(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
207 057 B

(21) A bejelentés száma: 5576/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 09. 12.
(30) Elsőbbségi adatok:
244 210 1988. 09. 14. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 89/03826
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 90/02739

(51) Int. Cl.[5]
C 07 D 263/10
C 07 D 263/20

(40) A közzététel napja: 1991. 06. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1993. 03. 01. SZKV 93/03

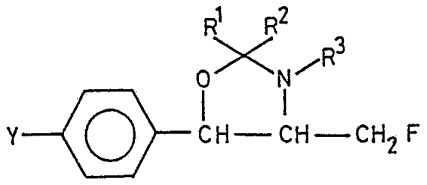
(72) Feltalálók:
Schumacher, Doris Pickel, Florham Park, New Jersey (US)
Clark, Jon Edward, Highland Park, New Jersey (US)
Murphy, Bruce Lee, Glen Ridge, New Jersey (US)

(73) Szabadalmas:
Schering Corp., Kenilworth, New Jersey (US)

(54) Eljárás 4-(fluor-metil)-oxazolin-származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben
Y hidrogénatom, metil-tio-, metil-szulfinil- vagy metil-szulfonil-csoport;
R^1 alkil-, halogén-alkil-, alkil-piridil-, (alkoxi-fenil)-alkenil-csoport vagy adott esetben nitro-, alkoxi- vagy (dialkil-amino)-csoporttal szubsztituált fenil-csoport, és
R^2 és R^3 együtt kovalens kötés; vagy
R^1 és R^2 együtt oxigénatom, és
R^3 hidrogénatom –
4-hidroxi-metil)-oxazolin-származékok (α,α-difluor-alkil)-aminnal inert szerves oldószerben, 4–6,8 bar nyomáson, 40–150 °C hőmérsékleten történő fluorozásával.



(I)

HU 207 057 B

A találmány tárgya tökéletesített eljárás hidroxi-származékok átalakítására a megfelelő fluorvegyületekké. Közelebbről, a találmány tárgya eljárás szubsztituált 4-(hidroxi-metil)-oxazolin-vegyületek átalakítására a megfelelő szubsztituált fluor-metil-származékokká. Az utóbbi vegyületek hasznos köztitermékek a D-/treo/-1-aril-2-(acil-amido)-3-fluor-1-propanol-vegyületek előállításában, amelyek baktériumellenes szerek.

A 4235892 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertette a D-/treo/-1-aril-2-(acil-amido)-3-fluor-1-propanol-vegyületeket, amelyek a szakterületen mint széles spektrumú baktériumellenes szerek ismertek. A vegyületek gram-pozitív, gram-negatív és rickettsia-fertőzések kezelésére használhatók. A fenti szabadalmi leírás előnyösnek mondja a D-/–/-treo-1-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-(diklór-acetamido)-3-fluor-1-propanolt, amely florfenicol néven is ismeretes.

A 4311857 számú amerikai egyesült állambeli szabadalmi leírás eljárásokat ismertetett a D-/treo/-1-aril-2-(acil-amido)-3-fluor-1-propanolok előállítására: D-/treo/-1-aril-2-(N-védett-amino)-1,3-propándiolt reagáltatnak (dialkil-amino)-kén-trifluoriddal, majd az N-védőcsoportot eltávolítják, és az így kapott D-/treo/-1-aril-2-amino-3-fluor-1-propanolt egy rövid szénláncú alkánsav-származékkal reagáltatják.

A 130633 számú európai szabadalmi bejelentés ismertetett oxazolin- és oxazolidinon-vegyületeket, amelyek mint köztitermékek használhatók az 1-aril-2-amino-3-fluor-1-propanol-vegyületek előállításához. Ez a szabadalmi bejelentés ismerteti, hogy a megfelelően szubsztituált oxazolin- és oxazolidinon-származékok primer hidroxicsoportja fluorcsoporttal helyettesíthető. Ehhez a művelethez számos fluorozó szer használható, így foszfor-fluoridok, hidrogén-fluorid és a 2-klór-1,1,2-trifluor-trietil-amin, amit Yarovenko-reagensnek is neveznek. Ha ez utóbbi reagenst használjuk mint fluorozó szert, akkor a reakciót vízmentes körülmények között, homogén fázisban végezzük, előnyösen acetonitrilben, a forrás hőmérsékletén. Az ismert eljárásból származó fluor-oxazolin-származékot azután egy sor művelettel – amelyek mindegyike ismert a szakterületen – az előállítani kívánt D-/treo/-1-aril-2-amino-3-fluor-propanol-vegyületekké alakítják.

Azt találtuk, hogy a fluorral szubsztituált oxazolin-vegyületek nem várt módon, nagyobb kitermeléssel állíthatók elő a hidroxi-oxazolin-vegyületekből, oly módon, hogy az utóbbi vegyületeket elsősorban (α,α-difluor-alkil)-amin fluorozó reagensekkel reagáltatjuk nyomás alatt; vagy a reakciót oldó- vagy hígítószerben visszafolyatással végezzük.

A találmány tárgya tökéletesített eljárás hidroxivegyületek átalakítására a megfelelő fluor-származékokká nagy kitermeléssel, amely szerint egy karbinol-vegyületet nyomás alatt egy (α,α-difluor-alkil)-amin fluorozó szerrel reagáltatunk. Az eljárás módot ad az (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében Y, R^1, R^2, R^3 az alábbi jelentésűek.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületeket –
a képletben

Y jelentése hidrogénatom, metil-tio-, metil-szulfinil- vagy metil-szulfonil-csoport;

R^1 jelentése 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos halogén-alkil-csoport, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal monoszubsztituált piridilcsoport, a fenil gyűrűn 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal monoszubsztituált fenil-(2–4 szénatomos alkenil)-csoport vagy adott esetben egy nitro-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy N,N-di(1–4 szénatomos alkil)-aminocsoporttal szubsztituált fenilcsoport; és

R^2 és R^3 együtt kovalens kötést jelentenek; vagy

R^1 és R^2 együtt oxigénatomot jelentenek, és

R^3 jelentése hidrogénatom –

úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű hidroxi-vegyületet –
a képletben
Y, R^1, R^2 és R^3 az (I) általános képletnél megadott jelentésűek –
nyomás alatt egy (III) általános képlettű (α,α-difluor-alkil)-amin fluorozó szerrel –
a képletben
X_1 jelentése fluoratom,
X_2 jelentése klór- vagy fluoratom vagy trifluor-metil-csoport,
R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoport –
reagáltatunk.

A leírásban és az igénypontokban az alábbi kifejezések – hacsak másképpen nem jelezzük – a következő jelentésűek.

Az „alkil" kifejezés 1–4 szénatomos egyenes láncú telített szénhidrogéncsoportra vonatkozik (vagyis szénszén egyes kötéseket tartalmazó szénhidrogénekre) vagy 3–4 szénatomos elágazó láncú telített szénhidrogéncsoportokra, ilyenek például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-csoport.

A „halogén" kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atomokra vonatkozik.

A „halogén-alkil" kifejezés olyan alkilcsoportot jelent, amelyben egy vagy több hidrogénatomot halogénatom helyettesít, ilyen például a klór-metil-, fluor-metil-, bróm-metil-, trifluor-metil-, diklór-metil-, 2-klór-2-fluor-etil-csoport és hasonlók.

Az „alkenil" kifejezés 2–4 szénatomos egyenes láncú vagy 3–4 szénatomos elágazó láncú szénhidrogéncsoportokra vonatkozik, amelyekben legalább egy szén-szén kettős kötés van, ilyen például az etenil-, propenil-, 1-butenil-, 2-butenil-, izobutenil-csoport vagy hasonlók.

Az „alkoxi" kifejezés egy oxigénatomhoz kovalensen kapcsolódó 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, ilyen például a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-csoport és hasonlók.

A (II) általános képletű oxazolinvegyületeket ismert eljárásokkal állítjuk elő (130633 számú európai szabadalmi bejelentés; D. F. Elloit: J. Chem. Soc. 589–594 [1949]).

A (III) általános képletű (α,α-difluor-alkil)-amin fluorozó szereket ismert eljárásokkal állítjuk elő. A 3153644 számú amerikai egyesült államokbeli szaba-

dalmi leírás ismertette az (α,α-difluor-alkil)-aminok előállítását α,α-difluor-alkilének és szekunder aminok reakciójával. A 3 153 644 számú leírás ismertetését a találmány szerint alkalmazott, (α,α-difluor-alkil)-amin fluorozó szerek előállítására a leírásba referenciaként beépítjük.

A (III) általános képletű fluorozó szerek például a következők: N-/2-klór-1,1,2-trifluor-etil/-dietil-amin, N-/2-klór-1,1,2-trifluor-etil/-dimetil-amin, N-/2-klór-1,1,2-trifluor-etil/-dipropil-amin és N-/1,1,2,3,3,3-hexafluor-propil/-dietil-amin. Az előnyös fluorozó szerek az N-/2-klór-1,1,2-trifluor-etil/-dietil-amin és az N-/1,1,2,3,3,3-hexafluor-propil/-dietil-amin.

A találmány szerinti eljárást úgy végezzük, hogy egy (II) általános képletű oxazolinvegyületet egy (III) általános képletű, (α,α-difluor-alkil)-amin vegyülettel inert oldószerben, nyomás alatt, megnövelt hőmérsékleten reagáltatunk.

A találmány szerinti eljárást zárt rendszerben és megnövelt hőmérsékleten végezzük. A reakció kivitelezéséhez a reakciókeveréket 40–150 °C-ra előnyösen 80–125 °C-ra melegítjük fel.

Mivel a reakciót zárt rendszerben végezzük, a nyomást a reakció-hőmérséklet meghatározza, és ez valamivel a légköri nyomás feletti értéktől 680 kPa-ig terjedhet. Az előnyös nyomástartomány 400–680 kPa (4–6,8 bar). A nyomáskörülmények elérhetők nyomásreaktor alkalmazásával, ilyenek a rozsdamentes acélreaktorok, teflonbélésű reaktorok, Hastelloy-reaktor és hasonlók.

A (III) általános képletű (α,α-difluorozott alkil)-amin reagens mennyisége előnyösen feleslegben van a sztöchiometrikusan szükségeshez viszonyítva, hogy minél jobban reagáljon a karbinolvegyülettel; de a reakciót elvégezhetjük a hidroxivegyület csekély feleslegével is. A (III) általános képletű, (α,α-difluorozott alkil)-amin reagens és a hidroxivegyület mólaránya körülbelül 1,1 : 1–2,2 : 1, előnyösen 1,3 : 1.

A találmány szerinti eljárást célszerűen inert körülmények között végezzük. A reakciót végezhetjük a reakciókörülményekre inert szerves oldószerben. Megfelelő szerves oldószerek a klórozott szénhidrogének, így a metilén-diklorid, kloroform, 1,1,1-triklór-etán, diklór-etán, 1,1,1-triklór-etilén, klór-benzol, 1,2-diklór-benzol, 1,2,4-triklór-benzol, tetrahidrofurán, acetonitril, terc-butil-metil-éter, etil-acetát és hasonlók. Előnyös oldószer a metilén-diklorid.

A reakcióidő függ a választott reakciókörülményektől, általában körülbelül 0,5–24 óra. Ha a reakció végbement, a fluorozott terméket a szokásos módszerekkel, így extrakcióval, szűréssel, kromatográfiával, desztillálással, kicsapással és hasonlókkal izoláljuk.

A mellékreakciók kiküszöbölése vagy csökkentése céljából az eljárást kívánt esetben végezhetjük inert atmoszférában; így nitrogénben.

A találmány szerinti eljárás a fluor-oxazolin-vegyületek nem várt nagyobb kitermeléseit eredményezi, ha a hidroxi-oxazolin-vegyületeket az (α,α-difluor-alkil)-amin fluorozó reagensekkel nyomás alatt reagáltatjuk, mintha a reakciót oldó- vagy hígítószerben visszafolyatással végeznénk. Az I. táblázat a találmány szerint előállított fluor-oxazolin-vegyületek kitermelését szemlélteti összehasonlítva a hagyományos eljárással, vagyis a fluorozást oldó- vagy hígítószerben, visszafolyatással végezve.

I. táblázat

A fluorozásnak alávetett hidroxi-vegyület a (IV) általános képletű vegyület

R^1	Y	Oldószer	Hőmérséklet °C	Nyomás (bar)	Kitermelés*
1. Fenil	$CH_3SO_2^-$	CH_2Cl_2	100°	6,8	92%[a)]
2. Fenil	$CH_3SO_2^-$	CH_2Cl_2	vissza-foly.	–	14%[b)]
3. Fenil	$CH_3SO_2^-$	CH_2CN	100°	6,8	79%[a)]
4. Fenil	$CH_3SO_2^-$	CH_2CN	vissza-foly.	–	67%[b)]
5. Fenil	$CH_3SO_2^-$	THF	100°	6,8	71%[a)]
6. Fenil	$CH_3SO_2^-$	THF	vissza-foly.	–	21%[b)]
7. CH_3	CH_3S-	CH_2Cl_2	100°	6,8	74%[c)]
8. CH_3	CH_3S-	CH_2Cl_2	vissza-foly.	–	17%[c)]

a) lásd 1. példa

b) lásd 4. példa

c) lásd 5. példa

* Nagynyomású folyadékkromatográfia

Az így kapott fluor-oxazolin-vegyületek azután (V) általános képletű D-/treo/-1-aril-2-(acil-amido)-3-fluor-1-propanol-vegyületekké alakíthatók ismert eljárásokkal.

A képletben R^6 mono-, di-, trihalogén-metil-, azido-metil- vagy (metil-szulfonil)-metil-csoport. Így például a fluor-oxazolin vegyületet reagáltathatjuk savval, előnyösen szervetlen savval, vizes közegben vagy víz/szerves hígítószer keverékekben, s így D-/treo/-1-aril-2-amino-3-fluor-1-propanolt kapunk. Ez utóbbi vegyületet azután egy rövid szénláncú alkánsavval, rövid szénláncú halogén-alkánsavval vagy ezek származékaival, így savkloridjukkal vagy -anhidridjükkel, reagáltatjuk bázis jelenlétében.

A találmány szerinti eljárás kiviteli módját a példák szemléltetik. A szakember számára nyilvánvaló, hogy az anyagok és eljárások módosíthatók anélkül, hogy a találmány céljától és szándékától eltérnénk.

A fluorozó szerek előállítása

1. *N-/2-klór-1,1,2-trifluor-etil/-dietil-amin*

350 g (4,8 mól) dietil-aminba körülbelül 6 óra alatt 454 g (3,91 mól) klór-trifluor-etilént buborékoltatunk, miközben a hőmérsékletet jégfürdővel 30–45 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban ledesztilláljuk. Így 415 g (2,2 mól) N-/2-klór-1,1,2-trifluor-etil/-dietil-amint kapunk.

2. *N-/1,1,2,3,3,3-Hexafluor-propil/-dietil-amin*

287 ml (200 g, 2,74 mól) dietil-amin és 400 ml me-

tilén-diklorid oldatán körülbelül 2 órán át 260 g (1,73 mól) hexafluor-propilént buborékoltatunk át, miközben a belső hőmérsékletet jégfürdőt használva körülbelül 10 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, az alacsony forráspontú vegyületeket 9,3–10,6 kPa (70–80 Hgmm) nyomáson ledesztilláljuk és a terméket 27–32 °C-on, 0,9–1,33 kPa (8–10 Hgmm) nyomáson desztilláljuk. Így 238 ml (293 g, 1,31 mól) N-/1,1,2,3,3,3-hexafluor-propil/-dietil-amint kapunk.

1. példa

D-treo-2-Fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolin

a) 0,25 g (0,754 mmól) D-treo-2-fenil-4-(hidroxi-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolint szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában 2,5 ml vízmentes metilén-dikloridban szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz 0,18 ml (0,22 g, 0,980 mmól) N-/1,1,2,3,3,3-hexafluor-propil/-dietil-amint adunk. A reakcióelegyet teflonbombába tesszük, és a bombát olajfürdőben 100 °C-on tartjuk 3 órán át. Ezután a reaktort 0 °C-ra lehűtjük, kinyitjuk, a reakciókeveréket etil-acetáttal extraháljuk és vízzel és sóoldattal mossuk. A D-treo-2-fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolin kitermelés 92%, külső standarddal összehasonlítva, nagynyomású folyadék-kromatográfiát használva.

b) Az a) eljárást szerint járunk el, de a metilén-diklorid oldószer helyett acetonitrilt használunk. Így a D-treo-2-fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolint 79% kitermeléssel kapjuk, külső standardhoz hasonlítva, nagynyomású folyadék-kromatográfiát használva.

c) Az a) eljárást ismételjük meg, azzal az eltéréssel, hogy a metilén-diklorid oldószert tetrahidrofuránnal helyettesítjük. A D-treo-2-fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolin kitermelés külső standardhoz viszonyítva nagynyomású folyadék-kromatográfiát használva, 71%.

d) Az a) eljárást ismételjük meg, azzal az eltéréssel, hogy a reaktort 80 °C hőmérsékletre melegítjük. Külső standardhoz viszonyítva, a D-treo-2-fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolin kitermelés 91%.

e) Az a) eljárást ismételjük meg, azzal az eltéréssel, hogy a reaktort 125 °C hőmérsékletre melegítjük. Külső standardhoz hasonlítva, a D-treo-2-fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolint 92% kitermeléssel kapjuk. A termék tömegspektrum adatai: CI ms (m+1) 334.

2. példa

D-/treo/-2-Fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolin

0,5 g (1,67 mmól) D-treo-2-fenil-4-(hidroxi-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolin 10 ml metilén-dikloriddal készített szuszpenziójához 0,39 ml (0,48 g, 2,17 mmól) N-/2-klór-1,1,2-trifluor-etil/-dietil-amint adunk. A reakciókeveréket teflon bombába tesszük, és a reaktort olajfürdőben 110 °C-on 45 percig melegítjük. Ezután a bombát 0 °C-ra lehűtjük, kinyitjuk, a reakciókeveréket etil-acetáttal extraháljuk és vízzel és sóoldattal mossuk. Külső standardhoz hasonlítva, a D-treo-2-fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolint 92% kitermeléssel kapjuk.

A tömegspektrum adatok azonosak az 1. példában megadottal.

3. példa

D-/treo/-2-Fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-tio)-fenil]-2-oxazolin

a) 0,25 g (0,84 mmól) D-/treo/-2-fenil-4-(hidroxi-metil)-5-[4-(metil-tio)-fenil]-2-oxazolin 2,5 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített szuszpenzióját teflon bombába tesszük. A szuszpenziót nitrogénáramban tartva, 0,23 ml (0,28 g, 1,24 mmól) N-/1,1,2,3,3,3-hexafluor-propil/-dietil-amint adunk hozzá. A bombát lezárjuk és olajfürdőben 100 °C-on melegítjük 3 órán át. Ezután a reaktort körülbelül 0 °C-ra lehűtjük, kinyitjuk, és a reakciókeveréket etil-acetáttal hígítjuk. Az oldatot vízzel kétszer mossuk, és a vizes mosófolyadékokat etil-acetáttal visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal egyszer mossuk és koncentráljuk. A maradékot metilén-dikloridban feloldjuk, a sót kiszűrjük és az oldatot koncentráljuk. Külső standardhoz viszonyítva a D-/treo/-2-fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-tio)-fenil]-2-oxazolint 86% kitermeléssel kapjuk.

b) Az a) eljárást ismételjük meg azzal az eltéréssel, hogy a reakciókeveréket 3 órán át a visszafolyatás hőmérsékletén melegítjük. Külső standardhoz hasonlítva, a D-/treo/-2-fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-tio)-fenil]-2-oxazolint 13% kitermeléssel kapjuk, nagynyomású folyadék-kromatográfiát alkalmazva.

Tömegspektrum: CI ms (m+1) 302.

4. példa

D-/treo/-2-Fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolin

a) 0,25 g (0,754 mmól) D-/treo/-2-fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolint szobahőmérsékleten és nitrogénatmoszférában 2,5 ml vízmentes metilén-dikloridban szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz 0,18 ml (0,22 g, 0,980 mmól) N-/1,1,2,3,3,3-hexafluor-propil/-dietil-amint adunk. A reakciókeveréket 2 órán át visszafolyatással melegítjük. Külső standardhoz viszonyítva, nagynyomású folyadék-kromatográfiát használva, a D-/treo/-2-fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolin kitermelés 14%.

b) Az eljárást megismételjük, azzal az eltéréssel, hogy a metilén-diklorid oldószer helyett acetonitrilt használunk. Külső standardhoz viszonyítva, nagynyomású folyadék-kromatográfiát használva, a D-/treo/-2-fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolin kitermelés 67%.

c) Az eljárást megismételjük, azzal az eltéréssel, hogy a metilén-diklorid oldószer helyett tetrahidrofuránt alkalmazunk. Külső standardhoz viszonyítva, nagynyomású folyadék-kromatográfiát alkalmazva, a D-/treo/-2-fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolin kitermelés 21%.

A termékek tömegspektrum adatai azonosak az 1. példában megadottal.

5. példa

D-/treo/-2-Metil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-tio)-fenil]-2-oxazolin

a) 0,25 g (1,05 mmól) D-/treo/-2-metil-4-(hidroxi-metil)-5-[4-(metil-tio)-fenil]-2-oxazolint szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában 2,5 ml vízmentes metilén-dikloridban szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz 0,38 ml (0,47 g, 2,11 mmól) N-/1,1,2,3,3,3-hexafluor-propil/-dietil-amint adunk. A keveréket teflon bombába tesszük, és a bombát olajfürdőben 100 °C-on melegítjük 2 órán át. Ezután a bombát 0 °C-ra lehűtjük, felnyitjuk, a reakciókeveréket etil-acetáttal extraháljuk és vízzel és sóoldattal mossuk. Külső standardhoz viszonyítva, nagynyomású folyadék-kromatográfiát használva, a D-/treo/-2-metil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-tio)-fenil]-2-oxazolint 74% kitermeléssel kapjuk.

b) Az a) eljárást ismételjük meg, azzal az eltéréssel, hogy a reakciókeveréket 2 órán át visszafolyatással melegítjük. Külső standardhoz hasonlítva, nagynyomású folyadék-kromatográfiát használva, a D-/treo/-2-metil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-tio)-fenil]-2-oxazolint 17% kitermeléssel kapjuk.

6. példa

5-[4-(Metil-tio)-fenil]-4-(fluor-metil)-oxazolidin-2-on

250 mg (1,0 mmól) 5-[4-(metil-tio)-fenil]-4-(hidroxi-metil)-oxazolidin-2-ont 30 ml metilén-dikloridban feloldunk, és az oldathoz 0,21 ml (1,3 mmól) N-/2-klór-1,1,2-trifluor-etil/-dietil-amint adunk. A reakciókeveréket teflon bombában 110 °C-on melegítjük 1,5 órán át. Ezután a reakciókeveréket lehűtjük és etil-acetáttal hígítjuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, szárítjuk és koncentráljuk. A terméket kovasavgélen kromatografálva 150 mg (0,62 mmól) (62%) 5-[4-(metil-tio)-fenil]-4-(fluor-metil)-oxazolidin-2-ont kapunk.

A tömegspektrum adatai: CI ms (m+1) 242.

7. példa

D-/treo/-1-[4-(Metil-szulfonil)-fenil]-2-(diklór-acetamido)-3-fluor-1-propanol

1,00 g (2,96 mmól) D-/treo/-2-(diklór-metil)-4-(hidroxi-metil)-5-[4-(metil-szulfoni)-fenil]-2-oxazolinhoz 10 ml vízmentes metilén-dikloridban szobahőmérsékleten 0,70 ml (0,86 g, 3,84 mmól) N-/1,1,2,3,3,3-hexafluor-propil/-dietil-amint adunk. A keveréket teflon bombában 100 °C-on melegítjük 3 órán át. Ezután a bombát 0 °C-ra lehűtjük, kinyitjuk, és a tartalmát szobahőmérsékletre melegítjük. A reakciókeverékhez 0,30 ml 12 n sósavat adunk, és az oldatot szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd a pH-értékét körülbelül 0,5 ml 28%-os ammónium-hidroxid hozzáadásával 10-re beállítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a termék tisztaságát nagynyomású folyadék-kromatográfiával ellenőrizzük. A D-/treo/-1-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-(diklór-acetamido)-3-fluor-1-propanol korrigált kitermelése 1,01 g (95%).

8. példa

D-/treo/-1-[4-(Metil-szulfonil)-fenil]-2-(diklór-acetamido)-3-fluor-1-propanol

a) 500 ml, körülbelül 100 °C-ra melegített 12 n sósavhoz 0,5 óra alatt 46,5 g (0,138 mól) D-treo-2-fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolint adunk 500 ml metilén-dikloridban, a metilén-dikloridot hagyva a reaktorból kidesztillálni. A metilén-diklorid eltávolítása után a reakciókeveréket 18 órára 100 °C-ra melegítjük. Ezután az oldatot szobahőmérsékletre lehűtjük, etil-acetáttal kétszer extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat 6 n sósavval egyszer visszaextraháljuk. Az egyesített savas vizes oldatokat koncentráljuk, és a maradék vizet izopropanollal azeotróp desztillálva eltávolítjuk. Az így kapott szilárd anyagot körülbelül 150 ml acetonitrillel eldörzsöljük és 5 °C-ra lehűtjük. A szilárd terméket kiszűrjük, hideg acetonitrillel mossuk és vákuumban szárítjuk 15 °C-on. Így 62 g (89%) (a tisztaság a nagynyomású folyadék-kromatográfia szerint 53%) D-/treo/-1-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-amino-3-fluor-1-propanol-hidrokloridot kapunk.

b) 9,95 g (30,2 mmól) D-/treo/-1-[4-metil-szulfonil)-fenil]-2-amino-3-fluor-1-propanol-hidrokloridot 100 ml metanolban feloldunk, és az oldathoz 4,2 ml (30,2 mmól, 3,05 g) trietil-amint és 15,6 ml (21,6 g, 151 mmól) metil-diklór-acetátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd térfogatának kevesebb mint egynegyedére koncentráljuk. A maradékhoz vizet adunk, és az így kapott csapadékot kiszűrjük és szárítjuk. Így 8,62 g D-/treo/-1-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-diklór-acetamido)-3-fluor-1-propanolt kapunk, ezt izopropanolból átkristályosítva 6,61 g termékhez jutunk.

9. példa

Az 1a) példa szerint járunk el, a megfelelő (II) általános képletű hidroxi-oxazolinokat használjuk, s így állítjuk elő 40 és 150 °C közötti reakció-hőmérsékleten és 4–6,8 bar nyomáson a következő vegyületeket, amelyeket oszlopkromatográfiával az alábbi kitermelésekkel izolálunk: D-treo-2-[4-(dimetil-amino)-fenil]-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolin; kitermelés 93%; tömegspektrum adatok: FAB ms (m+1) 377;

D-treo-2-(3-metil-2-piridil)-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolin; kitermelés 63%; az elemanalízis eredményei a $C_{17}H_{17}N_2O_3SF$ összegképletre:

Számított %:		Mért %:	
C	58,60	C	58,08
H	4,92	H	4,98
N	8,04	N	7,93
F	5,45	F	5,41
S	9,20	S	9,14

D-treo-2-(4-nitro-fenil)-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolin; kitermelés 92%; tömegspektrum adatok: FAB ms (m+1) 379;
D-treo-2-(4-metoxi-fenil)-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolin; kitermelés 88%; tömegspektrum adatok: FAB ms (m+1) 364;
D-treo-2-(4-metoxi-cinnamil)-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolin; kitermelés 67%; tömegspektrum adatok: FAB ms (m+1) 390;
L-treo-2,5-difenil-4-(fluor-metil)-2-oxazolin; kitermelés 95%; tömegspektrum adatok: CI ms (m+1) 256;
D-treo-2-fenil-4-(fluor-metil)-5-[4-(metil-szulfinil)-fenil]-2-oxazolin; kitermelés 76%; tömegspektrum adatok: CI ms (m+1) 316.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 4-(fluor-metil)-oxazolin-származékok – a képletben

Y jelentése hidrogénatom, metil-tio-, metil-szulfinil- vagy metil-szulfonil-csoport;

R^1 elentése 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos halogén-alkil-csoport, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal monoszubsztituált piridilcsoport, a fenilgyűrűn 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal monoszubsztituált fenil-(2–4 szénatomos alkenil)-csoport vagy adott esetben egy nitro-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy N,N-di(1–4 szénatomos alkil)-amino-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, és

R^2 és R^3 együtt kovalens kötést jelentenek; vagy

R^1 és R^2 együtt oxigénatomot jelentenek, és

R^3 jelentése hidrogénatom –

előállítására egy (III) általános képletű α, α-difluor-alkil-amin fluorozó szerrel, *azzal jellemezve,* hogy 1 mólekvivalens (II) általános képletű vegyületet –

a képletben

Y, R^1, R^2 és R^3 a tárgyi körben megadott jelentésűek –

4,0–6,8 bar nyomáson 1,1–2,2 mólekvivalens (III) általános képletű (α, α-difluor-alkil)-amin fluorozó szerrel – a képletben

X_1 jelentése fluoratom,

X_2 jelentése klór- vagy fluoratom vagy trifluor-metil csoport;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoport –

reagáltatunk adott esetben inert gáz atmoszférában egy inert szerves oldószerben 40–150 °C hőmérsékleten.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy inert szerves oldószerként metilén-dikloridot, tetrahidrofuránt vagy acetonitrilt használunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy inert szerves oldószerként metilén-dikloridot használunk.

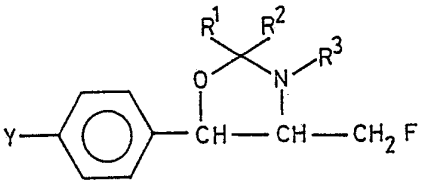
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a reakciót 85–125 °C hőmérsékleten végezzük.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy (III) általános képletű (α,α-difluor-alkil)-amin fluorozó szerként N,N-dietil-N-(2-klór-1,1,2-trifluor-etil)-amint vagy N,N-dietil-N-(1,1,2,3,3,3-hexafluor-propil)-amint használunk.

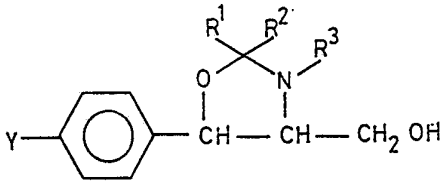
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy (II) általános képletű vegyületként

2-fenil-4-(hidroxi-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolint,
2-fenil-4-(hidroxi-metil)-5-[4-(metil-szulfinil)-fenil]-2-oxazolint,
2-fenil-4-(hidroxi-metil)-5-[4-(metil-tio)-fenil]-2-oxazolint,
2,5-difenil-4-(hidroxi-metil)-2-oxazolint,
4-(hidroxi-metil)-2-metil-5-[4-(metil-tio)-fenil]-2-oxazolint,
4-(hidroxi-metil)-5-[4-(metil-tio)-fenil]-2-oxazolidinont,
2-(diklór-metil)-4-(hidroxi-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolint,
2-[4-(dimetil-amino)-fenil]-4-(hidroxi-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-oxazolint,
4-(hidroxi-metil)-2-(3-metil-2-piridil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenli]-2-oxazolint,
4-(hidroxi-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-(4-nitro-fenil)-2-oxazolint,
4-(hidroxi-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-(4-metoxi-fenil)-2-oxazolint,
4-(hidroxi-metil)-5-[4-(metil-szulfonil)-fenil]-2-(4-metoxi-cinnamil)-2-oxazolint

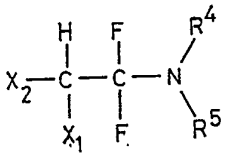
használunk.



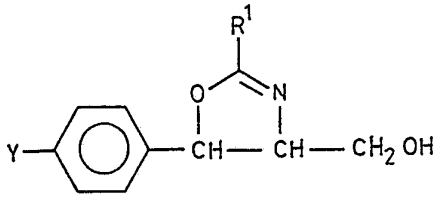
(I)



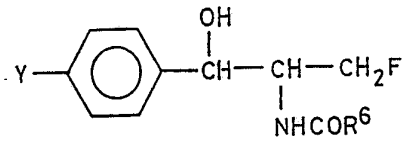
(II)



(III)



(IV)



(V)