerint olyan mennyiségben adjuk az elegyhez, hogy annak pH-ja 1 és 7 között legyen, célszerűen 4-es értékre állítjuk be a pH-t. A hidrolízist széles hőmérséklet-tartományban végezhetjük, ami szobahőmérséklettől az alkalmazott reakcióközeg forráspontjáig terjedhet. A termék, azaz a (IV) általános képletű vegyület kinyerése a reakcióelegyből a szokásos műveletekkel történhet, ilyenek például a szűrés, a desztilláció, vagy valamely a kristályosításhoz használt oldószer eltávolítása.

Az itt következő részben a találmány szerinti eljárást példákban mutatjuk be, amelyek a gyakorlati megvalósításhoz szolgálhatnak támpontul, semmiképpen nem lehetnek azonban korlátozó érvényűek a találmány oltalmi körére vonatkozóan.

1. példa

a) lépés: Az egyensúly eltolása a D-(-)-treo-2-(diklór-metil)-4,5-dihidro-4-(hidroximetil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-oxazol irányába

1,00 g D-treo-2-(diklór-metil)-4,5-dihidro-4-(hidroximetil)-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-metil}-oxazol 2 ml, ammóniával telített izopropil-alkoholban szuszpendálunk, majd a szuszpenziót 2 óra hosszáig 80 °C-on keverjük. Ezután erős keverés közben, mintegy 2 perc alatt 10 ml heptánt adunk az elegyhez, folytatjuk a kevertetést 60–65 °C-on további 18 órán át, majd 0–5 °C-ra hűtjük a reakcióelegyet. A szilárd terméket kiszűrjük, heptánnal mossuk, majd vákuumban 50 °C-on megszártjuk, aminek eredményeképpen 950 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

A kitermelés 95%.

b) lépés: (4S,5R)-2-(Diklór-metil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-1,3-oxazolin előállítás (fluorozás)

Egy 30 ml-es, keverő nélküli, Teflon^R (a DuPont E. Nemours Co., Wilmington Delaware védjegye) betéttel ellátott, nyomásálló edénybe bemérünk 2,0 g, az a) lépésben leírtak szerint kapott D-(-)-treo-2-(diklór-metil)-4,5-dihidro-4-(hidroximetil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-oxazol, 10 ml metilén-dikloridot és 8,15 g, a tartalmi meghatározás alapján 23,9%-os tisztaságú, metilén-dikloridos oldatként elkészített Ishikawa-reagenst. A reaktort ezután lezárjuk, behelyezzük egy olajfürdőbe, majd az olajfürdőt felmelegítjük 100 °C-ra és ezen a hőmérsékleten tartjuk 2 óra hosszáig. A reakcióidő leteltével a nyomásálló edényt jeges vízzel 0 °C-ra hűtjük, majd a tartalmát, amelyben a keletkezett cím szerinti vegyület található, áttöltjük egy 250 ml-es mágneses keverővel ellátott gömblombikba.

c) lépés: [R-(R*,S*)]-N-[1-(fluor-metil)-2-hidroximetil]-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-etil]-2,2-diklór-acetamid (florfenikol) előállítás (hidrolízis)

A b) pontban leírtak szerint kapott, és egy 250 ml-es gömblombikba áttöltött reakcióelegyhez keverés közben hozzáadunk 0,15 g kálium-acetátot és 2 ml metanolt, majd a lombik tartalmát vákuumban az eredeti térfogatának mintegy felére bepároljuk. A maradékhoz 10 ml 65:35 térfogatarányú izopropil-alkohol-víz elegyet adunk, majd vákuumdesztillációval eltávolítjuk a rendszerből a metilén-diklorid utolsó nyomait is. Ekkor újabb 10 ml 63:35 térfogatarányú izopropil-alkohol-víz elegyet adunk a lombikban maradt anyaghoz, majd az így kapott elegyet 3,5 és 4,0 közötti pH-értéken, szobahőmérsékleten keverjük 10 óra hosszáig. A (4S,5R)-2-(diklór-metil)-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-1,3-oxazolin hidrolízisének előrehaladását nagynyomású-folyadékromatográfiás analízissel követjük. A reakcióidő leteltével a lombik tartalmát vákuumban az eredeti térfogatának felére bepároljuk, amikor is nehéz, tömör csapadék keletkezik, majd az egészet éjszakán át hűtőszekrényben állni hagyjuk. Másnap a csapadékot szűrőre visszük, leszívátjuk, 20 ml vízzel kimossuk, majd vákuumban, 50 °C-on, 18 óra hosszáig szárítjuk. Az így kapott 1,93 g cím szerinti termék 90,9%-os tisztaságú, a kitermelés 85,7%.

2. példa

a) lépés: Az egyensúly eltolása a D-(-)-treo-2-(diklór-metil)-4,5-dihidro-4-(hidroximetil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-oxazol irányába

30 ml, ammóniával telített izopropil-alkoholhoz 20 g D-treo-2-(diklór-metil)-4,5-dihidro-4-(hidroximetil)-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-metil}-oxazol adunk, és a reakcióelegyet előbb 80 °C-on 3 óra hosszáig, majd 60 °C-on 16 órán át keverjük. Ezt követően 5 °C-ra hűtjük az elegyet, a kivált csapadékot szűrjük és hexánnal mossuk, majd vákuumban 55 °C-on megszártjuk. Az így kapott 17,3 g cím szerinti vegyületet 98,8%-os tisztaságú, a kitermelés 88%.

b) lépés: (4S,5R)-2-(Diklór-metil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-1,3-oxazolin előállítás (fluorozás)

Egy 30 ml-es, keverő nélküli nyomásálló edénybe egymást követően bemérünk 38 g, az a) lépésben leírtak szerint kapott D-(-)-treo-2-(diklór-metil)-4,5-dihidro-4-(hidroxil-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-oxazol, 155 ml metilén-dikloridot és 71 g, a tartalmi meghatározás szerint 53 tömegszázalékos, metilén-dikloridos oldat formájában elkészített Ishikawa-reagenst. A reakcióedényt lezárjuk, majd behelyezzük egy 100 °C-ra felfűtött olajfürdőbe, és 1,5 óra hosszán ezen a hőmérsékleten tartjuk. A reakcióidő elteltével a reaktort kivesszük az olajfürdőből, lehűtjük 25 °C-ra, majd a tartalmát áttöltjük egy 500 ml-es választótölcsérbe, amelybe előzőleg bemérünk 80 ml vizet és 5 ml 50 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldatot. A választótölcsér tartalmát ezután jól összerázzuk, majd a fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist mossuk 60 ml vízzel. Ezt követően a szerves fázist, amely a címben megnevezett terméket tartalmazza, miután a vizes résztől elválasztottuk, áttöltjük egy 500 ml-es, keverővel felszerelt gömblombikba.

c) lépés: [R-(R,S*)]-N-[1-(fluor-metil)-2-hidroxi-2-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-etil]-2,2-diklór-acetamid (lorfenikol) előállítása*

A b) lépésben leírtak szerint kapott szerves fázist vákuumban bepároljuk, majd a maradékhoz 114 ml izopropil-alkoholt és 76 ml vizet adunk. Az így kapott vizes izopropil-alkoholos oldat pH-ját ammónium-hidroxiddal 8,5 és 9,0 közötti értékre állítjuk, majd az elegyet felmelegítjük 70–75 °C-ra és 15 percig ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezt követően ecetsavval 4,0 és 5,0 közötti értékre állítjuk be az oldat pH-ját, majd a reakcióelegy hőmérsékletét 3 óra hosszán 70–75 °C-on tartva elhidrolizáljuk a (4S,5R)-2-(diklór-metil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-1,3-oxazolin. Miután a hidrolízis végbement, 80 ml vizet adunk a reakcióelegyhez és 2 órán át 25 °C-on keverjük. A kivált csapadékot szűrőre visszük, izopropil-alkohol és víz 1:1 arányú, hideg elegyével mossuk, majd vákuumban, 55 °C-on, 16 óra hosszán szárítjuk. Az így kapott 33,63 g cím szerinti vegyület 98,4%-os tisztaságú, a kitermelés 82,1%.

Hivatkozási példa

A kiindulási anyagok előállítása

Az (I) általános képletű, oxazolingyűrűs szerkezetű kiindulási vegyületeket a kémiában jártas szakemberek jól ismerik. Lényegében azonos eljárásokat közölnek az (I) általános képletű oxazolinvegyületek, illetve elsősorban az (I) és (II) általános képletű oxazolinszármazékok keverékének előállítására a 2 759 001 és 4 235 892 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban, a 130 633 számú európai szabadalmi bejelentésben, valamint H. Witte és Wolfgang Seeliger a „Cyclic Imidic Esters by Nitriles with Amino Alcohols” címmel megjelent publikációjukban [Liebig's Ann. Chem., 996–1009 (1974)].

A szintézis során tipikus esetben egy (V) általános képletű aminodioltól – a képletben Z az előzőekben megadott jelentésű, de elsősorban metil-szulfonil-csoport – indulnak ki, amelyet valamilyen alkohol, és adott esetben valamilyen sav katalitikus mennyiségének jelenlétében diklór-acetonitrilrel reagáltatnak, és ennek eredményeképpen a megfelelő (I) és (II) általános képletű oxazolinvegyületek keverékét kapják. Az alkohol rendszerint az 1–10 szénatomos alifás alkoholok valamelyike, például metanol, etanol, izopropil-alkohol vagy hasonló. Az adott esetben jelen lévő sav előnyösen valamilyen szerves sav, például p-toluolszulfonsav, ecetsav vagy ezekhez hasonló, de alkalmazhatunk ásványi savakat is, például kénsavat, sósvat, foszforsavat vagy más ismert savat. A reagáltatás hőmérsékletét úgy választhatjuk meg, hogy az (I) és (II) általános képletű oxazolin-származékok keletkezését tekintve a legkedvezőbb legyen, ez általában 50 és 80 °C között van, azonban tudnunk kell, hogy a hőmérséklet emelésével vagy csökkentésével a képződő termékek tisztaságát, illetve azok arányát befolyásolni lehet. Például, ha a reakcióelegyet először 70 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 1 vagy 2 óra hosszán, majd csökkentjük a hőmérsékletet 50 °C-ra, és folytatjuk a reagáltatást éjszakán át, akkor olyan, a megfelelő (I) és (II) általános képletű oxazolinvegyületeket tartalmazó keveréket kapunk, amelyben a keletkezett (II) általános képletű oxazolinszármazék mennyisége meghaladja az (I) általános képletű oxazolinszármazékát.

D-(-)-treo-2-(Diklór-metil)-4,5-dihidro-4-(hidroxil-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-oxazol [(II) általános képletű vegyület, ahol Z jelentése metil-szulfonil-csoport] és D-treo-2-(diklór-metil)-4,5-dihidro-4-(hidroxil-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-metil)-oxazol [(I) általános képletű vegyület, ahol Z jelentése metil-szulfonil-csoport] keverékének előállítása

Egy 500 ml-es, háromnyakú, mechanikus keverővel, hűtővel, hőmérővel, a nitrogéngáz be- és kivezetésére szolgáló rendszerrel, valamint hűtésre és fűtésre egyaránt használható fürdővel felszerelt gömblombikba bemérünk 130 ml izopropil-alkoholt. Ezután keverés közben beadagolunk 50,4 g diklór-acetonitrilt, majd a mérőedényt 20 ml izopropil-alkohollal beöblítjük. Folytatjuk a keverést, és 5 ml tömény kénsavat adunk a lombikban található elegyhez oly módon, hogy a hőmérséklet ne érje el a 32 °C-ot, tehát szükség szerint jeges fürdővel hűtjük a lombikot. Az adagolás végeztével mintegy 25 °C-ra hagyjuk lehűlni a reakcióelegyet, majd részletekben hozzáadunk 100 g D-(-)-treo-2-amino-1-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-1,3-propándiolt úgy, hogy mindvégig jól keverhető legyen, végül a keletkezett szuszpenziót felmelegítjük 70 °C-ra és ezen a hőmérsékleten tartjuk 1,5 óra hosszán. Az így kapott termékben a (II) és (I) általános képletű oxazolinszármazék molaránya 70:30.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (IV) általános képletű vegyületek – amely képletben

Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitrocsoport vagy H_3CSO_x - általános képletű csoport, amelyben $x = 0, 1$ vagy 2 –

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

i) egy (I) általános képletű vegyületet – amely képletben

Z jelentése a tárgyi körben megadott –

adott esetben egy (II) általános képletű vegyülettel – amely képletben

Z jelentése a tárgyi körben megadott –

keverve protikus oldószerben vagy ilyenek elegyében $0,1$ – 2 mólekvalens ammónia és/vagy egy ammóniumsó jelenlétében 20 °C-tól az elegy forráspontjáig terjedő tartományba eső hőmérsékleten addig kevertünk, amíg a reakcióelegyben a (II):(I) mólarány egyensúlyi reakcióban legalább $80:20$ értéket elér, és adott esetben egy társoldószer hozzáadása után a (II) általános képletű vegyületet elkülönítjük a reakcióelegyből; majd

ii) az i) lépésben kapott (II) általános képletű vegyületet az alkálifém- és alkáliföldfém-fluoridok, ammónium-fluorid, foszfónium-fluoridok, foszfor-fluorid, hidrogén-fluorid, FAR [1-(N,N-dietil-amino)(-1,1-difluor-2-fluor-2-klór-etán)], az $X_1X_2CH-CF_2-NR_4R_5$ általános képletű – amely képletben

X_1 jelentése fluor- vagy klóratom;

X_2 jelentése fluoratom, klóratom vagy trifluor-metil-csoport;

R_4 és R_5 egymástól függetlenül rövidszénláncú alkil-csoportokat jelentenek, vagy egy 5 – 7 tagú hetero-

ciklusos gyűrűt képeznek a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak – vegyületek és az Ishikawa-reagens [N,N-dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluor-propil)-amin] által alkotott csoportból választott fluorozó reagenssel egy (III) általános képletű vegyületté – amely képletben

Z jelentése a tárgyi körben megadott – fluorozunk; és

iii) a (III) általános képletű vegyületet (IV) általános képletű vegyületté hidrolizáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az i) lépésben a 4 – 10 szénatomos alkánok, benzol, toluol, xilol, klór-benzol, dietil-éter, terc-butil-metil-éter, diizopropil-éter és ezek elegyei által alkotott csoportból választott társoldószer adunk a reakcióelegyhez.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy protikus oldószerként izopropil-alkoholt használunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyület 1 grammjára számítva $1,5$ – 2 ml izopropil-alkoholt használunk.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű oxazolint szűrővel különítjük el a reakcióelegyből.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyületet egy (II) általános képletű vegyülettel a reakcióelegybe való beadagolás előtt keverjük össze.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (I) és adott esetben (II) általános képletű vegyületet reagáltatunk, amelynek képletében Z jelentése metánszulfonil-csoport (CH_3SO_2-).

