

0004

4597/90

52.097/SM

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

-54336-

K I V O N A T

Eljárás 2-fluor-1-olefinek előállítására

MERREL DOW PHARMACEUTICALS INC., CINCINNATI, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Bejelentés napja: 1990. ⁰⁷ július 24.

Utolsó Elsőbbsége: 1989. ⁰⁷ július 25. (384,943)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás 2-fluor-1-olefinek és terminális bisz-(béta-fluor-olefinek) előállítására. A találmány értelmében a megfelelő kiindulási allilvegyületeket vagy alfa-olefinvegyületeket fenil-szelenil-kloriddal vagy fenil-szelenil-bromiddal és ezüst-fluoriddal reagáltatjuk, majd a kapott fenil-szelenil-fluoridvegyület köztitermékeket ózonnal reagáltatjuk, majd a kapott fenil-szelen-oxid vegyületeket megfelelő aminnal reagáltatjuk, így megkapjuk a kívánt fluorozott vegyületeket.

Handwritten initials

0001

52.097/SM

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3723

-54336-^A

4597/90

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

Ns205 CO7C 39/373
CO7C 43/225

Eljárás 2-fluor-1-olefinek előállítására

**MERREL DOW PHARMACEUTICALS INC., CINCINNATI, Ohio,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK**

Feltalálók: McCARTHY James Ray, WEST CHESTER, Ohio,

MATTHEWS Donald Paul, WEST CHESTER, Ohio,

BARNEX Charlotte² Louise, CINCINNATI, Ohio.

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Bejelentés napja: 1990. július^{07.} 24.

Unió elsőbbsége: 1989. július^{07.} 25. (384,943)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A fluorozott vegyületek szintetikus előállítási eljárásai jelentőséggel bírnak, mivel a vegyületek fontosak gyógyszerekként és különféle metabolikus és enzimikus folyamatok megértésére szolgáló modellvegyületekként.

Például P. Bey és mtsai ismertették a 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-fluor-allil-amint, amely monoamin oxidáz inhibitoroként hatékony [J. Med. Chem., 27, 9 (1984)], továbbá M. Kolb és mtsai monofluor-etenil-GABA származékokról számoltak be, ezek GABA-transzamináz inhibitorokként hatnak [J. Med. Chem., 30, 267 (1987)]. Azt találták, hogy a 2-fluor-1-olefinvegyületek hasznosak farmakológiai szerekként (ld. a jelen szabadalmi bejelentéssel egyidejűleg benyújtott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentést, melynek szerzői J. McCarthy et al., címe: Pharmaceutically Active 3-Aryl and 3-Heteroaryl-2-fluoro-1-olefins). Ennek megfelelően felmerült az igény a 2-fluor-1-olefinvegyületek egyszerű előállításai eljárásnak kidolgozására.

A Tetrahedron Letters 44, 3909-3912 (1977) közlemény vinilvegyületek olyan brómozását ismerteti, ahol egy fenil-szelenidil intermediert ózonnal oxidálnak, majd diizopropil-aminnal reagáltatnak hevítés közben, így megkapják a kívánt 2-bróm-1-olefint. A J. Org. Chem. 47, 1258-1267 (1982) közlemény allil-alkoholok klórozását ismerteti hasonló eljárás alkalmazásával. Nash és Gamill a Tetrahedron Letters 26, 4003 (1987) közleményben ugyanakkor beszámol arról, hogy bizonyos olefinkötést tartalmazó vegyületek olefin-fluorozása a fluor-fenil-szelenil intermedien keresztül szterikus okoknál fogva nagyon kedvezőtlen, és a fluor jelenléte várhatóan kedvezőtlen elektonhatást

fejt ki a végső eliminációs lépésben, ezáltal megküsitja a kívánt 2-fluor-1-olefinvegyületek előállítását. Így a 2-fluor-1-olefinvegyületeknek a fenil-szelenil módszerrel végzett sikeres előállítási eljárása eddig nem állt rendelkezésre.

A találmány 2-fluor-1-olefinek és terminális bisz-béta-fluor-olefinek előállítási eljárására vonatkozik. A találmány értelmében a megfelelő kiindulási allilvegyületeket vagy alfa-olefinvegyületeket fenil-szelenil-kloriddal vagy fenil-szelenil-bromiddal és ezüst-fluoriddal reagáltatjuk, így fluorozott fenil-szelenidvegyületeket állítunk elő, majd ezeket először ózonnal, ezután pedig egy megfelelő aminnal hevítés közben reagáltatjuk, így kapjuk a kívánt 2-fluor-1-olefinvegyületeket vagy bisz-béta-fluorvegyületeket.

A találmány tárgya eljárás az (I) vagy (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

- R jelentése adott esetben szubsztituált 3-12 szénatomos monociklusos szénhidrogéncsoport;
 adott esetben szubsztituált 5 és 6-tagú aromás heterociklusos csoport;
 3-10 szénatomos heterociklusos csoport;
 kondenzált vagy áthidalt policiklusos csoport; vagy
- R jelentése adott esetben szubsztituált 1-16 szénatomos alkilcsoport;

adott esetben szubsztituált 1-16 szénatomos heteroalkilcsoport; vagy egy fenti ciklusos csoport és egy fenti alkilcsoport vagy heteroalkilcsoport kombinációja; és ahol az adott esetben szubsztituált csoportok egy vagy több szubsztituenset tartalmaznak és e szubsztituensek jelentése 1-16 szénatomos alkilcsoport, 1-16 szénatomos alkokoxicssoport, hidroxicssoport, amincsoport, védett kén- és nitrogénszármazék, ketoncsoport, acetálcsoport, ketálcsoport, fluoratom, klóratom és brómatom lehet.

A találmány szerinti eljárást úgy végezzük, hogy

a) (III) vagy (IIIa) általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol SePh jelentése fenil-szelenidcsoport úgy, hogy fenil-szelenil-kloridot vagy fenil-szelenil-bromidot és ezüst-fluoridot reagáltatunk aprotikus oldószerben valamely (II) vagy (IIa) általános képletű vegyülettel, ahol X jelentése R vagy R védőcsoportja;

b) a (III) vagy (IIIa) általános képletű vegyületeket ózonnal klórozott oldószerben kezeljük; és

c) ezt követően a b) lépésben kapott fenil-szelenoxid vegyületeket reagáltatjuk egy nem nukleofil aminnal hevítés közben.

Ez az eljárás alkalmas pl. 2-fluor-olefin vegyületek, úgymint a 3-(4-hidroxi-fenil)-2-fluor-1-propén és a 3-(4-metoxi-fenil)-2-fluor-1-propén szintézisére, melyek hipertenzió kezelésében használatosak.

A leírásban a "3-12 szénatomos monociklusos szénhidrogéncsoport" kifejezés jelentése olyan telített vagy aromás szénhidrogén gyűrű, amely 3-12 szénatomot tartalmaz és olyan csoportokat jelent, mint a ciklopropilcsoport, ciklohexilcsoport, cikloheptilcsoport, fenilcsoport, fenilén-csoport és hasonlóak. Az adott esetben szubsztituált gyűrű kapcsolódhat a vegyület propén részéhez bármely alkalmas szénatomnál, hogy 2-fluor-1-propén vegyületeket alkosson, és kapcsolódhat a bisz vegyületek mindegyik ágához bármely alkalmas szénatomnál.

Az "5 és 6 tagú aromás heterociklusos csoport" kifejezés jelentése olyan monociklusos aromás csoport, mely egy vagy több heteroatomot tartalmaz, és ez a heteroatom nitrogénatom vagy kénatom lehet. Ilyen csoportok pl. a tiofén-csoport, tiazol-csoport, piridín-csoport, imidazol-csoport, pirimidín-csoport és hasonlóak. Az adott esetben szubsztituált gyűrű kapcsolódhat a vegyület propén részéhez bármely alkalmas szénatomnál, hogy 2-fluor-1-propén vegyületeket alkosson és kapcsolódhat a bisz vegyületek mindegyik ágához, bármely alkalmas szénatomnál.

A "3-10 szénatomos heterociklusos csoport" kifejezés jelentése monociklusos telített gyűrű, mely egy vagy több heteroatomot tartalmaz, amely heteroatom oxigénatom, kénatom és nitrogénatom lehet. Ha a heteroatom nitrogén, védett formában kell lennie, például mint amid formában és ha a heteroatom kén, oxidált formában, úgymint szulfoncsoport formában kell lennie, hogy elkerüljük a mellékreakciókat az ózonnal a találmány szerinti ozonolízises lépés folyamán. A heteroatom(ok) bármely lehetséges helyen lehet(nek) a gyűrűben és ha több heteroatom van a gyűrűben, ezek kombinálhatók bármely lehetséges módon és bármely lehetséges helyzetben lehetnek a gyűrűben. Példák azilyen heterociklusos csoportokra, illetve az azokat alkotó vegyületekre: tién, tetrahidrofuran, N-acetil-tetrahidropírról, ciklopentil-szulfon, dioxán, N-acetil-morfolin és hasonlóak. Az adott esetben szubsztituált gyűrű kapcsolódhat a vegyület propén részéhez bármely lehetséges és alkalmas szénatomnál, hogy 2-fluor-1-propén vegyületeket képezzen és kapcsolódhat a bisz-vegyületek mindegyik ágához bármely lehetséges atomnál.

A "kondenzált policiklusos csoportok" kifejezés jelentése 2-5 gyűrűből álló csoport, ahol a gyűrűk olyan 3-12 szénatomos monociklusos szénhidrogéngyűrűk, 5 és 6 tagu aromás heterociklusos gyűrűk és 3-10 szénatomos heterociklusos gyűrűk lehetnek, amelyek könnyen képeznek kondenzált

hogy 2-fluor-1-propén vegyületeket képezzenek és kapcsolódhatnak ^{bármely} lehetséges atomhoz a bisz vegyületek minden egyes ágán.

Az "1-16 szénatomos alkilcsoport" és az "1-16 szénatomos heteroalkilcsoport" kifejezés jelentése telített, egyenes vagy elágazó láncu alkil vagy heteroalkil csoport, mely 1-16 szénatomot tartalmaz. A heteroalkilcsoportokban heteroatom lehet a kénatom, nitrogénatom vagy oxigénatom, és az alkilláncban egy vagy több heteroatom lehet egymással bármilyen lehetséges kombinációban és a lánc bármelyik lehetséges helyzetében. Ha a heteroatom nitrogénatom, annak védett formában kell lennie, pl. amidként, és ha a heteroatom kénatom, annak oxidált formában kell lennie, ugymint szulfonként, azért, hogy elkerüljük az ózonnal történő mellékreakciót a találmány szerinti ózonolizis lépés során.

Az 1-16 szénatomos alkilcsoportokra és az 1-16 szénatomos heteroalkilcsoportokra példák: a metilcsoport, etilcsoport, n-propil-csoport, izopropilcsoport, n-butil-csoport, izobutilcsoport, szek-butil-csoport, terc-butil-csoport, metoxicssoport és hasonlóak, valamint a 2,5,8,11-tetraoxa-tridekán-csoport, 4-oxa-13-tia-8,9-diaza-1,6,8,10,15-hexadeka-pentil-csoport, szukcinimidocsoport és hasonlóak.

Ezenkívül a ciklus rendszerek, amelyeket a fentiekben leírtunk, kapcsolódhatnak a fentiekben ismertetett alkil- és heteroalkilláncokhoz, így olyan csoportokat képeznek, mint a 2-naftil-acetil-csoport, ciklohexán-karbo-

hidroximóil-csoport, tienil-propil-csoport, fenil-butil-csoport, fenoxi-propil-csoport, benzil-oxi-csoport, fenil-oxi-csoport és hasonlóak, és ezeket a csoportokat úgy tekinthetjük, hogy azon vegyületek körébe tartoznak, melyeket a találmány szerinti eljárással előállíthatunk.

Az "adott esetben szubsztituált" kifejezés azt jelenti, hogy a fent leírt csoportokat mind szubsztituensekkel, mind szubsztituensek nélkül tekintjük, és mind a szubsztituált, mind a szubsztituálatlan csoportokat tartalmazó vegyületeket előállíthatjuk a találmány szerint. Adott esetben a szubsztituensek kapcsolódhatnak a fentiekben leírt mindegyik csoporthoz egyedül vagy többszörösen bármilyen lehetséges kombinációban és bármilyen lehetséges helyzet(ek)-ben a csoporton. Adott esetben előforduló szubsztituensek lehetnek az 1-16 szénatomos alkilcsoportok és az 1-16 szénatomos alkoxycsoportok, amint azt leírtuk fent az alkil- és heteroalkilcsoportok ismertetésében, védett nitrogén- és kénszármazékaik mint a szulfoncsoport, amidcsoport, karbamidcsoport, nitrilcsoport, szulfonamidcsoport, étercsoport és hasonlóak, és ugyancsak a ketoncsoport, ketálcsoport, a fluor-, klór- és brómatomok. A szubsztituált R csoportokra példák: a 2-metil-3-klór-tiofén-csoport, 3-metoxi-2-piridinon-csoport és hasonlóak.

A találmány szerinti eljárás nem alkalmas olyan fluorvegyületek előállítására, melyekben R telítetlen csoportot jelent. Azok a telítetlen ciklusos és nyíltláncú csoportok,

amelyek reagálnának az ózonnal az eljárás ózonolizis lépésében, ezért nem alkalmasak a találmány céljaira. Ilyen csoportok, illetve vegyületek például a furán, ciklohexén, 1,3-ciklohexadién, 1-ciklodecén-4-in, 2-ciklopentén-1-il-csoport, 2,4-ciklopentadién-1-il-csoport, ciklopentilidén-csoport, 2,4-ciklohexadién-1-ilidén-csoport, 2,5-ciklohexadién-1,4-ilén-csoport, 3-ciklohexén-1,2-ilén-csoport, 1,3-ciklopentilén-csoport, hexaceneilcsoport, indenilcsoport, pirenilcsoport, etilbenzilcsoport, ditiobenzilcsoport és hasonlóak.

A találmány szerinti eljárást az 1. és 2. reakcióvázlattal mutatjuk be. Mindkét reakcióvázlatban X jelentése R vagy R védőcsoportja, PhSeCl jelentése fenil-szelenil-klorid, AgF jelentése ezüst-fluorid, O₃ jelentése ózon és SePh jelentése fenil-szelenid-csoport.

A találmány szerinti eljárást általában a következők szerint végezzük:
valamely megfelelő (II) vagy (IIa) általános képletű vegyületet reagáltatunk fenil-szelenil-kloriddal (PhSeCl) vagy fenil-szelenil-bromiddal és ezüst-fluoriddal (AgF) bármely aprotikus oldószerben, előnyösen acetonitrilben, így megkapjuk a (III) vagy (IIIa) általános képletű vegyületeket, melyeket kb. 25 °C (vagyis szobahőmérséklet) és kb. -25 °C között ózonnal (O₃) kezelünk, bármely klórozott oldószerben, ugyanint például metilén-kloridban, hexaklór-etánban vagy, elő-

nyösen, szén-tetrakloridban. Az ózonnal végzett kezelést előnyösen addig végezzük, amíg az oldat ózonnal telítődik. Ezt követően egy megfelelő amint, előnyösen diizopropil-amint adunk az oldathoz, és az oldatot legalább kb. 80°C-ra, előnyösen reflux hőmérsékletre melegítjük, kb. 1 - kb. 48 órán át, így kapjuk meg az (I) vagy (Ia) általános képletű vegyületeket.

Az eljárásban általában az ezüst-fluoridot a kiindulási olefinre vonatkoztatva ekvivalens mennyiségben vagy feleslegben alkalmazzuk, és a fenil-szelenil-kloridot vagy -bromidot a kiindulási anyagra (vagyis a (II) vagy (IIa) általános képletű vegyületekre) vonatkoztatva ekvivalens mennyiségben vagy feleslegben használjuk, bár az ezüst-fluorid vagy a fenil-szelenil-klorid vagy -bromid nagyobb vagy kisebb mennyisége nem akadályozza az eljárás kivitelezését.

Ha az eljárást olyan difluorozott vegyületek előállítására alkalmazzuk, amelyek a molekula mindkét végén tartalmaznak terminális olefinkötést, vagyis bisz terminális olefinek fluorozására, a fentiekben leírtakkal azonos általános eljárást követjük, amint azt a 2. reakcióvázlat is szemlélteti, azzal a különbséggel, hogy kétszeres mennyiségű fenil-szelenil-kloridot (vagy -bromidot), ezüst-fluoridot és amint kell alkalmazunk mint amennyi az egyszeres, monofluorozott terminális olefinek előállításához szükséges.

tetrahidropiráncsoportot, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-csoportot és hasonlókat - a (II) vagy (IIa) általános képletű vegyületek X komponenseként annak érdekében, hogy a mellékreakciókat, úgymint az oxidációt elkerüljük. Az 1. vagy 2. reakcióvázlat szerinti reakciót elvégezhetjük a kezdettől, amíg a (III) vagy (IIIa) általános képletű vegyületek ozonolízisével előállított fenil-szelén-oxid vegyületeket egy megfelelő aminnal kezeltük reflux körülmények között. Ezután a védőcsoportot eltávolítjuk egy megfelelő védőcsoport lehasító szerrel, úgymint telített metanolos sósavval, ismert módon, így megkapjuk a kívánt 2-fluor-1-propénvegyületet.

E vegyületek fluorozási eljárása általában alkalmazható vá amennyi terminális olefinekre azon terminális olefinek kivételével, amelyek nem védett elektronegatív csoportokat, úgymint nitril-, szulfon-, észter-, nitrocsoportokat és hasonlókat, vagy amelyek nagy kiterjedésű csoportokat, úgymint terc-butil-csoportot, neopentilcsoportot és hasonlókat tartalmaznak.

A terminális olefinek jellemző példái, azaz olyan (II) általános képletű vegyületek, melyek a találmány szerinti módszerrel fluorozhatók, a következők:

1-allil-naftalin
2-allil-naftalin
2-allil-tiofén
3-allil-tiofén
vinil-ciklododekán
2-allil-tetrahydrofurán
2-allil-tiazol
3-fenil-1-butén

3-(2-tienil)-1-butén
allil-benzol
1,9-dekadién
3,3-dimetil-1-butén
1-dodecén
1-eikozén
1-heptén
1-hexadecén
1-hexén
3-metil-1-hexén
3-metil-1-pentén
4-metil-1-pentén
1-nonén
1-oktadecén
1-oktén
1-pentadecén

1-tetradecén
1-tridecén
vinil-ciklohexán
vinil-ciklopentán.

A fenti vegyületek, melyek a (II), vagy a (IIa) általános képletű vegyületeknek felelnek meg, könnyen hozzáférhetőek.

A továbbiakban példákkal mutatjuk be a találmányt, e példák azonban az oltalmi kört nem korlátozzák.

1. példa

Eljárás 3-(4-metoxi-fenil)-2-fluor-1-(fenil-szele-
lenil)propán, (III) általános képletű vegyület elő-
állítására

Egy száraz, 250 ml-es lombikba, mely szeptummal és argon-
-buborékolatóval van ellátva, beadagolunk finoman elpo-
ritott ezüst-fluoridot (kesztyűs tasak), 100 ml acetonitrilt,
4,6 g (24 mmól) fenil-szelenil-kloridot és 2,96 g (20 mmól)
4-allyl-anizolt, mely a (II) általános képletnek felel meg,
és 25 ml acetonitrilben van feloldva - adunk az elegyhez
fecskendővel. A reakcióelegyet 18 órán keresztül keverjük
szobahőmérsékleten, ezután egy celit-betéten keresztül szűr-
jük és kb. 15 ml flash szilikagéllal kezeljük. Az elegyet
bepároljuk por képződéséig legfeljebb 30 °C-on és a cimbán

adott vegyületet flash kromatográfiával választjuk el (10 % éter hexánban). A terméket (3,39 g, 53 %) fehér kristályok alakjában kapjuk meg.

Op: 20-30 °C

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2,90-3,19 (m, 4),
3,79 (s, 3), 4,80 (dm, 1, $J= 47,6$ Hz), 6,83
(d, 2, $J= 8,7$ Hz), 7,10 (d, 2, $J= 8,7$ Hz),
7,25 (m, 3), 7,50 (m, 2). $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3)

δ (vs. CFCl_3 , 282 MHz) - 171,6 (dtt, $J= 46,2, 27,$
21 Hz); MS (CI/CH_4) m/z 325 ($\text{M}^+ \text{ } ^{80}\text{Se-re}$).

Elemanalizis adatok a $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FOSe}$ képletre

Számított: C 59,44 %, H 5,30 %;

Talált: C 59,50 %, H 5,29 %.

2. példa

Eljárás 3-(4-metoxi-fenil)-2-fluor-1-propén, (I)

általános képletű vegyület előállítására

Az 1. példa termékének (1,0 g, 3 mmól) 100 ml szén-tetrakloriddal készített oldatát -20 °C-re hűtjük és ózont buborékoltatunk az oldaton keresztül, míg állandóan világos kék színűvé válik. Hozzáadunk 0,6 g (6 mmól) diizopropil-amint és az oldatot 16 órán keresztül hevítjük visszafolyóhűtő alkalmazásával, mossuk jéghideg hig sósavval (2-szer, egyenként 50 ml-lel), vizes nátrium-karbonáttal (50 ml) és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldat-

tot bepároljuk míg olaj képződik és flash kromatográfiával (hexán) tisztítjuk; 415 mg (83 %) 3-(4-metoxifenil)-2-fluor-1-propént kapunk szintelen olaj alakjában. Egy kis mintát desztillálunk golyóshűtővel 50-60 °C-on (0,05 mm), ekkor analitikai tisztaságu 3-(4-metoxifenil)-2-fluor-1-propént nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3,43 (d, 1, $J=14,9$ Hz), 3,80 (s, 3), 4,21 (ddt, 1, $J=49,4, 2,8, 0,9$ Hz), 4,58 (dd, 1, $J=16,8, 2,7$ Hz), 6,86 (d, 2, $J=8,7$ Hz), 7,17 (d, 2, $J=8,7$ Hz), 7,17 (d, 2, $J=8,7$ Hz); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3) δ (vs. CFCl_3 , 282 MHz) = 95,0 (ddt, $J=49,1$ 15,8, 15,2 Hz);
 MS (CI/CH_4) m/z 167 (MH^+).

Elemenanalízis adatok a $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FO}$ képletre:

Számított: C 72,27 %, H 6,67 %;

Talált: C 72,33 %, H 6,78 %.

3. példa

Eljárás 4-allil-1-(4-metoxi-benzil-oxi)-benzol,

(II) általános képletű vegyület előállítására

6,14 g (0,046 mól) 4-allil-fenolt, 6,3 ml (0,046 mól) 4-metoxi-benzil-kloridot, 8,3 g (0,06 mól) kálium-karbonátot és katalitikus mennyiségű kálium-jodidot el-

keverünk kb. 200 ml acetonban és visszafolyóhűtő alkalmazásával, keverés közben melegítjük. A reakciót hagyjuk előrehaladni egy éjjelen át, utána az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és felhígítjuk kb. 100 ml vízzel. A terméket etil-acetátba extraháljuk (3-szor, egyenként 300 ml) és utána szárítjuk magnézium-szulfát/kálium-karbonáton, szűrjük és vákuumban bepároljuk, ekkor megkapjuk a címben adott vegyületet mint világos sárga szilárd anyagot, op: 59-61 °C.

4. példa

Eljárás 3-(4-metoxi-benzil-oxi-fenil)-2-fluor-1-(fenil-szelenil)propán, (III) általános képletű vegyület előállítására

1,81 g (9,432 mmól) fenil-szelen-kloridot és 2,5 g (19,65 mmól) ezüst-fluoridot külön-külön bemérünk egy-egy szárítószekrényben szárított, egynyaku lombikba egy keztyűs tasakban, nitrogén atmoszférában. Mindegyik lombikba 15 ml acetonitrilt adagolunk. A 3. példa termékének 3 g-ját feloldjuk 15 ml acetonitrilben és az ezüst-fluoridot tartalmazó lombikba adagoljuk. Ezután hozzáadjuk a fenil-szelen-kloridot és a reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet kis mennyiségű szilikagélen át szűrjük, kloroformmal eluáljuk és csökkentett nyomáson bepároljuk, így 2,94 g olajat nyerünk. Flash

kromatográfiával tisztítva (10 % éter/hexán) 1,83 g fehér szilárd anyag keletkezik (64,3 %-os hozam).

Elemenanalízis adatok a $C_{23}H_{23}FO_2$ képletre:

Számított:	C 64,33 %	H 5,40 %
Talált:	C 64,42 %	H 5,37 %

5. példa

Eljárás 3-[4-metoxi-benzil)-4-oxi-fenil]-2-fluor-1-propén előállítására

A 2. példában leírtakhoz hasonló módon feloldjuk a 4. példa szerinti termék 1,37 g-ját (3,19 mmól) 100 ml széntetrakloridban, $-20^{\circ}C$ -ra hűtjük és ózonnal kezeljük, míg a világos kék szín megmarad. A reakciót leállítjuk 323 mg (3,19 mmól) diizopropil-aminnal és egy éjjelen át melegítjük visszafolyóhűtő alkalmazásával. Flash kromatográfiával történő tisztítás (20 % éter/hexán) után 387 mg terméket (66,4 % cimen adott vegyületet a kinyert kiindulási anyagra számítva) nyerünk.

Elemenanalízis adatok a $C_{17}H_{17}FO_2$ képletre

Számított:	C 74,92%	H 6,29 %
Talált:	C 74,50%	H 6,10 %
	74,32 %	6,23 %

op: 77-78 $^{\circ}C$.

6. példa

Eljárás 3-(4-hidroxi-fenil)-2-fluor-1-propén, (I)
általános képletű vegyület előállítására

30 mg (0,110 mmól) 3-[(4-metoxi-benzil)-4-oxi-fenil]-
 -2-fluor-1-propént, azaz az 5. példa vegyületét telített me-
 tanolos sósavval kezeljük és szobahőmérsékleten egy órán ke-
 resztül keverjük. Az oldatot ezután 50 ml hidegen telített
 nátrium-kloridba öntjük, 20 ml éterrel hígítjuk és pH-ját
 10-es értékre állítjuk be hideg 0,5 n nátrium-hidroxiddal.
 Az elegyet háromszor egymásután mossuk 15 ml 0,5 n nátrium-
 -hidroxid adagokkal, és az egyesített vizes fázisokat 50 ml
 éterrel mossuk. A vizes fázisokat ezután hideg 1 n sósavval
 pH = 1 értékig savanyítjuk, szilárd NaCl-t adunk hozzá és a
 terméket éterrel extraháljuk (3 x 50 ml), MgSO₄-on szárítjuk
 és csökkentett nyomáson bepároljuk, mire 8 mg tiszta olajat
 kapunk (40 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,42 (d, 2, J= 15 Hz),
 4,22 ddt, 1, J= 46,5, 2,1, 0,6 Hz), 4,61 (dd, 1,
 J= 16,8, 2,7 Hz), 6,79 (d, 2, J= 8,4 Hz), 7,12
 (d, 2, J= 8,7 Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃) (vs. CFA₃,
 282 MHz)-95,05 (ddt, J= 6,64, 49,1, 15,2 Hz);
 MS (CI/CH₄) m/z 153 (MH⁺) HRMS C₉H₉FO képletre
 számítva 152,0367; talált 152,0636.

7. példa

Eljárás 3-fenoxi-2-fluor-1-propén, (I) általános képletű vegyület előállítására

Ha az 1. példában lévő 4-allyl-anizolt allyl-fenil-éterrel helyettesítjük és az 1. és 2. példákban leírt eljárást követjük, megkapjuk a címben adott vegyületet 67 %-os hozammal.

Elemanalízis adatok a C_9H_9FO képletre számítva:

Számított:	C 71,4 %	H 5,96 %
Talált:	C 71,1 %	H 5,99 %

Hasonló módon, ha a következő vegyületeket (vagyis valamely (II) általános képletű vegyületet) alkalmazzuk 4-allyl-anizol helyett, és az 1. és 2. példák szerinti eljárást követjük, a következő vegyületeket állíthatjuk elő.

Kiindulási anyag:

Termék:

3-fenil-1-propén	2-fluor-3-fenil-1-propén
2-ciklohexil-etilén	2-fluor-2-ciklohexil-etilén
2-ciklopentil-etilén	2-fluor-2-ciklopentil-etilén
vinil-naftilén	2-(β -fluor-vinil)-naftilén
3-(2-tienil)-1-propén	2-fluor-3-(2-tienil)-1-propén
3-(3-tienil)-1-propén	2-fluor-3-(3-tienil)-1-propén
2-ciklododekail-etilén	2-fluor-2-ciklododekail-etilén
3-(2-tetrahydrofuranil)-1-propén	2-fluor-3-(2-tetrahydrofuranil)-1-propén

Ugyancsak ha a következő kiindulási anyagokat alkalmazzuk a 3. példa szerinti eljárásban a 4-allil-fenol helyett és a 3-6 példák szerinti eljárásokat követjük, a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

kiindulási anyag: 3-metil-4-(4-metoxi-benzil-oxi)-allil-benzol, termék: 3-(3-metil-4-hidroxi-fenil)-2-fluor-1-propén;

kiindulási anyag: 3,5-diklór-4-(4-metoxi-benzil-oxi)-allil-benzol, termék: 3-(3,5-diklór-4-hidroxi-fenil)-2-fluor-1-propén.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti eljárást módosíthatjuk anélkül, hogy meghaladnánk a találmány tárgykörét.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R jelentése adott esetben szubsztituált 3-12 szénatomos monociklusos szénhidrogéncsoport; adott esetben szubsztituált 5 és 6 tagú aromás heterociklusos csoport; 3-10 szénatomos heterociklusos csoport; kondenzált és áthidalt policiklusos csoport; vagy

R jelentése adott esetben szubsztituált 1-16 szénatomos alkilcsoport; adott esetben szubsztituált 1-16 szénatomos heteroalkilcsoport; vagy egy fenti ciklusos csoport és egy fenti heteroalkilcsoport kombinációja; és

ahol az adott esetben szubsztituált csoportok egy vagy több szubsztituenset tartalmaznak, és e szubsztituensek jelentése 1-16 szénatomos alkilcsoport, 1-16 szénatomos alkoxics csoport, hidroxics csoport, amincsoport, védett kén- és nitrogénszármazék, ketoncsoport, acetálcsoport, ketálcsoport, fluoatom, klóratom és brómatom,

azzal j e l l e m e z v e, hogy

a) (III) általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol SePh jelentése fenil-szelenid-csoport úgy, hogy fenil-szelenil-kloridot vagy fenil-szelenil-bromidot és ezüst-fluoridot valamely (II) általános képletű vegyülettel - melyben

X jelentése R vagy R védőcsoportja - aprotikus oldószerben reagáltatunk; majd

b) a (III) általános képletű vegyületeket ózonnal klórozott oldószerben szobahőmérséklet és -25°C hőmérséklettartományban kezeljük; és

c) a b) lépésben kapott vegyületeket nem-nukleofil aminnal 80°C és reflux hőmérséklet között reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont a) lépése szerinti eljárás a (III) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R és SePh jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont b) és c) lépése szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

4. Eljárás az (I)a) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy

a) (IIIa) általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol SePh jelentése fenil-szelenid-csoport úgy, hogy fenil-szelenil-kloridot vagy fenil-szelenil-bromidot és ezüst-fluoridot valamely (IIa) általános képletű vegyülettel -

melyben X jelentése R vagy R védőcsoportja - aprotikus oldószerben reagáltatunk; majd

b) a (IIIa) általános képletű vegyületeket ózonnal klórozott oldószerben szobahőmérséklet és -25°C hőmérséklettartományban kezeljük; és

c) a b) lépésben kapott vegyületeket nem-nukleofil aminnal 80°C és reflux hőmérséklet között reagáltatjuk.

5. A 4. igénypont a) lépése szerinti eljárás a (IIIa) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R és SePh jelentése a 4. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

6. A 4. igénypont b) és c) lépése szerinti eljárás az (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése a 4. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

7. Az 1., 2., 4. vagy 5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyületeket fenil-szelenil-kloriddal reagáltatjuk, és aprotikus oldószerként acetonitrilt használunk.

8. Az 1., 3., 4. vagy 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az ózonolízist szén-

-tetrakloridban, -15°C és -25°C hőmérséklettartományban végezzük.

9. Az 1., 3., 4. vagy 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a c) lépést reflux körülmények között végezzük és aminként diizopropil-amint használunk.

10. Az 1., 3., 4. vagy 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az ózonkezelést telítésig végezzük.

11. Az 1. vagy 4. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet fenil-szelenil-kloriddal és ezüst-fluoriddal acetonitrilben reagáltatunk, majd a kapott (III) általános képletű vegyületet ózonnal szén-tetrakloridban -15°C és -25°C hőmérséklettartományban reagáltatjuk, amíg az elegy ózonnal telitődik, majd a kapott vegyületet diizopropil-aminnal reflux körülmények között reagáltatjuk.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás 3-(4-metoxi-fenil)-2-fluor-1-propén, 3-[(4-metoxi-benzil)-4-oxi-fenil]-2-fluor-1-propén, 3-(4-hidroxi-fenil)-2-fluor-1-propén vagy 3-fenoxi-2-fluor-1-propén előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

A megbeszélésről
 S. E. G. & K.
 BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
 ÉS SZABADALMI IRODA
 1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
 TELEFON: 193-3733

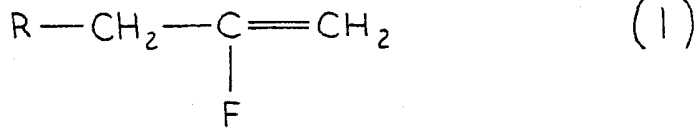
2 lap nyz *[Handwritten signature]*

4597/90

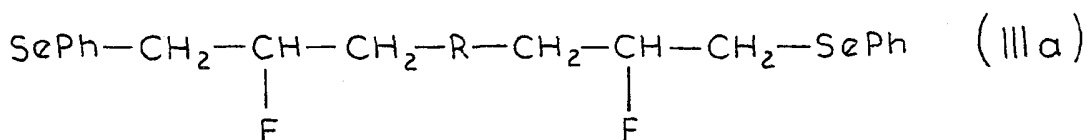
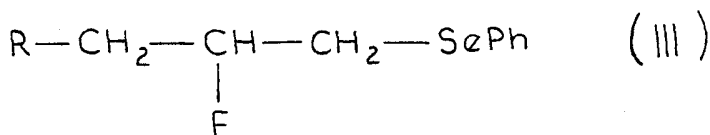
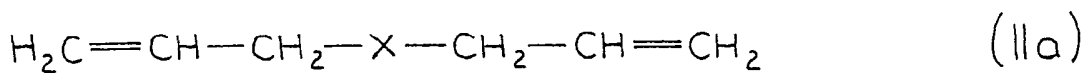
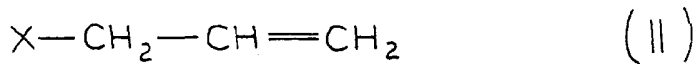
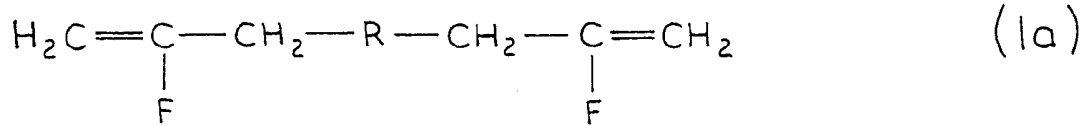
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

3041

2/1



-54336-



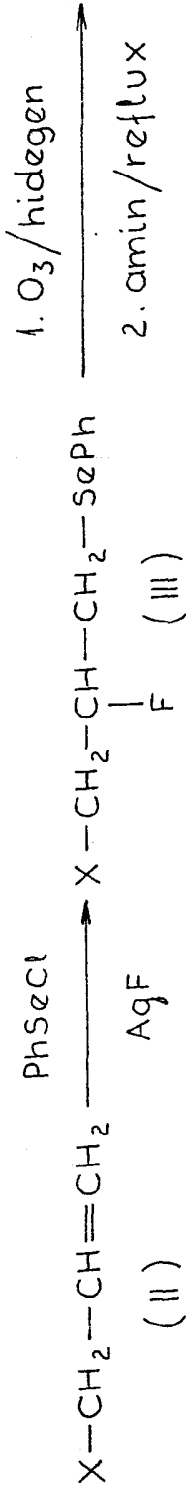
65-77/40



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2/2

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

