



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244901
(11) (B2)

[22] Přihlášeno 23 07 81
[21] [PV 5645-81]

[32] [31] [33] Právo přednosti od 02 01 81
[222 202] Spojené státy americké

[40] Zveřejněno 17 09 85

[45] Vydáno 15 07 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 263/44
(C 07 D 263/44,
263/32)
//A 61 K 31/42

(72)

Autor vynálezu

SCHNUR RODNEY CAUGHREN, NOANK, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby racemických nebo opticky aktivních 5-substituovaných oxazolidin-2,4-dionů

1

Vynález se týká způsobu výroby určitých 5-fenyl- a 5-naftylderivátů oxazolidin-2,4-dionu, které jsou užitečné jako hypoglykemická činidla.

Přes již dřívější objev insulinu a jeho následující rozsáhlé použití při léčbě diabetes, a přes novější objev a použití sulfonylmočovin (například preparátů chlorpropamid, tolbutamid, acetohexamid a tolazamid) a biguanidů (například preparátů phenformin) jako orálně aplikovatelných hypoglykemických činidel, je léčba diabetes stále málo uspokojivá. Použití insulinu, nutné u vysokého procenta diabetiků, u nichž nejsou účinná stávající syntetická hypoglykemická činidla, vyžaduje několikanásobnou denní injekční aplikaci, kterou si pacient obvykle provádí sám. Stanovení vhodného dávkování insulinu vyžaduje časté zjišťování obsahu cukru v moči nebo krvi. Aplikace příliš vysoké dávky insulinu vede k hypoglykemii, která může mít za následek mírné abnormality v hladině glukosy v krvi až kóma, nebo dokonce i smrt.

V případech, kdy jsou účinná, se před insulinem upřednostňují syntetická hypoglykemická činidla, která se snadněji aplikují a mají menší sklon vyvolávat těžké hypoglykemické reakce. Klinicky upotřebitelné hypoglykemické prostředky však naneštěs-

2

tí vykazují jiné projevy toxicity, které omezují jejich použití. Obecně však platí, že selže-li v individuálním případě některé z těchto činidel, může mít jiné činidlo v takovémto případě úspěch. Z výše uvedeného je zřejmé, že existuje neustálá potřeba hypoglykemických činidel, která by byla méně toxická nebo bylo úspěšná v případě, kde jiná činidla selhávají.

Kromě shora jmenovaných hypoglykemických prostředků byla již popsána celá řada dalších sloučenin vykazujících tento typ účinnosti, jak v poslední době přehledně shrnul Blank [viz Burger's Medicinal Chemistry, 4. vydání, část II, John Wiley and Sons, N. Y. (1979), str. 1 057 až 1 080].

5-naftyloxazolidin-2,4-diony, jakož i účinnější látky ze skupiny 5-fenyloxazolidin-2,4-dionů podle vynálezu, jsou novými sloučeninami, a to nehledě na skutečnost, že oxazolidin-2,4-diony jsou jako skupina sloučenin dalekosáhlé známé [rozsáhlý přehled těchto látek je uveden v práci Clark—Lewis, Chem. Rev. 58, str. 63 až 99 (1958)].

Mezi známé sloučeniny náležející do této skupiny patří 5-fenyloxazolidin-2,4-dion, různě popisovaný jako meziprodukt pro výrobu určitých antibakteriálních činidel β -laktamového typu [viz americký patent č. 2 721 197], jako antidepresivní prostředek

[viz americký patent č. 3 699 229] a jako antikonvulsivní prostředek [viz Brink a Freeman, J. Neuro. Chem. 19 (7), str. 1 783 až 1 788 (1972)], a dále sem patří řada 5-fenyloxazolidin-2,4-dionů substituovaných na fenylovém kruhu, jako například 5-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion [viz King a Clark—Lewis, J. Chem. Soc., str. 3 077—3 079 (1961)], 5-(4-chlorfenyl)oxazolidin-2,4-dion [viz Najer a spol., Bull. soc. chim. France, str. 1 226 až 1 230 (1961)], 5-(4-methylfenyl)oxazolidin-2,4-dion [viz Reibsoner a spol., J. Am. Chem. Soc. 61, str. 3 491 až 3 493 (1939)] a 5-(4-aminofenyl)oxazolidin-2,4-dion [viz německý patent č. 108 026], jakož i 5-(2-pyrryl)oxazolidin-2,4-dion [viz Ciamacian a Silber, Gazz. chim. ital., 16, 357 (1886); Ber. 19, 1 708 až 1 714 (1886)].

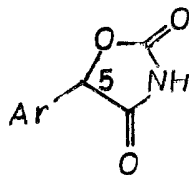
Nyní bylo zjištěno, jak je detailně diskutováno níže, že některé z těchto sloučenin rovněž vykazují hypoglykemickou účinnost.

Hypoglykemická účinnost známých 5-aryloxazolidin-2,4-dionů, zjišťovaná autorem vynálezu, je uvedena v následující tabulce I. Biometodologie používaná při tomto stanovení je detailněji diskutována níže. Základní fenylderivát má dobrou účinnost v dávce 25 mg/kg.

Substituce fenylového kruhu methoxyskupinou v poloze 4 vede k úplné ztrátě účinnosti dokonce i při aplikaci v dávce 100 mg/kg. 2,4-Dimethoxy- a 2,3-dimethoxyanalogy nejsou rovněž účinné v testované dávce 10 mg/kg. Překvapující a neočekávané však je, že zavede-li se do polohy 2 methoxyskupina, a to buď samostatně, nebo v kombinaci se substitucí polohy 5 nebo 6 dalšími vybranými skupinami, vykazují výsledné sloučeniny mimořádnou hypoglykemickou účinnost při aplikaci v těch dávkách, v nichž základní fenylderivát a jiné známé analogy účinné nejsou.

Tabulka I

Hypoglykemická účinnost známých oxazolidin-2,4-dionů při testu tolerance glukosy (krysa)



Ar	pozn.	dávka (mg/kg)	snížení hladiny glukosy h) v krvi v %	
			0,5 hodiny	1 hodina
fenyl	(a, b)	25	25	21
		10	10	11
		5	6	4
benzyl	(b, c)	10	3	3
		25	9	12
4-methoxyfenyl	(d)	100	10	9
			5	3
		25	5	4
2,4-dimethoxyfenyl	(d)	10	2	3
2,3-dimethoxyfenyl	(e)	10	—8	—7
4-chlorfenyl	(e)	100	16	19
		25	7	2
4-methylfenyl	(f, b)	100	10	9
		50	6	6
2,5-dimethylfenyl	(f)	10	21	13
		5	6	6
4-aminofenyl	(g, b)	100	0	—2
2-pyrryl	(c)	100	11	8

Legenda:

poznámky

(a) viz text;

(b) jsou známé další homology, například 5-methyl-5-fenyl-, 5-(4-ethylfenyl)- a 5-(4-methylaminofenyl)- [viz Clark—Lewis, Chem. Rev. 58, str. 63 až 99 (1958)];

(c) viz Clark—Lewis, ibid.

(d) King a Clark—Lewis, J. Chem. Soc., str. 3 077 až 3 079 (1951);

(e) Najer a spol., Bull. Soc. Chim. France, str. 1 226—1 230 (1961); Chem. Abs. 55, str. 27 268 až 27 269;

(f) Reibsoner a spol., J. Am. Chem. Soc. 61, str. 3 491—3 493 (1939);

(g) německý patent č. 108 026.

(h) při snížení o 8 % nebo méně se testovaná látka v dané dávce pokládá za neúčinnou.

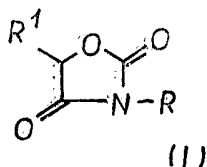
Dále pak zavedení aminoskupiny do polohy 4 fenylového derivátu, za vzniku známého 5-(4-aminofenyl)oxazolidin-2,4-dionu, má rovněž za následek neúčinnost tohoto produktu, a to dokonce v dávce 100 mg/kg, zatímco analogický 2-acetamidofenylderivát má účinnost srovnatelnou s účinností 2-methoxysloučenin. Obdobně zavedení halogenu (chloru) do polohy 4 snižuje účinnost, zatímco 2-fluorfenylový derivát podle vynálezu má vynikající účinnost, opět srovnatelnou s účinností 2-methoxysloučenin.

Oxazolidin-2,4-dion a substituované oxazolidin-2,4-diony (konkrétně 5-methyl- a 5,5-dimethylderiváty) byly již popsány jako kyselé zbytky vhodné k přípravě adičních solí hypoglykemicky účinných, bazických biguanidů s kyselinami (viz americký patent č. 2 961 377). Nyní bylo zjištěno, že ani samotný oxazolidin-2,4-dion, ani 5,5-dimethyl-oxazolidin-2,4-dion nevykazují hypoglykemickou účinnost sloučenin podle vynálezu.

V poslední době byla popsána skupina spirooxazolidin-2,4-dionových derivátů, které působí jako inhibitory aldose-reduktasy a tím jsou užitečné k léčbě určitých komplikací diabetes (viz americký patent č. 4 200 642).

Způsob výroby 3-aryloxazolidin-2,4-dionů (kde arylová skupina obsahuje 6 až 12 atomů uhlíku a je popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenů, methylovými nebo methoxylovými skupinami), je předmětem dalšího amerického patentu z poslední doby (viz americký patent č. 4 220 787). Použitelnost těchto sloučenin, které jsou isomerní s různými látkami podle vynálezu, není specifikována.

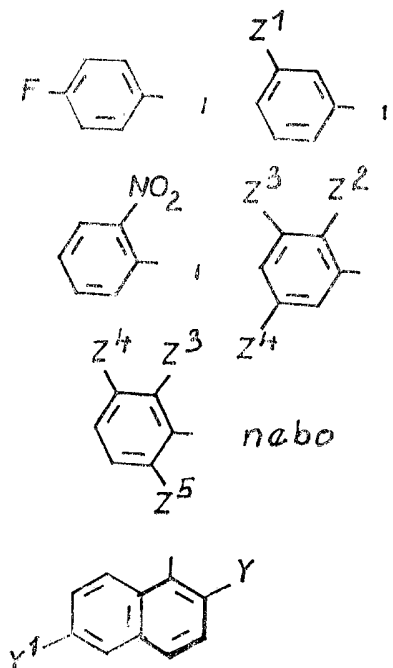
Předmětem vynálezu je způsob výroby racemických nebo opticky aktivních 5-substituovaných oxazolidin-2,4-dionů obecného vzorce I



ve kterém

R znamená atom vodíku, acetylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cyklohexylkarbamoylovou skupinu a

R¹ představuje zbytek vzorce



kde

Z¹ představuje atom chloru nebo trifluormethylovou skupinu,

Z² znamená atom chloru, methylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu,

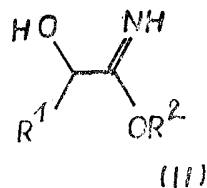
Z³ představuje atom vodíku, methylovou skupinu, atom halogenu nebo methoxyskupinu,

Z⁴ znamená atom vodíku, atom halogenu, methylovou skupinu, nitroskupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku s tím omezením, že představuje-li R atom vodíku, pak Z³ neznámá atom vodíku a Z³ a Z⁴ současně neznámají methylové skupiny,

Z⁵ představuje atom vodíku, atom fluoru nebo nitroskupinu,

Y znamená atom vodíku, atom fluoru, methylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo benzyloxyskupinu a

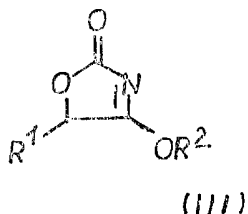
Y¹ představuje atom vodíku nebo methoxy skupinu, a farmaceuticky upotřebitelných solí těchto sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku, který se provádí tak, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 má shora uvedený význam a

R^2 představuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nechá reagovat s fosgenem v přítomnosti inertního organického rozpouštědla a vzniklá sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, se hydrolyzuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, načež se popřípadě získá racemická sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku, rozštěpí na opticky aktivní isomery oddělením diastereomerních solí vytvořených s opticky aktivním aminem a regenerací opticky aktivního isomeru okyselením, a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, kde R znamená atom vodíku, acyluje příslušným chloridem kyseliny nebo odpovídajícím anhydridem či isokyanátem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž R má shora uvedený význam s výjimkou atomu vodíku, a výsledný produkt se izoluje jako takový nebo ve formě své farmaceuticky upotřebitelné soli.

Předpokládá se, že vysokou účinnost, charakteristickou pro látky podle vynálezu, zakládají v první řadě ty sloučeniny, v nichž R znamená atom vodíku, a že ty sloučeniny, v nichž R představuje některý z řady zbytků karbonylových derivátů definovaných výše, představují tzv. prekursory těchto léčiv, z nichž se karbonylový postranní řetězec odštěpuje hydrolýzou za fyziologických podmínek, za vzniku odpovídajících plně aktivních sloučenin, v nichž R znamená atom vodíku.

Výrazem „farmaceuticky upotřebitelné soli“ se označují takové soli, jako soli s alkalickými kovy (například soli sodné a draselné), soli s kovy alkalických zemin (například soli vápenaté a hořečnaté), soli hliníkové, soli amonné a soli s organickými aminy, jako s benzathinem (N,N'-dibenzylethylendiaminem), cholinem, diethanolaminem, ethylendiaminem, megluminem (N-methylglukaminem), benethaminem (N-benzylfenethylaminem), diethylaminem, piperazinem,

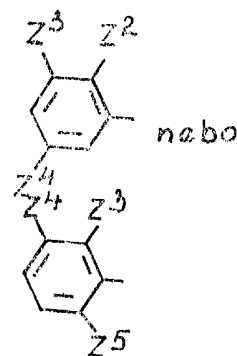
tromethaminem (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiolem), prokainem apod.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují hypoglykemickou účinnost, která umožňuje jejich klinické využití k snižování hladiny glukosy v krvi hyperglykemických savců, včetně lidí, na normální hodnotu. Speciální výhoda popisovaných sloučenin tkví v tom, že tyto látky snižují hladinu glukosy v krvi na normální hodnotu bez toho, že by způsobovaly hypoglykémii. Sloučeniny podle vynálezu byly testovány co do hypoglykemické (antihyperglykemické) účinnosti na krysách, za použití tzv. testu tolerance glukosy, detailněji popsaného níže.

Vzhledem ke své vyšší hypoglykemické účinnosti jsou výhodné ty sloučeniny, v nichž R znamená atom vodíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli. Z fenylderivátů shora uvedeného obecného vzorce I jsou vzhledem ke své vynikající hypoglykemické účinnosti výhodné ty sloučeniny, v nichž

R má shora uvedený význam a

R^1 představuje zbytek vzorce



v nichž

Z^3 a Z^4 znamenají atomy vodíku a

Z^5 představuje atom fluoru nebo

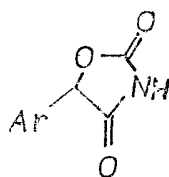
Z^2 znamená alkoxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku a

Z^1 představuje atom vodíku, atom halogenu nebo methylovou skupinu, a farmaceuticky upotřebitelné soli těchto shora uvedených sloučenin, v nichž R znamená vodík.

Známé analogy těchto sloučenin buď vůbec nemají hypoglykemickou účinnost, nebo jsou alespoň méně účinné než základní fenylderivát. Naproti tomu shora popsané sloučeniny překvapivě vykazují neočekávaně vysokou účinnost. Jak je uvedeno v následující tabulce II, vykazují všechny tyto sloučeniny účinnost v dávce 5 mg/kg nebo v dávce nižší. V této dávce jsou všechny známé sloučeniny, včetně základního fenylového derivátu, neúčinné.

Tabulka II

Hypoglykemická účinnost výhodných oxazolidin-2,4-dionů při testu tolerance glukosy (krysa)



Ar	dávka (mg/kg)	snížení hladiny glukosy v krvi (%)	
		0,5 hodiny	1 hodina
2-fluorfenyl-	5	4	10 ^(a)
6-methoxy-	5	12	19
	2,5	3	14
	5	14	8
2-methoxyfenyl-	5	14	14
		9	10
		22	17
5-brom-	5	38	29
5-chlor-	5	24	17
		14	10
		16	16
5-fluor-	5	10	11
		15	13
		12	15
5-methyl- 2-ethoxyfenyl-	5	11	12
	5	9	1
	5	9	2

Legenda: ^(a) 14 po 2 hodinách

Vzhledem ke své zvlášť mimořádné účinnosti jsou z fenylderivátů podle vynálezu výjimečně cenné ty sloučeniny obecného vzorce I, v nichž Z² znamená alkoxy skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku a Z¹ představuje atom vodíku, chloru nebo fluoru, zvláště pak

5-(2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion,

5-(2-ethoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion,

5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion,

5-(5-fluor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion,

5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion a

5-(2-fluor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion.

Z naftalenových derivátů podle vynálezu jsou výhodné ty sloučeniny, v nichž

Y znamená atom vodíku, methylovou skupinu, methoxyskupinu nebo atom fluoru a Y¹ představuje atom vodíku, nebo oba

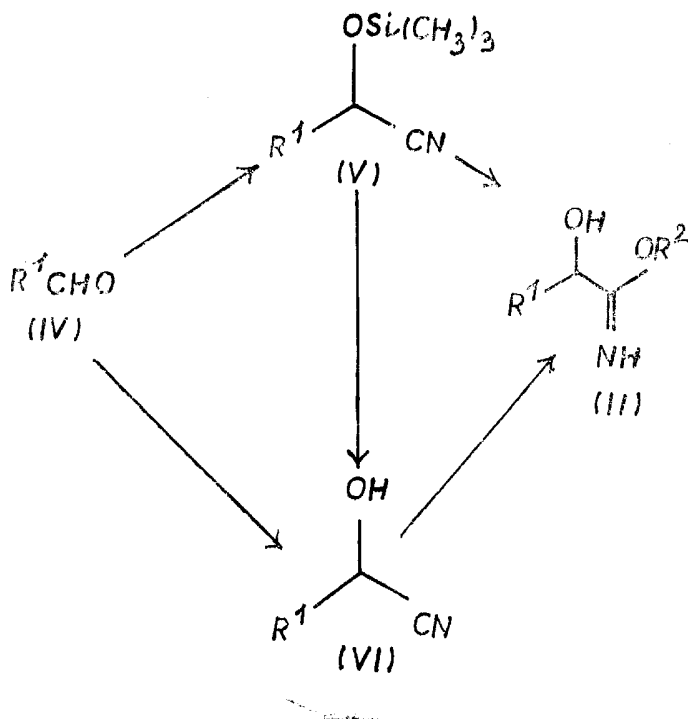
symboly Y a Y¹ znamenají methoxyskupinu.

Vzhledem ke své mimořádně vysoké hypoglykemické účinnosti je zvláště výhodnou sloučeninou 5-(2-methoxy-1-naftyl)oxazolidin-2,4-dion.

Způsob podle vynálezu se účelně provádí tak, že se karboximidát shora uvedeného obecného vzorce II nechá reagovat s fosgenem v inertním rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, v přítomnosti 2 až 2,3 ekvivalentu terciárního aminu (například triethylaminu nebo N-methylmorfolinu).

Další ekvivalent terciárního aminu se používá v případě, že se karboximidát nasazuje k reakci ve formě své adiční soli s kyselinou (například ve formě hydrochloridu). Reakční teplota nehraje rozhodující úlohu, v počátečním stadiu reakce se však dává přednost nižším teplotám (například od -10 do 10 °C), zvláště pak v případě, má-li se izolovat intermediární 4-alkoxyoxazol-2-on obecného vzorce III. Izolace tohoto meziproduktu se provádí tak, že se reakční směs jednoduše odpaří k suchu. Následující reakci při vyšší teplotě (například 20 až 150 °C) nebo zpracováním v přítomnosti vody se meziprodukt obecného vzorce III převede na žádaný oxazolidin-2,4-dion.

Karboximidát obecného vzorce II se účelně připravuje z odpovídajícího aldehydu postupem podle následujícího schématu:



Aldehyd (IV) se převede na kyanhydrin (VI) standardním postupem (například přes adukt s hydrogensířičitanem, který se pak podrobí reakci s kyanidem ve dvoufázovém systému voda — organické rozpouštědlo). Alternativně je možno aldehyd převést na trimethylsilyl-kyanhydrin, a to reakcí s trimethylsilylkarbonitrilem v přítomnosti katalytického množství Lewisovy kyseliny, například jodidu zinečnatého. Je-li aldehyd pevný, používá se obecně inertní organické rozpouštědlo (například methylenchlorid nebo ether), v případě kapalného aldehydu je popřípadě možno rovněž použít tohoto rozpouštědla. Reakční teplota nehraje rozhodující úlohu. Reakce se účelně zahajuje při snížené teplotě (například při teplotě 0 až 5 °C) a pak se nechá probíhat při teplotě místnosti po dobu několika hodin nebo dnů, jak je třeba k úplnému ukončení reakce. Je-li to žádoucí, lze trimethylsilyl-ester hydrolyzovat na kyanhydrin, účelně při snížené teplotě (například —10 °C) ve dvoufázovém systému tvořeném jednak silnou vodnou kyselinou a jednak organickým rozpouštědlem.

Jak kyanhydrin (VI), tak trimethylsilyl-ether (V) se pak alkoholózou katalyzovanou silnou kyselinou (za striktně bezvodých podmínek) převede na karboximidát (II). Účelně se postupuje tak, že se nitril jednoduše rozpustí v alkoholu nasyceném chlorovodíkem a roztok se nechá stát až do ukončení tvorby karboximidátu. Teplota v tomto případě nehraje rozhodující roli, i když nižší teploty (například 0 až 25 °C) obecně vedou k optimálnějším výtěžkům.

Aldehydy potřebné pro shora popsané syntézy jsou v široké míře dostupné buď

obchodně, nebo postupy známými z literatury, jako jsou Sommeletova reakce [například o-tolualdehyd, Weygand, „Organic Preparations“, Interscience, New York, 1945, str. 156; 1-naftaldehyd, Angyal a spol., Org. Syntheses 30, str. 67 (1950); 2-naftaldehyd, Badgen, J. Chem. Soc., str. 536 (1941)], rozklad arylsulfonhydrazidů [například o-chlorbenzaldehyd, McCoubrey a Mathieson, J. Chem. Soc., str. 701 (1949)], hydrolýza geminálních dihalogenidů [například o-fluorbenzaldehyd, Marvel a Hein, J. Am. Chem. Soc. 70, str. 1896 (1948)], náhrada diazoniové skupiny halogenem [například m-chlorbenzaldehyd a m-brombenzaldehyd, Buck a Ide, Org. Syntheses II, 130 (1943)], oxidace primárního alkoholu [například 1-naftaldehyd, West, J. Am. Chem. Soc. 44, str. 2658 (1922)], Rosenmundova redukce [například 2-naftaldehyd, Hershberg a Cason, Org. Synthese 21, str. 84 (1941)], Stephenova redukce nitrilů [například m-tolualdehyd, Bowen a Wilkinson, J. Chem. Soc., str. 750 (1950)], reakce Grignardových činidel s orthoestery kyseliny mravenčí nebo s ethoxymethylenanilinem [například 2-naftaldehyd a o-tolualdehyd, Sah, Rec. trav. chim. 59, str. 1024 (1940)] nebo alkylace hydroxyaldehydů [například o-ethoxybenzaldehyd, Icke a spol., Org. Syntheses 29, str. 63 (1949)].

Další metody jsou zmíněny v níže uvedených přípravách.

Farmaceuticky upotřebitelné soli sloučenin podle vynálezu se snadno připraví reakcí sloučeniny ve formě kyseliny s příslušnou bází, obvykle s jedním ekvivalentem této báze, v pomocném rozpouštědle. Jako

typické báze lze uvést hydroxid sodný, methoxid sodný, ethoxid sodný, natriumhydrid, methoxid draselný, hydroxid hořečnatý, hydroxid vápenatý, benzathin, cholin, diethanolamin, ethylendiamin, meglumin, benethamin, diethylamin, piperazin a tromethamin. Výsledná sůl se izoluje zahuštěním reakční směsi k suchu nebo přidáním nerozpouštědla. V některých případech je možno žádané soli připravit smísením roztoku kyseliny s roztokem kationické soli jiné kyseliny (například sodné soli ethylhexanové kyseliny nebo hořečnaté soli kyseliny olejové), za použití rozpouštědla, z něhož se žádaná kationická sůl vysráží, přičemž výslednou sůl lze pochopitelně izolovat i jiným způsobem, jako zahuštěním reakční směsi a přidáním nerozpouštědla.

3-acylované deriváty podle vynálezu se snadno připraví za použití standardních acylačních podmínek, například reakcí soli oxazolidin-2,4-dionu (jako takové nebo účelně připravené in situ přidáním jednoho ekvivalentu terciárního amínu, jako triethylaminu nebo N-methylmorfolinu, k ekvivalentu chloridu či anhydridu příslušné kyseliny) nebo oxazolidin-2,4-dionu s příslušným organickým isokyanátem, popřípadě v přítomnosti katalytického množství terciární aminové báze. V každém z těchto případů se reakce provádí v inertním rozpouštědle, jako v toluenu, tetrahydrofuranu či methylenchloridu. Teplota nehraje rozhodující úlohu a může se pohybovat v širokých mezích (například od 0 do 150 °C).

Je zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu jsou asymetrické a mohou proto existovat ve dvou opticky aktivních enantiomerních formách. Ty racemické sloučeniny podle vynálezu, které mají povahu kyselin, tvoří soli s organickými aminy. Takovéto racemické formy je tedy obecně možno rozštěpit na formy opticky aktivní klasickou metodou přípravy diastereomerních solí s opticky aktivními aminy, kteréžto soli je možno oddělit selektivní krystalizací.

Jako příklad je možno uvést krystalizaci

(+)-enantiomeru 5-(5-chlor-2-methoxy)oxazolidin-2,4-dionu ve formě soli s L-cincho-nidinem.

Krystalizace se provádí z ethanolu a z matečných louhů se izoluje odpovídající (–)-enantiomer. Bylo zjištěno, že obecně jedna z enantiomerních forem má vyšší účinnost než forma druhá.

Reakce používané k přípravě sloučenin podle vynálezu je možno obecně sledovat standardními metodami chromatografie na tenké vrstvě, za použití obchodně dostupných desek. Mezi vhodná eluční činidla náleží běžná rozpouštědla, jako chloroform, ethylacetát nebo hexan, nebo jejich kombinace, při jejichž použití je možno rozlišit výchozí látky, produkty, vedlejší produkty a v některých případech i meziprodukty. Aplikace těchto metod, jež jsou vesměs dobře známé, umožní další zlepšení metodologie konkrétních příkladů uvedených dále, například výběr optimálnějších reakčních časů a teplot, a napomůže i výběru optimálních postupů.

Oxazolidin-2,4-diony podle vynálezu je možno klinicky používat jako antidiabetická činidla. Hypoglykemickou účinnost požadovanou pro toto klinické použití dokládá níže popsany test na toleranci glukosy.

K testu se jako pokusná zvířata používají intaktní samci bílých krys. Pokusná zvířata se nechají cca 18 až 24 hodiny hladovět, pak se zvážejí, očíslovají se a podle potřeby se rozdělí do skupin po 5 nebo 6 zvířatech. Každé skupině pokusných zvířat se pak intraperitoneálně podá glukosa (1 g/kg) a orálně buď voda (kontrola), nebo testovaná sloučenina v dávce pohybující se obvykle v rozmezí od 0,1 do 100 mg/kg. Z ocasů jak kontrolních, tak ošetřených zvířat se během 3 hodin odebírají vzorky krve, v nichž se stanovuje obsah glukosy (mg/100 mililitry). V čase 0 je obsah glukosy v krvi kontrolních a ošetřených zvířat stejný. Snížení obsahu glukosy v % po 0,5 hodiny, 1 hodině, 2 hodinách a 3 hodinách se vypočte podle vztahu:

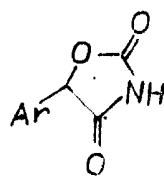
$$\frac{(\text{Obsah glukosy u kontrolní skupiny}) - (\text{obsah glukosy u ošetřené skupiny})}{(\text{obsah glukosy u kontrolní skupiny})} \times 100$$

Klinicky upotřebitelná hypoglykemická činidla vykazují v tomto testu účinnost. Hodnoty hypoglykemické účinnosti, naměřené pro sloučeniny podle vynálezu, jsou shrnuty do následujících tabulek III a IV. V těchto tabulkách je uvedeno snížení obsahu glukosy v % po 0,5 hodině a 1 hodině.

Snížení obsahu glukosy o 9 % nebo více obecně představuje statisticky významnou hypoglykemickou účinnost v tomto testu. Pro ty sloučeniny, které vykazují významnou účinnost až po 2 nebo 3 hodinách je tato účinnost uvedena v poznámkách.

Tabulka III

Hypoglykemická účinnost oxazolidin-2,4-dionů při testu tolerance glukosy (krysa)



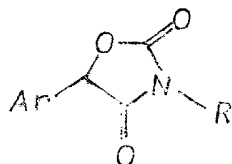
Ar	dávka (mg/kg)	snížení obsahu glukosy v krvi (%)	
		0,5 hodiny	1 hodina
fenyl	25	25	21
2-benzyloxy-	100	11	11
5-brom-2-methoxy-	10	20	16
2-chlor-	100	33	29
6-fluor-	10	12	13
6-methoxy-	5	14	18
	5	26	19
6-methylthio-	25	21	15
2,6-dichlor-	25	21	15
3-chlor-	100	26	21
5-fluor-2-methoxy-	10	15	11
6-methoxy-2-methyl-	10	12	9
5-chlor-2-ethoxy-	10	27	24
	5	11	12
5-chlor-2-methoxy	5	38	29
(+)- ^{b)}	5	24	17
(-)- ^{c)}	2,5	12	16
	2,5	26	22
3-methyl-	10	17	15
5-kyan-2-methoxy-	25	19	13
2-ethoxy-	10	24	22
5-fluor-	10	22	20
6-fluor-	5	9	2
2-fluor-	10	30	22
6-methoxy-	5	12	19
2,6-difluor-	25	25	22
3-fluor-	10	10	9
2-methoxy-5-methyl-	10	7	17 ^{f)}
4-fluor-	100	21	22
5-fluor-2-methoxy-	5	14	10
	5	16	16
5-fluor-2-methyl-	25	19	19
2-methoxy-	10	19	18
5-methyl-	10	14	12
5-nitro-	25	17	13
6-nitro-	25	6	10 ^{e)}
2-methyl-	10	14	9
2,5-dimethyl-	10	21	13
2-nitro-	25	8	11 ^{k)}
2-fenoxy-	100	12	10
2-trifluormethyl-	10	11	13
3-trifluormethyl-	10	17	16
1-naftyl-	100	18	28
		-1	31
2-benzyloxy-	100	-2	6 ^{g)}
2-ethoxy-	100	19	18
	10	7	5 ^{h)}
2-fluor-	10	12	13
7-fluor-	10	10	5 ⁱ⁾
2-methoxy-	10	20	17
	10	21	21
2,6-dimethoxy-	10	11	13
2-methyl-	10	9	9
2-naftyl-	100	11	10
		8	26

Legenda:

- h) pravotočivý enantiomer
 c) levotočivý enantiomer
 e) po 2 hodinách hodnota 10
 f) po 2 hodinách hodnota 19

- g) po 2 hodinách hodnota 12
 h) po 3 hodinách hodnota 11
 i) další údaje pro určité výhodné sloučeniny jsou uvedeny v tabulce II
 j) po 2 hodinách hodnota 9
 k) po 2 hodinách hodnota 12.

Tabulka IV



Ar/R	dávka (mg/kg)	snížení obsahu glukosy v krvi (%)	
		0,5 hodiny	1 hodina
5-chlor-2-methoxyfenyl/			
/acetyl	25	20	15
/ethoxykarbonyl	25	13	15
/cyklohexylkarbamoyl	25	11	11
2 chlor-6-methoxyfenyl/			
/acetyl	25	20	17
/ethoxykarbonyl	25	14	14
/methylkarbamoyl	25	21	18

Oxazolidin-2,4-diony podle vynálezu se klinicky aplikují savcům, včetně lidí, orálně nebo parenterálně. Orálnímu podání se dává přednost, protože je pohodlnější a nedochází při něm k případné bolesti nebo podráždění, k němuž může dojít při injekční aplikaci. V případech, kdy pacient nemůže lék polknout, nebo kdy je zhoršena absorpce po orálním podání (ať už v důsledku choroby nebo jiných vlivů), je pochopitelně nutné podat léčivo parenterálně. Při obou shora zmíněných způsobech podání se dávkování pohybuje v rozmezí zhruba od 0,10 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta denně, s výhodou zhruba od 0,10 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta denně, přičemž účinná látka se podává buď jednorázově, nebo v několika dílčích dávkách. Optimální dávkování v individuálních případech sice stanoví ošetřující lékař, obecně se však postupuje tak, že se zpočátku podávají nižší dávky, které se pak postupně zvyšují k zjištění dávky nejvhodnější. Dávkování se mění v závislosti na použité sloučenině a na ošetřovaném pacientovi.

Sloučeniny podle vynálezu je možno používat ve formě farmaceutických prostředků, které obsahují účinnou látku, nebo její farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou, v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným nosičem nebo ředidlem. Mezi

vhodné farmaceuticky upotřebitelné nosiče náleží inertní pevná plnidla nebo ředidla a sterilní vodné či organické roztoky. Účinná látka je v těchto farmaceutických prostředcích obsažena v množstvích umožňujících dosáhnout shora popsaného žádoucího dávkování. K orálnímu podání je tedy možno účinné látky podle vynálezu kombinovat s vhodným pevným nebo kapalným nosičem nebo ředidlem za vzniku kapslí, tablet, prášků, sirupů, roztoků, suspenzí apod. Farmaceutické prostředky mohou popřípadě obsahovat ještě další přísady, jako aromatické přísady, sladidla, pomocné látky apod.

K parenterální aplikaci je možno popisované sloučeniny kombinovat se sterilním vodným nebo organickým prostředím za vzniku injekčních roztoků či suspenzí. Tak například je možno používat roztoky v sesamovém nebo podzemnicovém oleji, vodném propylenglykolu apod., jakož i vodné roztoky ve vodě rozpustných farmaceuticky upotřebitelných adičních solí sloučeniny podle vynálezu s kyselinami. Injekční roztoky připravené tímto způsobem je možno aplikovat intravenózně, intraperitoneálně, subkutánně nebo intramuskulárně, přičemž u člověka je výhodná aplikace intramuskulární.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

2-(2-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethan-nitril

25 g [0,18 mol] 2-methoxybenzaldehydu [Reiche a spol., Ber. 93, str. 88 [1960]] se rozpustí ve 150 ml methylenchloridu, roztok se ochladí na 0 až 5 °C, přidá se k němu nejprve 500 mg jodidu zinečnatého a pak se k němu přikape 21,8 g [0,22 mol] trimethylsilylkarbonitrilu. Reakční směs se zhruba 65 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se dvakrát promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a po filtraci se odpaří. Získá se 41 g [97 %] 2-(2-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve formě oleje.

IČ (dichlormethan):

1 600, 1 486, 1 460, 1 075 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum: m/e 235.

Příklad 2

Ethyl-1-hydroxy-1-(2-methoxyfenyl)methankarboximidáthydrochlorid

250 ml ethanolu se při teplotě 0 až 5 °C nasatí chlorovodíkem, za udržování teploty pod 10 °C se přidá 20 g 2-(2-methoxyfenyl)-2-trimethylsilylethannitrilu a reakční směs se 16 hodin chladí na 5 °C. Po odpaření reakční směsi a tritrací zbytku s etherem se získá 18,6 g [89 %] ethyl-1-hydroxy-1-(2-methoxyfenyl)methankarboximidáthydrochloridu tajícího za rozkladu při 122 až 124 stupních Celsia.

Hmotnostní spektrum: m/e 209.

Příklad 3

5-(2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

18 g [0,073 mol] ethyl-1-hydroxy-1-(2-methoxyfenyl)methankarboximidáthydrochloridu se suspenduje v 500 ml tetrahydrofuranu, suspenze se ochladí na 0 až 5 °C a přidá se k ní 23,6 g [0,234 mol] triethylaminu. Do směsi se za míchání 30 minut uvádí fosgen, v míchání při teplotě 0 až 5 stupňů Celsia se pokračuje ještě 1 hodinu, načež se reakční směs pozvolna vylije na 1 litr drceného ledu a produkt se extrahuje třikrát chloroformem. Spojené chloroformové extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se po filtraci na pevný zbytek. Tento zbytek poskytne po překrystalování z toluenu 6,4 g [42 %] 5-(2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 175 až 177 °C.

Hmotnostní spektrum: m/e = 207.

Druhý podíl produktu o hmotnosti 3,7 g [24 %] a teplotě tání 175 až 177 °C se získá z matečných louhů, rezultujících při shora popsané krystalizaci z toluenu.

Analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$:

vypočteno:

57,97 % C, 4,38 % H, 6,76 % N,

nalezeno:

57,86 % C, 4,27 % H, 6,65 % N.

Příklad 4

2-(2-ethoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethan-nitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 1 se 25 g [0,166 mol] 2-ethoxybenzaldehydu převede na 2-(2-ethoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril rezultující ve formě oleje o hmotnosti 40,6 g.

IČ (dichlormethan):

1 594, 1 481, 1 073 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum: m/e = 249.

Příklad 5

Ethyl-1-hydroxy-1-(2-ethoxyfenyl)methankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 2 se 40 g 2-(2-ethoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu převede na 31,4 g [75 %] ethyl-1-hydroxy-1-(2-ethoxyfenyl)methankarboximidáthydrochloridu tajícího za rozkladu při 112 až 114 °C.

Hmotnostní spektrum: m/e = 223.

Příklad 6

5-(2-ethoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu popsaného v příkladu 3 se 20 g ethyl-1-hydroxy-1-(2-ethoxyfenyl)methankarboximidáthydrochloridu nechá reagovat s fosgenem. K izolaci produktu se reakční směs odpaří k suchu a zbytek se roztřepe mezi 500 ml vody a 500 ml chloroformu. Vodná fáze se dvakrát promyje čerstvým chloroformem, chloroformová fáze se spojí s promývacími kapalinami, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Pevný zbytek poskytne po překrystalování z toluenu 11,9 g [70 %] 5-(2-ethoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 165 až 167 °C.

Hmotnostní spektrum: m/e = 221.

Analýza pro $C_{11}H_{11}O_4N$:

vypočteno:

59,72 % C, 5,01 % H, 6,33 % N,

nalezeno:

59,79 % C, 5,11 % H, 6,35 % N.

Příklad 7

2-(2-fluorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se používá šestnáctihodinové reakční doby. 10 g (0,031 mol) 2-fluorbenzaldehydu se v 50 ml methylenchloridu nechá reagovat s 9,6 g (0,097 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 300 mg jodidu zinečnatého. Získá se 16,1 g (89 %) olejovitého 2-(2-fluorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 223$.

IČ (dichlormethan):

1 709, 1 621, 1 600, 1 176 cm^{-1} .

Příklad 8

Ethyl-1-(2-fluorfenyl)-2-hydroxymethan-karboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 2 se 16 g 2-(2-fluorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 400 ml ethanolického chlorovodíku převede na ethyl-1-(2-fluorfenyl)-1-hydroxymethan-karboximidáthydrochlorid. Výtěžek produktu, tajícího za rozkladu při 129 až 131 °C, činí 14,9 g (89 %).

Analýza pro $C_{10}H_{12}O_2NF \cdot HCl$:

vypočteno:

51,40 % C, 5,61 % H, 6,00 % N,

nalezeno:

51,22 % C, 5,27 % H, 6,16 % N.

Příklad 9

5-(2-fluorfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 3 s tím rozdílem, že se používá fosgenu provádí reakce 2 hodiny při teplotě místnosti. Tímto způsobem se 14,5 g (0,062 mol) ethyl-1-(2-fluorfenyl)-1-hydroxymethan-karboximidáthydrochloridu převede v 500 ml tetrahydrofuranu na 5-(2-fluorfenyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 7,32 g (60 %) produktu o teplotě tání 129 až 131 °C.

Analýza pro $C_9H_6O_3NF$:

vypočteno:

55,38 % C, 3,10 % H, 7,18 % N,

nalezeno:

55,25 % C, 3,23 % H, 7,15 % N.

Příklad 10

2-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 7 se 6 g (35 mmol) 5-chlor-2-methoxybenzaldehydu ve 100 ml methylenchloridu nechá reagovat s 4,16 g (42 mmol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 200 mg chloridu zinečnatého. Bezprostředně před izolací reakčního produktu se reakční směs zředí 50 ml methylenchloridu. Získá se 9,1 g (97 proc.) olejovitého 2-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 271/269$.

IČ (dichlormethan):

1 613, 1 493, 1 105 cm^{-1} .

Příklad 11

Ethyl-1-(5-chlor-2-methoxy)-1-hydroxymethan-karboximidát

Postup A

Za použití postupu podle příkladu 2 se 9 g 2-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 250 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku převede na pevný ethyl-1-(5-chlor-2-methoxy)-1-hydroxymethan-karboximidáthydrochlorid. Tento hydrochlorid se roztřepáním mezi methylenchlorid a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného převede na volnou bázi. Methylenchloridová vrstva se ještě dvakrát promyje dalším roztokem hydrogenuhličitanu sodného, pak roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří.

Získá se 5,62 g (70 %) žádané volné báze ve formě viskózního oleje.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 245/243$.

IČ (KBr-technika):

1 672, 1 493 cm^{-1} .

Postup B

100 ml ethanolu se ochladí ve vodě s ledem a po dobu 1 minuty se do něj uvádí chlorovodík. V tomto studeném roztoku chlorovodíku v ethanolu se suspendují 4 g 2-(5-chlor-2-methoxy)-2-trimethylsiloxyethannitrilu, k rozpuštění nitrilu se přidá 50 mililitrů tetrachlormethanu, studená reakční směs se 2 minuty míchá, načež se zahustí k suchu. Získá se 2,58 g kyanhydrinu 5-chlor-2-methoxybenzaldehydu o teplotě tání 71 až 74 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 199/197$.

Po překrystalování ze směsi chloroformu a hexanu se získá vyčištěný kyanhydrin o teplotě tání 72 až 74 °C.

200 mg kyanhydrinu 5-chlor-2-methoxybenzaldehydu se při teplotě 0 až 5 °C rozpustí v 10 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku, výsledný roztok se 4 hodiny chladí na 0 °C, načež se odpaří. Surový produkt poskytne po překrystalování ze směsi ethanolu a etheru 256 mg (91 %) vyčištěného ethyl-1-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu, tajícího za rozkladu při 142 až 144 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 245/243$.

Příklad 12

2-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Postup A

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 9 s tím rozdílem, že se používá pouze 2 ekvivalentů triethylaminu a produkt se po vylití reakční směsi na led extrahuje methylenchloridem. Tímto způsobem se 5,5 g (0,023 mol) ethyl-1-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidátu ve 250 ml tetrahydrofuranu převede na 2-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 3,81 g (69 %) produktu tajícího při 178 až 180 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 243/241$.

Analýza pro $C_{10}H_8O_4NCl$:

vypočteno:

49,70 % C, 3,34 % H, 5,80 % N,

nalezeno:

50,05 % C, 3,46 % H 5,82 % N.

Postup B

14,2 g (0,05 mol) ethyl-1-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu se suspenduje ve 350 ml tetrahydrofuranu, směs se ochladí v ledu, přidá se k ní 16,2 g (0,16 mol) triethylaminu a do studené reakční směsi se 2 hodiny uvádí fosgen. Po této době je podle chromatografie na tenké vrstvě přítomen v reakční směsi pouze intermediární 5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-4-ethoxy-2-oxazolon. Tento meziprodukt se izoluje odpařením části reakční směsi k suchu a roztřepáním odparku mezi ethylacetát a vodu. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se.

Hmotnostní spektrum meziproduktu:
 $m/e = 271/269$.

Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, 1 hodinu se do ní uvádí fosgen, výsledná směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se vylije na 1 litr draceného ledu a extrahuje se třikrát vždy 250 mililitry methylenchloridu. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Získá se 14,7 g produktu, z něhož se vzorky různě krystalují ze směsi ethylacetátu a toluenu, a acetonu a hexanu. Větší část produktu (14,2 g) se rozpustí ve směsi 80 ml vody a 64 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, roztok se extrahuje jednou 140 ml toluenu a pak dvakrát vždy 50 ml toluenu, extrakt se vyčerpá aktivním uhlím, zfiltruje se a produkt se vysráží vylitím extraktu do 100 ml intenzivně míchané 3N kyseliny chlorovodíkové. Tímto způsobem se získá 10,4 g (86 %) vyčištěného 5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 178,5 až 180,5 °C.

Příklad 13

2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se reakce provádí 4 dny při teplotě místnosti; 9,5 g (0,062 mol) 5-fluor-2-methoxybenzaldehydu se v 50 ml methylenchloridu nechá reagovat se 7,3 g (0,074 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti katalytického množství jodidu zinečnatého. Získá se 12,5 g (79 %) olejovitého 2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 253$.

IČ (dichlormethan):

1 504, 1 200 cm^{-1} .

Příklad 14

Ethyl-1-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se reakce provádí pouze 2 hodiny při teplotě 0 °C; 12,4 gramů 2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu se ve 300 ml ethanolického chlorovodíku převede na 9,9 g (77 proc.) ethyl-1-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidátu, tajícího za rozkladu při 137 °C.

Analýza pro $C_{11}H_{14}O_3NF \cdot HCl$:

vypočteno:

50,10 % C, 5,73 % H, 5,31 % N,

nalezeno:

49,88 % S, 5,73 % H, 5,55 % N.

Příklad 15

5-(5-fluor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu popsaného v příkladu 9 se 9,9 g ethyl-1-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu v 500 ml tetrahydrofuranu převede na 5-(5-fluor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 5,12 g (60 %) produktu o teplotě tání 186 až 188 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 225$.

Analýza pro $C_{10}H_8O_4NF$:

vypočteno:

53,34 % C, 3,58 % H, 6,22 % N,

nalezeno:

53,33 % C, 3,63 % H, 6,12 % N.

Příklad 16

2-(2-chlorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

15 g (0,107 mol) 2-chlorbenzaldehydu se ochladí v ledu, za míchání se k němu přidá nejprve 500 mg jodidu zinečnatého a pak se k němu přikape 12,7 g (0,128 mol) trimethylsilylkarbonitrilu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, zředí se methylenchloridem, promyje se třikrát nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se. Získá se 24,1 g (94 %) olejovitého 2-(2-chlorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

IČ (dichlormethan):

1 527, 1 464, 1 045 cm^{-1}

Příklad 17

Ethyl-1-(2-chlorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 2 se 15 g 2-(2-chlorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 375 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku převede na 13,4 g (85 %) ethyl-1-(2-chlorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu, takového za rozkladu při 127 až 129 °C.

IČ (KBr-technika):

3 125, 3 003, 2 899, 1 653, 1 531 cm^{-1} .

Příklad 18

5-(2-chlorfenyl)oxazolidin-2,4-dion

13 g (52 mmol) ethyl-1-(2-chlorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu se smísí s 350 ml tetrahydrofuranu, směs se ochladí ve vodě s ledem, přidá se k ní 16,77 gramů (0,166 mol) triethylaminu a do směsi se za míchání po dobu 45 minut uvádí při teplotě 0 °C fosgen. Po další jednodinové reakci při shora uvedené teplotě se reakční směs pomalu vylije na 1 litr drceného ledu. Produkt se izoluje a překrystaluje z toluenu postupem podle příkladu 3. Získá se 7,43 g (68 %) 5-(2-chlorfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 106 až 108 stupňů Celsia.

Analýza pro $C_9H_7O_3NCl$:

vypočteno:

51,03 % C, 2,86 % H, 6,62 % N,

nalezeno:

50,73 % C, 2,93 % H, 6,61 % N.

Příklad 19

2-(3-chlorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 16 se 25 g (0,178 mol) 3-chlorbenzaldehydu nechá reagovat s 21,2 g (0,214 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 500 miligramů jodidu zinečnatého. Získá se 39,2 g (92 %) olejovitého 2-(3-chlorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

IČ (dichlormethan):

1 592, 1 570, 1 468, 1 183 cm^{-1} .

Příklad 20

Ethyl-1-(3-chlorfenyl)-2-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 2 se 10 g 2-(3-chlorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 250 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku převede na 9,1 g (87 %) ethyl-1-(3-chlorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu, takového za rozkladu při 117 až 120 °C.

IČ (KBr-technika):

3 106, 2 817, 1 773, 1 639 cm^{-1} .

Příklad 21

5-(3-chlorfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu popsaného v příkladu 3 se 9 g (38 mmol) ethyl-1-(3-chlorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlori-

du ve 250 ml tetrahydrofuranu převede na 5-(3-chlorfenyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 4,5 g (56 %) produktu o teplotě tání 142 až 144 °C.

Analýza pro $C_9H_6O_3NCl$:

vypočteno:

51,08 % C, 2,86 % H, 6,62 % N,

nalezeno:

51,24 % C, 2,98 % H, 6,76 % N.

Příklad 22

2-(2-methoxy-5-nitrofenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

3,4 g (0,019 mol) 2-methoxy-5-nitrobenzaldehydu se rozpustí ve 125 ml methylenchloridu, přidá se nejprve 50 mg jodidu zinečnatého a pak trimethylsilylkarbonitril a směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se dvakrát promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak jednou roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí k suchu. Získá se 5,0 g (94 %) 2-(2-methoxy-5-nitrofenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu o teplotě tání 108 až 111 °C.

IČ (KBr-technika):

1610, 1592, 1511, 1342, 1269 cm^{-1} .

Příklad 23

Ethyl-1-hydroxy-1-(2-methoxy-5-nitrofenyl)-methankarboximidáthydrochlorid

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se reakce provádí 1 hodinu při teplotě 0 °C. Tímto způsobem se 5 g 2-(2-methoxy-5-nitrofenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 150 ml nasyceného převede na 4,64 g (89 %) ethyl-1-hydroxy-1-(2-methoxy-5-nitrofenyl)ethankarboximidáthydrochloridu o teplotě tání 158 až 161 °C (rozklad).

Hmotnostní spektrum: $m/e = 254$.

IČ (KBr-technika):

3077, 2841, 1639, 1592, 1515, 1313 cm^{-1} .

Příklad 24

5-(2-methoxy-5-nitrofenyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu popsaného v příkladu 3 se 4,5 g (0,015 mol) ethyl-1-hydroxy-1-(2-methoxy-5-nitrofenyl)ethankarboximidáthydrochloridu ve 400 ml tetrahydrofuranu převede na žádaný produkt v surovém stavu. Překrystalováním tohoto surového pro-

duktu z ethanolu se získá 2,3 g (60 %) vyčištěného 5-(2-methoxy-5-nitrofenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 205 až 207 °C. Hmotnostní spektrum: $m/e = 252$.

Analýza pro $C_{10}H_8O_6N_2$:

vypočteno:

47,62 % C, 3,20 % H, 11,11 % N,

nalezeno:

47,51 % C, 3,19 % H, 11,06 % N.

Příklad 25

2-(3-fluorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

10 g (0,081 mol) 3-fluorbenzaldehydu se rozpustí v 50 ml etheru, roztok se ochladí ve vodě s ledem, přidá se k němu nejprve 300 mg jodidu zinečnatého a pak se k němu přikape 9,6 g (0,097 mol) trimethylsilylkarbonitrilu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zředí 200 ml etheru, promyje se třikrát nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a jednou roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí. Získá se 16,8 g (93 %) olejovitého 2-(3-fluorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 223$.

IČ (dichlormethan):

1626, 1600, 1493, 1067 cm^{-1} .

Příklad 26

Ethyl-1-(3-fluorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 2 se 16,6 g 2-(3-fluorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 400 ml nasyceného ethanolického chlorovodíku převede na 16,4 gramů (95 %) ethyl-1-(3-fluorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidátu, tajícího za rozkladu při 121 až 123 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 197$.

Příklad 27

5-(3-fluorfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 3 s tím rozdílem, že se do studené reakční směsi uvádí fosgen, pak se směs nechá 16 hodin reagovat při teplotě místnosti, vylije se na drcený led a produkt se extrahuje methylenchloridem. Tímto způsobem se 16 g (0,068 mol) ethyl-1-(3-fluorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu převede na 5-(3-fluorfenyl)oxazolidin-2,4-dion.

Po překrystalování z toluenu se získá 7,51 gramů (56 %) produktu tajícího při 147 až 149 °C.

Analýza pro $C_9H_9O_3NF$:

vypočteno:

55,38 % C, 3,10 % H, 7,18 % N,

nalezeno:

55,21 % C, 3,17 % H, 7,31 % N.

Příklad 28

2-(2-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 16 s tím rozdílem, že se reakce provádí 5 dnů při teplotě místnosti. Tímto způsobem se 15 g (0,125 mol) 2-methylbenzaldehydu nechá reagovat s 14,9 g (0,15 mol) trimethylsilylkarbonitrilu za vzniku 25,6 g (93 %) olejovitého 2-(2-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 219$.

IČ (dichlormethan):

1 600, 1 484, 1 450, 1 124 cm^{-1} .

Příklad 29

Ethyl-1-hydroxy-1-(2-methylfenyl)methan-karboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 2 se 15 g 2-(2-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 350 ml nasyceného ethanolického chlorovodíku převede na 14,4 gramů (92 %) ethyl-1-hydroxy-1-(2-methylfenyl)methan-karboximidáthydrochloridu, tajícího za rozkladu při 123 až 125 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 193$.

Analýza pro $C_{11}H_{15}O_2N \cdot HCl$:

vypočteno:

57,51 % C, 7,02 % H, 6,10 % N,

nalezeno:

57,35 % C, 6,75 % H, 6,16 % N.

Příklad 30

5-(2-methylfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu popsaného v příkladu 3 se 14,4 g ethyl-1-hydroxy-1-(2-methylfenyl)methan-karboximidáthydrochloridu v 500 mililitrech tetrahydrofuranu převede na 5-(2-methylfenyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 9,1 g (77 %) produktu o teplotě tání 111 až 113 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 191$.

Analýza pro $C_{10}H_9O_3N$:

vypočteno:

62,82 % C, 4,74 % H, 7,33 % N,

nalezeno:

62,56 % C, 4,62 % H, 7,30 % N.

Příklad 31

2-(2-trifluormethylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 16 se 10 g (0,057 mol) 2-trifluormethylbenzaldehydu nechá reagovat s 6,73 g (0,063 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 250 mg jodidu zinečnatého. Získá se 15,1 gramů (97 %) olejovitého 2-(2-trifluormethylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

IČ (dichlormethan):

1 316, 1 170, 1 124 cm^{-1} .

Příklad 32

Ethyl-1-hydroxy-1-(2-trifluormethylfenyl)methan-karboximidát

Za použití postupu podle příkladů 2 a 11 (postup A) se 15 g 2-(2-trifluormethylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 450 ml nasyceného ethanolického chlorovodíku převede na 10,2 g (75 %) olejovitého ethyl-1-hydroxy-1-(2-trifluormethylfenyl)methan-karboximidátu.

IČ (KBr-technika):

1 661, 1 385, 1 351, 1 312 cm^{-1} .

Příklad 33

5-(2-trifluormethylfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu A z příkladu 12 se 10 gramů ethyl-1-hydroxy-1-(2-trifluormethylfenyl)methan-karboximidátu v 500 ml tetrahydrofuranu převede na 5-(2-trifluormethylfenyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 5,3 g (54 %) produktu o teplotě tání 91 až 93 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 245$.

Analýza pro $C_{10}H_5O_3NF_3$:

vypočteno:

48,99 % C, 2,47 % H, 5,71 % N,

nalezeno:

48,68 % C, 2,57 % H, 5,60 % N.

Příklad 34

2-(3-fenoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 16 se 15 g [0,076 mol] 3-fenoxybenzaldehydu nechá reagovat s 9,01 g [0,091 mol] trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 500 miligramů jodidu zinečnatého. Získá se 21,8 gramů [96 %] olejovitého 2-(3-fenoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 297$.

IČ [dichlormethan]:
1 587, 1 481, 1 140 cm^{-1} .

Příklad 35

Ethyl-1-hydroxy-1-(3-fenoxyfenyl)methan-karboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 2 se 15 g 2-(3-fenoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 350 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku převede na 13,5 g [88 %] ethyl-1-hydroxy-1-(3-fenoxyfenyl)methan-karboximidáthydrochloridu, tajícího za rozkladu při 120 až 123 °C. Hmotnostní spektrum: $m/e = 271$.

Příklad 36

5-(3-fenoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu popsaného v příkladu 3 se 13 g ethyl-1-hydroxy-1-(3-fenoxyfenyl)-methan-karboximidáthydrochloridu v 500 ml tetrahydrofuranu převede na 5-(3-fenoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 7,5 g [66 %] produktu o teplotě tání 104 až 106 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 269$.

Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$:

vypočteno:

66,91 % C, 4,12 % H, 5,20 % N,

nalezeno:

66,88 % C, 4,14 % H, 5,21 % N.

Příklad 37

2-(2-benzyloxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 1 se 25 g [0,118 mol] 2-benzyloxybenzaldehydu ve 250 ml methylenchloridu nechá reagovat s 14,06 g [0,142 mol] trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 500 mg jodidu zinečnatého. Získá se 35,6 g olejovitého 2-(2-benzyloxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 311$.

IČ [dichlormethan]:
1 605, 1 493, 1 418, 1 220 cm^{-1} .

Příklad 38

Ethyl-1-(2-benzyloxyfenyl)-1-hydroxymethan-karboximidát

Za použití postupů podle příkladů 2 a 11 (postup A) se 20 g 2-(2-benzyloxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu v 500 ml nasyceného ethanolického chlorovodíku převede na 13,2 g [72 %] ethyl-1-(2-benzyloxyfenyl)-1-hydroxymethan-karboximidátu ve formě viskózního oleje.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 285$.

IČ [dichlormethan]:
1 661, 1 605, 1 493, 1 379 cm^{-1} .

Příklad 39

5-(2-benzyloxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu A z příkladu 12 se 13 gramů ethyl-1-(2-benzyloxyfenyl)-1-hydroxymethan-karboximidátu ve 350 ml tetrahydrofuranu převede na 5-(2-benzyloxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion.

Po překrystalování z toluenu se získá 7,23 g [55 %] produktu o teplotě tání 191 až 193 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 283$.

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$:

vypočteno:

67,84 % C, 4,63 % H, 4,94 % N,

nalezeno:

67,84 % C, 4,67 % H, 4,96 % N.

Příklad 40

2-(3-trifluormethylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 16 se 10 g [0,057 mol] 3-trifluormethylbenzaldehydu nechá reagovat s 6,73 g [0,068 mol] trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 250 mg jodidu zinečnatého. Získá se 15,6 gramů olejovitého 2-(3-trifluormethylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 273$.

IČ [dichlormethan]:
1 342, 1 170, 1 136 cm^{-1} .

Příklad 41

Ethyl-1-hydroxy-1-(3-trifluormethylfenyl)-methan-karboximidát

Způsobem podle příkladů 2 a 11 (postup A) se 15,5 g 2-(3-trifluormethylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu v 500 ml nasyceného

ho ethanolického roztoku chlorovodíku převede na 9,6 g (70 %) ethyl-1-hydroxy-1-(3-trifluormethylfenyl)methankarboximidátu.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 247$.

IČ (KBr-technika):

1 661, 1 339, 1 333, 1 305, 1 163, 1 117 cm^{-1} .

Příklad 42

5-(3-trifluormethylfenyl)oxazolidin-2,4-dion

9,5 g (0,038 mol) ethyl-1-hydroxy-1-(3-trifluormethylfenyl)methankarboximidátu se rozpustí v 500 ml tetrahydrofuranu, roztok se ochladí na 0 až 5 °C, přidá se k němu 7,68 g (0,076 mol) triethylaminu a do směsi se při teplotě 0 až 5 °C uvádí po dobu 35 minut fosgen. Reakční směs se 1,5 hodiny míchá, načež se produkt izoluje a překrystaluje analogickým způsobem jako v příkladu 3. Získá se 6,4 g (69 %) 5-(3-trifluormethylfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 93 až 96 °C. Po druhém překrystalování z toluenu se získá 4,9 g (53 %) vyčištěného produktu tajícího při 97 až 99 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 245$.

Analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_3\text{NF}_3$:

vypočteno:

48,99 % C, 2,47 % H, 5,71 % N,

nalezeno:

48,93 % C, 2,64 % H, 5,63 % N.

Příklad 43

2-(5-chlor-2-methoxy-3-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 1 se 1,98 g (10,7 mmol) 5-chlor-2-methoxy-3-methylbenzaldehydu v 50 ml methylenchloridu nechá reagovat s 1,27 g (12,8 mmol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 50 miligramů jodidu zinečnatého. Získá se 3,0 gramů olejovitého 2-(5-chlor-2-methoxy-3-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu (99 %).

Hmotnostní spektrum: $m/e = 285/283$.

IČ (dichlormethan):

1 471, 1 117, 1 096 cm^{-1} .

Příklad 44

Ethyl-1-(5-chlor-2-methoxy-3-methylfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

100 ml ethanolu se při teplotě 0 °C na-

syť chlorovodíkem a k roztoku se za udržování teploty pod 10 °C přikape 2,9 g 2-(5-chlor-2-methoxy-3-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu v 5 ml ethanolu. Reakční směs se zhruba 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C, pak se odpaří k suchu a zbytek se trituruje s etherem. Získá se 2,67 g (89 %) ethyl-1-(5-chlor-2-methoxy-3-methylfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu, tajícího za rozkladu při 131 až 133 °C.

IČ (KBr-technika):

1 653, 1 538, 1 488, 1 227, 1 093 cm^{-1} .

Příklad 45

5-(5-chlor-2-methoxy-3-methylfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 9 s tím rozdílem, že se k extrakci produktu používá namísto chloroformu methylenchlorid. Tímto způsobem se 2,5 g (3,5 mmol) ethyl-1-(5-chlor-2-methoxy-3-methylfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu ve 250 ml tetrahydrofuranu nechá reagovat s fosgenem v přítomnosti 2,7 g (27 mmol) triethylaminu. Reakční směs se pomalu vylije na 1 litr drceného ledu, vodná fáze se oddělí a extrahuje se třikrát methylenchloridem. Organická fáze se spojí s extrakty a odpaří se na pevný zbytek. Surový produkt se vyjme 1N hydroxidem sodným, roztok se extrahuje etherem a okyselením 3N kyselinou chlorovodíkovou se vysráží žádaný produkt. Výtěžek produktu tajícího při 184 až 186 °C činí 1,81 g (83 %). Po překrystalování z toluenu se získá 1,57 g (72 %) vyčištěného 5-(5-chlor-2-methoxy-3-methylfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 187 až 189 °C.

Analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{NCl}$:

vypočteno:

51,67 % C, 3,94 % H, 5,48 % N,

nalezeno:

51,37 % C, 3,97 % H, 5,66 % N.

Příklad 46

2-(2-chlor-6-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 25 s tím rozdílem, že se reakce provádí 1 hodinu při teplotě místnosti. Tímto způsobem se 3,6 g (0,021 mol) 2-chlor-6-methoxybenzaldehydu ve 100 ml etheru nechá reagovat s 4,30 g (0,042 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 100 mg jodidu zinečnatého, za vzniku 5,82 g (99 proc.) olejovitého 2-(2-chlor-6-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

NMR spektrum produktu (deuteriochloro-

form, hodnoty δ) obsahuje signál pro trimethylsilylový zbytek při 0,3 ppm, signál pro seskupení C—H v produktu při cca 6,7 ppm a žádný signál pro seskupení C—H aldehydu v oblasti 10,4.

Příklad 47

Ethyl-1-(2-chlor-6-methoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se reakce provádí pouze 1 hodinu při teplotě 0 až 8 °C. Tímto způsobem se 5,62 g (0,021 mol) 2-(2-chlor-6-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxylethannitrilu ve 200 ml nasyceného ethanolického chlorovodíku převede na 5,55 g (95 %) ethyl-1-(2-chlor-6-methoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu ve formě hygroskopické pevné látky tající za rozkladu při 131 °C.

Analýza pro $C_{11}H_{15}Cl_2NO_3$:

vypočteno:

47,16 % C, 5,40 % H, 5,00 % N,

nalezeno:

47,05 % C, 5,35 % H, 4,72 % N.

Příklad 48

5-(2-chlor-6-methoxy)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu popsaného v příkladu 9 se ethyl-1-(2-chlor-6-methoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid ve 250 ml tetrahydrofuranu převede na 5-(2-chlor-6-methoxy)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování ze směsi toluenu a hexanu (4 : 1) se získá 3,42 g (74 %) žádaného produktu o teplotě tání 197 až 200 °C. Produkt se dále čistí překrystalováním z acetonu a ethylacetátu.

Příklad 49

2-(2-chlor-6-fluorfenyl)-2-trimethylsiloxylethannitril

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 25 s tím rozdílem, že se reakce provádí při teplotě místnosti po dobu 2,5 hodiny. Tímto způsobem se 10 g (0,063 mol) 2-chlor-6-fluorbenzaldehydu ve 150 ml etheru nechá reagovat s 12,5 g (16 ml, 0,126 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 100 mg jodidu zinečnatého, za vzniku 18,2 g neúplně suchého olejovitého 2-(2-chlor-6-fluorfenyl)-2-trimethylsiloxylethannitrilu.

NMR spektrum produktu (diethylether, hodnoty δ):

signál pro C—H při 5,55 (rozštěpen fluorrem),

žádný signál pro C—H aldehydu v oblasti okolo 10,4 ppm.

Příklad 50

Ethyl-1-(2-chlor-6-fluorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se reakce provádí pouze 40 minut při teplotě 0 až 5 °C. Tímto způsobem se 16,2 g neúplně suchého 2-(2-chlor-6-fluorfenyl)-2-trimethylsiloxylethannitrilu z předcházejícího příkladu převede v 540 ml nasyceného ethanolického chlorovodíku na 15,2 g ethyl-1-(2-chlor-6-fluorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu o teplotě tání 129 až 130 °C.

NMR spektrum produktu (ethanol, hodnoty δ) obsahuje signál pro CH při 6,1 ppm, posunutý z hodnoty 5,5 ve výchozím materiálu.

Příklad 51

5-(2-chlor-6-fluorfenyl)oxazolidin-2,4-dion

15,0 g (0,056 mol) ethyl-1-(2-chlor-6-fluorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu a 16,8 g (23,3 ml, 0,167 mol) triethylaminu se rozpustí v 560 ml tetrahydrofuranu, roztok se ochladí na 0 °C a po dobu 35 minut se do něj uvádí fosgen. Reakční směs se pak ještě 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, vylije se na 600 ml drčeného ledu a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří ve vakuu. Získá se 14,4 g produktu, který po překrystalování z toluenu poskytne 10,7 g (83 %) vyčištěného 5-(2-chlor-6-fluorfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 153 až 155 °C.

IČ (KBr-technika):

1 820, 1 740 cm^{-1} .

Analýza pro $C_9H_5O_3NCl$:

vypočteno:

47,08 % C, 2,20 % H, 6,09 % N,

nalezeno:

47,29 % C, 2,43 % H, 6,14 % N.

Příklad 52

2-(5-brom-2-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxylethannitril

Analogickým způsobem jako v příkladu 1 se 15 g (0,069 mol) 5-brom-2-methoxybenzaldehydu ve 100 ml methylenchloridu nechá reagovat s 8,2 g (10,5 ml, 0,083 mol) trimiligramů jodidu zinečnatého. Po dvaceti-

čtyřhodinové reakci při teplotě místnosti se reakční směs zředí 100 ml methylenchloridu a další izolace produktu se provádí způsobem popsaným v příkladu 1. Získá se 21,1 gramů pevného 2-(5-brom-2-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxiethannitrilu.

Rf (ethylacetát — chloroform 1 : 1): 0,78.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

0,3 (9H),
4,0 (3H),
5,7 (1H),
6,7—7,8 (3H).

Příklad 53

Ethyl-1-(5-brom-2-methoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 14 se 20 g 2-(5-brom-2-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxiethannitrilu v 500 ml nasyceného ethanolického chlorovodíku převede na 17,4 g pevného ethyl-1-(5-brom-2-methoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu.

NMR (deuterochloroform — dimethylsulfoxid 1 : 1):

1,5 (3H),
4,0 (3H),
4,6 (2H),
5,8 (1H),
6,9—7,9 (3H).

Příklad 54

5-(5-brom-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu popsaného v příkladu 3 se 16 g (0,049 mol) 2-(5-brom-2-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxiethannitrilu ve 320 ml tetrahydrofuranu nechá reagovat s fosgenem. Po šestnáctihodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylije do 1 litru drceného ledu a extrahuje se dvakrát vždy 500 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí dvakrát vždy 200 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří na pevný zbytek, který po překrystalování z toluenu poskytne 10,7 g vyčištěného 5-(5-brom-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 166 až 167 °C.

Analýza pro $C_{10}H_8O_3NBr$:

vypočteno:

41,48 % C, 2,82 % H, 4,84 % N,

nalezeno:

41,94 % S, 2,82 % H, 4,93 % N.

Příklad 55

2-(5-chlor-2-ethoxyfenyl)-2-trimethylsiloxiethannitril

Analogickým způsobem jako v příkladu 1 se 10 g (0,054 mol) 5-chlor-2-ethoxybenzaldehydu ve 100 ml methylenchloridu nechá reagovat s 6,4 g (8,2 ml, 0,065 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 100 miligramů jodidu zinečnatého. Směs se nechá 2,5 hodiny reagovat při teplotě místnosti, načež se izoluje postupem popsaným v příkladu 52. Získá se 14,8 g 2-(5-chlor-2-ethoxyfenyl)-2-trimethylsiloxiethannitrilu ve formě oleje, který stáním krystaluje.

NMR (dichlormethan — chloroform, hodnoty δ):

0,3 (9H),
1,5 (3H),
4,2 (2H),
5,8 (1H),
6,7—7,6 (3H).

Příklad 56

Ethyl-1-(5-chlor-2-ethoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidát

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se reakce provádí 2 hodiny při teplotě 0 °C. Tímto způsobem se 14 g 2-(5-chlor-2-ethoxyfenyl)-2-trimethylsiloxiethannitrilu ve 350 ml nasyceného ethanolického chlorovodíku převede na žádaný produkt ve formě soli s kyselinou chlorovodíkovou. Postupem podle příkladu 11 (s tím rozdílem, že se namísto methylenchloridu použije chloroform) se tento hydrochlorid převede na volnou bázi ethyl-1-(5-chlor-2-ethoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidátu. Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě měkké pevné látky, činí 8,76 g.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

1,1—1,6 (dva triplety, 6H),
3,8—4,6 (dva kvartety, 4H),
5,5 (singlet, 1H),
6,9—7,3 (multiplet, 3H).

Příklad 57

5-(5-chlor-2-ethoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 54 s tím rozdílem, že se použije pouze 2,3 ekvivalentu triethylaminu. Tímto způsobem se 8,0 g (0,029 mol) ethyl-1-(5-chlor-2-ethoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidátu ve 300 ml tetrahydrofuranu ne-

chá reagovat s fosgenem. Po dvouhodinovém míchání se reakční produkt izoluje stejně jako v příkladu 54 pouze s tím rozdílem, že se namísto ethylacetátu použije chloroform. Po překrystalování z toluenu se získá 2,7 g 5-(5-chlor-2-ethoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 197 až 199 °C.

Analýza pro $C_{11}H_{10}O_4NCl$:

vypočteno:

51,68 % C, 3,94 % H, 5,48 % N,

nalezeno:

51,59 % C, 3,99 % H, 5,44 % N.

Příklad 58

2-(2-ethoxy-5-fluorfenyl)-2-trimethylsilyl-ethannitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 55 se 10,2 g (0,03 mol) 2-ethoxy-5-fluorbenzaldehydu ve 120 ml methylenchloridu nechá reagovat s 12 g (15,3 ml, 0,12 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 150 miligramů jodidu zinečnatého. Získá se 14,1 gramů (88 %) olejovitého 2-(2-ethoxy-5-fluorfenyl)-2-trimethylsilylethannitrilu.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

0,3 (singlet, 9H),
1,5 (triplet, 3H),
4,1 (kvartet, 2H),
5,8 (singlet, 1H),
6,8—7,6 (multiplet, 4H).

Příklad 59

Ethyl-1-(2-ethoxy-5-fluorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 56 se 14 g 2-(2-ethoxy-5-fluorfenyl)-2-trimethylsilylethannitrilu ve 420 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku převede na 11,7 g (81 %) pevného ethyl-1-(2-ethoxy-5-fluorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,2—1,6 (2 triplety, 6H),
3,9—4,8 (2 kvartety, 4H),
5,6 (singlet, 1H),
6,8—7,3 (multiplet, 3H).

Příklad 60

5-(2-ethoxy-5-fluorfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 27 s tím, že se jako extrakční činidlo použije chloroform. Tímto způsobem se 11 g ethyl-1-(2-ethoxy-5-fluorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu

převede na 11,3 g surového produktu, který po překrystalování z isopropylalkoholu poskytne 7,8 g vyčištěného 5-(2-ethoxy-5-fluorfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 188 až 190 °C.

Analýza pro $C_{11}H_{10}O_4NF$:

vypočteno:

55,23 % C, 4,21 % H, 5,85 % N,

nalezeno:

55,29 % C, 4,29 % H, 5,91 % N.

Příklad 61

2-(2-methoxy-5-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 1 se 15 g (0,1 mol) 2-methoxy-5-methylbenzaldehydu ve 300 ml methylenchloridu nechá reagovat s 19,8 g (0,2 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 200 mg jodidu zinečnatého. Získá se 24,7 g olejovitého 2-(2-methoxy-5-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu. Výtěžek činí 99 %.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 249$.

IČ (dichlormethan):

2 899, 1 613, 1 497, 1 050 cm^{-1} .

Příklad 62

Ethyl-1-hydroxy-1-(2-methoxy-5-methylfenyl)methankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu podle příkladu 2 se 24 gramů 2-(2-methoxy-5-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu v 500 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku převede na 12,9 g (52 %) ethyl-1-hydroxy-1-(2-methoxy-5-methylfenyl)methankarboximidáthydrochloridu, tajícího za mírného rozkladu při 131 až 134 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 223$.

Příklad 63

5-(2-methoxy-5-methyl)oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 3 s tím rozdílem, že se reakční směs před vylitím na led 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Tímto způsobem se 12,5 g (0,048 mol) ethyl-1-hydroxy-1-(2-methoxy-5-methylfenyl)methankarboximidáthydrochloridu v 1 litru tetrahydrofuranu převede na 5-(2-methoxy-5-methyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 6,7 g (63 %) žádaného produktu.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 221$.

Rf (ethylacetát — chloroform 1 : 1) = 0,51.

Příklad 64

2-(5-fluor-2-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Pracuje se s analogickým postupem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se reakční směs 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Tímto způsobem se 8,2 g (0,059 mol) 5-fluor-2-methylbenzaldehydu ve 200 ml methylenchloridu nechá reagovat s 8,9 g (0,69 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 100 mg jodidu zinečnatého. Získá se 13,6 gramů olejovitého 2-(5-fluor-2-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

NMR spektrum produktu, měřené v deuteriochloroformu, obsahuje signál při 0,2 ppm, odpovídající protonům trimethylsilylové skupiny.

Příklad 65

Ethyl-1-(5-fluor-2-methylfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se reakce provádí 1 hodinu při teplotě 0 °C. Tímto způsobem se 13 g (0,055 mol) 2-(5-fluor-2-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 408 ml nasyceného ethanolickeho roztoku chlorovodíku převede na 4,4 g pevného ethyl-1-(5-fluor-2-methylfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

- 1,2 (triplet, 3H),
- 2,4 (singlet, 3H),
- 4,2 (kvartet, 2H),
- 5,4 (singlet, 1H),
- 6,7—7,4 (multiplet, 3H).

Příklad 66

5-(5-fluor-2-methylfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 63 s tím rozdílem, že namísto 3,2 ekvivalentu triethylaminu použije pouze 3 ekvivalentů triethylaminu. Tímto způsobem se 4 g (0,016 mol) ethyl-1-(5-fluor-2-methylfenyl)-1-hydroxymethankarboximidátu převedou na 1,36 g surového produktu, který po překrystalování ze směsi tetrachlormethanu a chloroformu (9 : 1) poskytne 0,73 gramů 5-(5-fluor-2-methylfenyl)oxazolidin-2,4-dionu.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 209$.

Podle NMR spektroskopie je produkt znečištěn zhruba 10 % isomerní látky.

Analýza pro $C_{10}H_8O_3NF$:

vypočteno:

57,42 % C, 3,86 % H, 6,70 % N,

nalezeno:

57,22 % C, 3,55 % H, 6,66 % N.

Příklad 67

2-(3-fluor-2-methoxy-5-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 64 se 0,5 g (3 mmol) 3-fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehydu ve 25 ml methylenchloridu nechá reagovat s 0,5 g (0,6 mol, 4,5 mmol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 10 mg jodidu zinečnatého. Získá se 0,49 g olejovitého 2-(3-fluor-2-methoxy-5-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

NMR spektrum produktu, měřené v dichlormethanu, postrádá signál pro aldehydickou skupinu při 10 ppm.

Příklad 68

Ethyl-1-(3-fluor-2-methoxy-5-methylfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu podle příkladu 65 se 0,48 g (1,79 mmol) 2-(3-fluor-2-methoxy-5-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 20 ml nasyceného ethanolickeho roztoku chlorovodíku převede na 0,36 g ethyl-1-(3-fluor-2-methoxy-5-methylfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu, tajícího za rozkladu při 105 až 106 °C.

Příklad 69

5-(3-fluor-2-methoxy-5-methylfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu popsaného v příkladu 63 se ethyl-1-(3-fluor-2-methoxy-5-methyl)-1-hydroxymethankarboximidát převede na 5-(3-fluor-2-methoxy-5-methylfenyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 114 mg produktu o teplotě tání 138 až 139 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 239$.

Analýza pro $C_{11}H_{10}NO_4F$:

vypočteno:

55,23 % C, 4,12 % H, 5,85 % N,

nalezeno:

54,77 % C, 4,15 % H, 5,95 % N.

Příklad 70

2-(3-chlor-5-fluor-2-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 64 se 1,5 g (8 mmol) 3-chlor-5-fluor-2-methoxybenzaldehydu v 15 ml methylen-

chloridu nechá reagovat s 0,95 g (9,6 mmol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 15 miligramů jodidu zinečnatého. Získá se 2,13 gramů (93 %) 2-(3-chlor-5-fluor-2-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

IČ (dichlormethan):
1 600, 1 587, 1 464, 1 121 cm^{-1} .

Příklad 71

Ethyl-1-(3-chlor-5-fluor-2-methoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 2 se 2,1 g (7,3 mmol) 2-(3-chlor-5-fluor-2-methoxyfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu v 50 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku převede na 1,74 g (91 %) ethyl-1-(3-chlor-5-fluor-2-methoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu, tajícího za rozkladu při 132 až 134 °C.

IČ (KBr-technika):
3 125, 1 653, 1 481 cm^{-1} .

Příklad 72

5-(3-chlor-5-fluor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu popsaného v příkladu 63 se 1,5 g (5,7 mmol) ethyl-1-(3-chlor-5-fluor-2-methoxyfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu převede na 5-(3-chlor-5-fluor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 0,84 g (57 %) žádaného produktu, tajícího při 177 až 179 °C.

IČ (KBr-technika):
1 748, 1 709, 1 477, 1 377, 1 170 cm^{-1} .

Příklad 73

2-(2-ethoxy-6-fluorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 1 s tím, že se reakce provádí 1 hodinu při teplotě místnosti. Tímto způsobem se 1,3 g (7,7 mmol) 2-ethoxy-6-fluorbenzaldehydu ve 30 ml methylenchloridu nechá reagovat s 1,5 g (1,9 ml, 15,5 mmol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 30 miligramů jodidu zinečnatého. Získá se 1,21 gramů olejovitého 2-(2-ethoxy-6-fluorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu o $R_f = 0,7$ (hexan — ethylacetát 3 : 1).

Příklad 74

Ethyl-1-(2-ethoxy-6-fluorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 15 se 1,21 g [2-(2-ethoxy-6-fluorfenyl)-2-tri-

trimethylsiloxyethannitrilu v 50 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku převede na 0,61 g ethyl-1-(2-ethoxy-6-fluorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
1,0—1,6 (2 triplety, 6H),
3,8—4,8 (2 kvartety, 4H),
5,7 (singlet, 1H),
6,8—7,5 (multiplet, 3H).

Příklad 75

5-[2-ethoxy-6-fluorfenyl]oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 66 s tím, že se reakce provádí 3 hodiny při teplotě místnosti. Tímto způsobem se 0,56 g (2 mmol) ethyl-1-(2-ethoxy-6-fluorfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu v 55 ml tetrahydrofuranu převede na surový produkt, který po překrystalování z toluenu poskytne 147 mg vyčištěného 5-[2-ethoxy-6-fluorfenyl]oxazolidin-2,4-dionu tajícího při 127 až 128 °C.

Příklad 76

2-fenyl-2-trimethylsiloxyethannitril

25 g (0,24 mol) benzaldehydu se ochladí ve vodě s ledem, přidá se k němu nejprve 500 mg jodidu zinečnatého a pak se k němu přikape 28,5 g (0,288 mol) trimethylsilylkarbonitrilu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zředí 100 mililitry chloroformu, promyje se třikrát nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, zfiltruje se a zahustí se k suchu. Získá se 46,1 gramů (94 %) 2-fenyl-2-trimethylsiloxyethannitrilu o $R_f = 0,30$ (chloroform).

Příklad 77

Ethyl-1-hydroxy-1-fenylmethankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 2 se 46 g (0,22 mol) 2-fenyl-2-trimethylsiloxyethannitrilu v 750 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku převede na 42,2 g (89 %) ethyl-1-hydroxy-1-fenylmethankarboximidáthydrochloridu, tajícího za rozkladu při 119 až 121 °C.

20 g hydrochloridu se roztřepáním mezi 500 ml methylenchloridu a 1N roztokem hydroxidu sodného převede na volnou bázi. Methylenchloridová vrstva se oddělí, promyje se nejprve dvakrát 1N hydroxidem sodným a pak roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí k suchu. Získá se 12,1 g ethyl-1-hydroxy-1-fenylmethankarboximidátu o teplotě tání 65 až 67 °C.

Příklad 78

5-fenyloxazolidin-2,4-dion

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 3 s tím rozdílem, že se po uvaření fosgenu do studené směsi nechá výsledná směs 16 hodin reagovat při teplotě místnosti. Tímto způsobem se 22 g (0,102 mol) ethyl-1-hydroxy-1-fenylmethankarboximidáhydrochloridu ve 450 ml tetrahydrofuranu převede na 5-fenyloxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 10,5 gramů žádaného produktu o teplotě tání 103 až 105 °C.

Příklad 79

2-(2,5-dimethylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 16 s tím, že se reakce provádí po dobu 64 hodin. Tímto způsobem se 10 g (0,075 mol) 2,5-dimethylbenzaldehydu nechá reagovat s 8,91 g (0,09 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 200 mg jodidu zinečnatého, za vzniku 15,4 g (88 %) 2-(2,5-dimethylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 233$.

Příklad 80

Ethyl-1-(2,5-dimethylfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáhydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 2 se 15 g 2-(2,5-dimethylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu nechá reagovat s 350 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku. Získá se 12,8 g (82 %) pevného ethyl-1-(2,4-dimethylfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáhydrochloridu, tajícího za rozkladu při 120 až 122 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 207$.

Příklad 81

5-(2,5-dimethylfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Postupem podle příkladu 9, za použití methylenchloridu jako rozpouštědla, se 12,6 gramů ethyl-1-(2,5-dimethylfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáhydrochloridu v 500 mililitrech methylenchloridu převede na 5-(2,5-dimethylfenyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 5,82 g produktu o teplotě tání 134 až 136 °C (v literatuře je pro tuto sloučeninu uvedena teplota tání 135 až 136 °C).

Příklad 82

2-(2-nitrofenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se reakční směs 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Tímto způsobem se 33 g (0,22 mol) 2-nitrobenzaldehydu ve 400 ml methylenchloridu nechá reagovat s 43,3 g (55,3 ml, 0,44 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 125 miligramů jodidu zinečnatého. Získá se 54,7 gramů (100 %) olejovitého 2-(2-nitrofenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu, jehož NMR spektrum (dichlormethan, hodnoty δ) obsahuje signály při 6,2 (singlet) a 7,4 až 8,3 (multiplet).

Rf (chloroform) = 0,75.

Příklad 83

Ethyl-1-hydroxy-1-(2-nitrofenyl)methankarboximidáhydrochlorid

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 2, přičemž reakce se provádí 1 hodinu při teplotě 0 až 5 °C. Tímto způsobem se 54,0 g (0,216 mol) 2-(2-nitrofenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu nechá reagovat s 1 400 ml nasyceného roztoku chlorovodíku za vzniku 49,4 g (91,5 %) ethyl-1-hydroxy-1-(2-nitrofenyl)methankarboximidáhydrochloridu o teplotě tání 135 až 136 °C.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

1,0—1,5 (triplet, 3H),
4,4—4,9 (kvartet, 2H),
6,1 (singlet, 1H),
7,5—8,2 (multiplet, 4H).

Příklad 84

5-(2-nitrofenyl)oxazolidin-2,4-dion.

Za použití postupu popsaného v příkladu 66 se 49 g (0,188 mol) ethyl-1-hydroxy-1-(2-nitrofenyl)methankarboximidáhydrochloridu převede na 5-(2-nitro)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 31,9 g produktu tajícího při 113 až 115 stupních Celsia.

IČ (dichlormethan):

1 754, 1 835 cm^{-1} .

vypočteno:

48,66 % C, 2,70 % H, 12,61 % N,

nalezeno:

48,80 % C, 3,03 % H, 12,58 % N.

Příklad 85

2-(2-methoxy-6-nitrofenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 1 se 10 g (0,055 mol) 2-methoxy-6-nitrobenzaldehydu [J. Org. Chem. **32**, str. 1364 (1969)] ve 250 ml methylenchloridu nechá

reagovat s 6,54 g (0,066 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 100 mg jodidu zinečnatého. Získá se 13,3 g (86 %) olejovitého 2-(2-methoxy-6-nitrofenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 280$.

IČ (dichlormethan):

1 608, 1 534, 1 464, 1 361 cm^{-1} .

Příklad 86

Ethyl-1-hydroxy-1-(2-methoxy-6-nitrofenyl)-methankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 14 se 13,1 g 2-(2-methoxy-6-nitrofenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 400 ml nasyceného roztoku chlorovodíku v ethanolu převede na 12,4 g (91 %) ethyl-1-hydroxy-1-(2-methoxy-6-nitrofenyl)methankarboximidáthydrochloridu, tajícího za rozkladu při 132 až 135 °C.

IČ (KBr-technika):

3 175, 2 899, 1 681, 1 639, 1 527 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$:

vypočteno:

45,44 % C, 5,20 % H, 9,64 % N,

nalezeno:

45,14 % C, 5,33 % H, 10,04 % N.

Příklad 87

5-(2-methoxy-6-nitrofenyl)oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 27 s tím rozdílem, že se namísto 3,2 ekvivalentu triethylaminu použije 3 ekvivalentů triethylaminu. Tímto způsobem se 12 g (0,041 mol) ethyl-1-hydroxy-1-(2-methoxy-6-nitrofenyl)methankarboximidáthydrochloridu ve 400 ml tetrahydrofuranu převede na 5-(2-methoxy-6-nitrofenyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 8,8 g (86 %) žádaného produktu o teplotě tání 181 až 183 °C.

Analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_6\text{N}_2$:

vypočteno:

47,62 % C, 3,20 % H, 11,11 % N,

nalezeno:

47,33 % C, 3,32 % H, 10,89 % N.

Příklad 88

2-(2,6-difluorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se reakce provádí 16 hodin při teplotě místnosti. Tímto

způsobem se 9,1 g (0,064 mol) 2,6-difluorbenzaldehydu ve 100 ml methylenchloridu nechá reagovat se 7,13 g (0,072 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 100 mg jodidu zinečnatého. Získá se 14,34 g (93 %) olejovitého 2-(2,6-difluorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

IČ (dichlormethan):

1 626, 1 600, 1 471, 1 190, 1 081 cm^{-1} .

Příklad 89

Ethyl-1-hydroxy-1-(2,6-difluorfenyl)methankarboximidáthydrochlorid

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 2 s tím, že se reakce provádí 1 hodinu při teplotě 0 °C. Tímto způsobem se 14,3 g (0,059 mol) 2-(2,6-difluorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 360 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku převede na 13,1 g (88 %) ethyl-1-hydroxy-1-(2,6-difluorfenyl)methankarboximidáthydrochloridu, tajícího za rozkladu při 135 až 137 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 215$.

Analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{NF}_2 \cdot \text{HCl}$:

vypočteno:

47,72 % C, 4,81 % H, 5,57 % N,

nalezeno:

47,32 % C, 4,73 % H, 5,56 % N.

Příklad 90

5-(2,6-difluorfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu popsaného v příkladu 87 se 12 g (0,048 mol) ethyl-1-hydroxy-1-(2,6-difluorfenyl)methankarboximidáthydrochloridu v 500 ml tetrahydrofuranu převede na surový produkt, který po překrystalování z cca 60 ml isopropylalkoholu poskytne 5,8 g (57 %) vyčištěného 5-(2,6-difluorfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 196 až 198 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 213$.

IČ (KBr-technika):

3 175, 1 812, 1 739, 1 361, 1 152 cm^{-1} .

Příklad 91

2-(3-chlor-6-methoxy-2-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se reakce provádí 4 dny při teplotě místnosti. Tímto způsobem se 840 mg (4,5 mmol) 3-chlor-6-methoxy-2-methylbenzaldehydu ve 25 ml methylenchloridu nechá reagovat s 535 mg (5,4

mmol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 10 mg jodidu zinečnatého. Získá se 1,19 g 2-(3-chlor-6-methoxy-2-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve formě oleje.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

0,2 (singlet, 9H),
2,5 (singlet, 3H),
3,8 (singlet, 3H),
6,3 (singlet, 1H),
6,7 (dublet, 1H),
7,3 (dublet, 1H).

Příklad 92

Ethyl-1-(3-chlor-6-methoxy-2-methylfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 2 se 1,1 g [2-(3-chlor-6-methoxy-2-methylfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu v 50 mililitrech nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku převede na 1,08 g (94 %) ethyl-1-(3-chlor-6-methoxy-2-methylfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu, tajícího za rozkladu při 137 až 139 °C.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,2 (triplet, 3H),
2,4 (singlet, 3H),
3,8 (singlet, 3H),
4,5 (kvartet, 2H),
5,8 (singlet, 1H),
6,9 (dublet, 1H),
7,5 (dublet, 1H).

Příklad 93

5-(3-chlor-6-methoxy-2-methylfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu popsaného v příkladu 27 se 1,0 g (3,4 mmol) 1-(3-chlor-6-methoxy-2-methylfenyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu v 50 ml tetrahydrofuranu převede na 5-(3-chlor-6-methoxy-2-methylfenyl)oxazolidin-2,4-dion o teplotě tání 193 až 195 °C (po překrystalování z toluenu). Výtěžek překrystalovaného produktu činí 470 mg (54 %).

Analýza pro $C_{11}H_{10}O_4NCl$:

vypočteno:

51,67 % C, 3,94 % H, 5,43 % N,

nalezeno:

51,83 % C, 4,00 % H, 5,42 % N.

Příklad 94

Natrium-5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

5,0 g 5-(3-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu se rozpustí ve 200 ml methano-

lu, přidá se roztok 830 mg hydroxidu sodného ve 25 ml methanolu a směs se 1 minutu míchá při teplotě místnosti, nachež se k ní vysrážení produktu přidá 1,25 litru etheru.

Získá se 4,56 g žádaného produktu, tajícího za rozkladu při 224 až 226 °C, který po překrystalování z absolutního ethanolu a isopropyletheru poskytne 4,07 g vyčištěného natrium-5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu, tajícího za rozkladu při 224 až 226 °C.

Analýza pro $C_{10}H_7O_4NClNa \cdot 1,5 H_2O$:

vypočteno:

41,32 % S, 3,47 % H, 4,82 % N,

nalezeno:

41,56 % C, 3,22 % H, 4,97 % N.

Příklad 95

Natrium-5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

22,6 g (0,098 mol) 5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu se za záhřevu na 35 °C rozpustí ve směsi 300 ml ethylacetátu a 200 ml tetrahydrofuranu a roztok se vyčerpá filtrací, přičemž k vypláchnutí baňky a promytí usazeniny na filtru se použije 35 ml tetrahydrofuranu. Matečný loup se při teplotě místnosti zředí 100 ml ethylacetátu, přidá se k němu 5,06 g (0,094 mol) methoxidu sodného ve 25 ml methanolu, pak se přidá 4,8 ml vody a poškrábáním stěn nádoby skleněnou tyčinkou nebo naočkováním se vyvolá krystalizace. Produkt se nechá během 4 hodin shlukovat a pak se odfiltruje. Získá se 21 g žádané sodné soli, která po tritraci se směsí 200 ml ethylacetátu a 5 ml vody poskytne 19,6 g vyčištěného natrium-5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 96 až 98 stupňů Celsia.

Analýza pro $C_{10}H_7O_4NClNa \cdot 2 H_2O$:

vypočteno:

40,08 % C, 3,70 % H, 4,67 % N, 7,67 % Na,
11,83 % Cl, 12,02 % H_2O ,

nalezeno:

39,92 % C, 3,89 % H, 4,75 % N, 7,81 % Na,
11,59 % Cl, 11,69 % H_2O .

Tříhodinovým sušením ve vakuu při teplotě 60 °C se z produktu odstraní voda.

Analýza pro $C_{10}H_7O_4NClNa$:

vypočteno:

43,56 % C, 2,68 % H, 5,31 % N, 8,72 % Na,
13,45 % Cl,

nalezeno:

45,11 % C, 3,06 % H, 5,27 % N, 8,52 % Na,
12,89 % Cl.

Volná kyselina o hmotnosti 6,86 g se izoluje z matečných loughů částečným odpařením, extrakcí odparku nadbytkem hydroxidu sodného a okyslením zásaditého extraktu 6N kyselinou chlorovodíkovou.

Příklad 96

3-acetyl-5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Postup A

1,21 g (5 mmol) 5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu se při teplotě místnosti suspenduje ve 25 ml 1,2-dichlorethanu, přidá se 505 mg (0,7 ml, 5 mmol) triethylaminu a k úplnému rozpuštění se směs 1 minutu míchá. Přidá se 393 mg (0,36 ml, 5 mmol) acetylchloridu, reakční směs se 1 hodinu míchá, pak se zahustí na objem 5 mililitrů a přidáním cca 25 ml etheru se vysrážený pevný produkt, který se po izo-roztoč hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, promyje se čerstvým roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 910 mg (64 %) 3-acetyl-5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 161 až 164 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ):

- 2,5 (singlet, 3H),
- 3,9 (singlet, 3H),
- 6,0 (singlet, 1H),
- 7,4 (multiplet, 3H).

Postup B

100 mg 5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu se rozpustí ve 2,5 ml tetrahydrofuranu, přidají se 4 kapky acetanhydridu a směs se nechá 16 hodin stát při teplotě místnosti. Po odpaření k suchu se získá 3-acetyl-5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion o teplotě tání 160 až 162 stupňů Celsia a $R_f = 0,75$ (ethylacetát — chloroform 1 : 1).

Příklad 97

5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-3-cyklohexylkarbamoyloxazolidin-2,4-dion

1,21 g (5 mmol) 5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu se suspenduje v 50 mililitrech 1,2-dichlormethanu, přidá se 1 kapka triethylaminu a pak 626 mg (5 mmol) cyklohexylisokyanátu. Reakční směs se 19 hodin míchá při teplotě místnosti, postupně se promyje dvakrát 1N hydroxidem sodným, dvakrát 1N kyselinou chlorovodíkovou a jednou roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a

po zfiltrování se zahustí. Po překrystalování pevného zbytku z toluenu se získá 435 miligramů 5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-3-cyklohexylkarbamoyloxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 150 až 153 °C.

IC (KBr-technika):

1 818, 1 761, 1 527, 1 493, 1 364 cm^{-1} .

Analogickým způsobem se za použití ekvivalentního množství propylisokyanátu namísto cyklohexylisokyanátu převede 5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion na 5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-3-propylkarbamoyloxazolidin-2,4-dion.

Příklad 98

5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-3-ethoxykarbonoyloxazolidin-2,4-dion

1,32 g (5 mmol) natrium-5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu z příkladu 94 se suspenduje v 50 ml toluenu, přidá se 703 mg (5 mmol) ethyl-chlorformiátu, reakční směs se 4,5 hodiny zahřívá za míchání pod zpětným chladičem, pak se nechá 18 hodin stát při teplotě místnosti, vyčechá se filtrací a zahustí se na olejovitý zbytek. Tento olejovitý materiál zkrystaluje při trituraci s malým množstvím etheru (1,02 g) a po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu poskytne 920 mg (59 %) vyčištěného 3-ethoxykarbonyl-5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-3-ethoxykarbonoyloxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 100 až 103 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 315/313$

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{NCl}$:

vypočteno:

49,77 % C, 3,83 % H, 4,47 % N,

nalezeno:

49,99 % C, 4,00 % H, 4,57 % N.

Příklad 99

3-acetyl-5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

1,21 g (5 mmol) 5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu, přidá se 613 mg (0,57 ml, 6 mmol) acetanhydridu, reakční směs se 44 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se zahustí na olejovitý zbytek, který se rozřepe mezi chloroform a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Chloroformová vrstva se promyje čerstvým roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí se na pevný zbytek, který po trituraci s cca 50 ml etheru poskytne 790 mg (56 %) 3-

-acetyl-5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 132 až 135 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 285/283$.

Příklad 100

5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)-3-methylkarbamoyloxazolidin-2,4-dion

1,21 g (5 mmol) 5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu se suspenduje ve 25 ml 1,2-dichlorethanu, přidá se 1 kapka triethylaminu a 285 mg (0,29 ml, 5 mmol) methylisokyanátu a směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, přičemž přejde na roztok. Reakční směs se zředí 50 ml 1,2-dichlorethanu, dvakrát se promyje nasyceného a pak roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí. Překrystalováním zbytku ze směsi chloroformu a hexanu se získá 1,04 g (70 %) vyčištěného 5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)-3-methylkarbamoyloxazolidin-2,4-dionu, tajícího za rozkladu při 124 až 127 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 300/298$.

Příklad 101

5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)-3-ethoxykarbonoyloxazolidin-2,4-dion

Ve 20 ml toluenu se smísí 542 mg (2,06 mmol) bezvodého natrium-5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu z příkladu 95 s 291 mg (2,68 mmol) ethyl-chlorformiátu, směs se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti, dalších 16 hodin se míchá, načež se odpaří. Získá se 415 mg pevného zbytku, který po překrystalování z toluenu poskytně 212 mg vyčištěného 5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)-3-ethoxykarbonoyloxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 196 až 200 °C.

Příklad 102

Štěpení 5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu na optické antipody

1,20 g (5 mmol) 5-(5-chlormethoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu a 1,47 g (5 mmol) L-cinchonidinu $[\alpha]_D = -109,2^\circ$ se za varu pod zpětným chladičem rozpustí v 10 ml ethanolu. Pomalým chlazením na teplotu místnosti vykristaluje 1,23 g soli o teplotě tání 142 až 144 °C $[\alpha]_D^{\text{ethanol}} = -58,6^\circ$.

Tento pevný materiál se uschová. Matečný lough se roztřepe mezi ethylacetát a 1N kyselinu chlorovodíkovou, organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a odpaří se k suchu. Získá se 520 mg zbytku, který se vyjme 20 ml methanolu a překrystaluje se přidáním 30 ml vo-

dy. Po 20 minutách se izoluje první podíl produktu o teplotě tání 177,5 až 179 °C $[\alpha]_D^{\text{ethanol}} = -6,6^\circ$.

Jako druhý podíl pevného produktu z matečných loughů se izoluje (—)-5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion, který je ze 73 % opticky čistý. Překrystalováním 50 miligramů tohoto materiálu z 1 ml methanolu a 1,5 ml vody se získá 25,4 mg produktu o 85% optické čistotě, tajícího při 164 až 166 °C $[\alpha]_D^{\text{ethanol}} = -22,14^\circ$.

Dříve uschovaná pevná sůl se rozloží roztřepáním mezi chloroform a 1N kyselinu chlorovodíkovou. Po odpaření vysušené chloroformové vrstvy se získá 0,488 g pevné látky, která se vyjme 20 ml methanolu a k roztoku se přidá 30 ml vody, čímž se vyvolá krystalizace (+)-5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidinu. Produkt se získá ve dvou podílech. První podíl o hmotnosti 182,4 mg taje při 173 až 174,5 °C $[\alpha]_D^{\text{ethanol}} = +26,66^\circ$, druhý podíl o hmotnosti 103 miligramů taje při 171 až 174 °C $[\alpha]_D^{\text{ethanol}} = +27,06^\circ$. Překrystalováním 59 mg látky z prvního podílu produktu z 1 ml methanolu a 1,5 ml vody se dosáhne mírného zvýšení optické rotace. Získá se 40 mg produktu o teplotě tání 171,5 až 173 °C a optické rotaci $[\alpha]_D^{\text{ethanol}} = +26,96^\circ$. Ze studia NMR spektra, snímaného za pomoci tris-[3-(heptafluorpropyl)hydroxymethylen]-D-kafrot]europia jako činidla způsobujícího posun vyplývá, že materiál o optické rotaci $+27,06^\circ$ má v podstatě 100% optickou čistotu.

Příklad 103

2-(2-methoxy-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Postupem popsaným v příkladu 7 za použití etheru namísto methylenchloridu se 25 g (0,134 mol) 2-methoxy-1-naftaldehydu ve 100 ml etheru nechá reagovat s 15,8 g (0,16 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 0,266 g jodidu zinečnatého, za vzniku 36,7 g pevného 2-(2-methoxy-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

0,2 (singlet, 9H),
3,9 (singlet, 3H),
6,6 (singlet, 1H),
7,0 až 8,0 a 8,4 až 8,6 (multiplet, 6H).

Příklad 104

Ethyl-1-hydroxy-1-(2-methoxy-1-naftyl)methankarboximidát

Za použití postupu popsaného v příkladu 11 se 36,7 g (0,128 mol) 2-(2-methoxy-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu převede na 33 g olejovitého ethyl-1-hydroxy-1-(2-methoxy-1-naftyl)methankarboximidátu.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,0 (triplet, 3H),
3,8 až 4,3 (kvartet a singlet, 5H),
6,0 (singlet, 1H),
7,0 až 8,1 (multiplet, 6H).

Příklad 105

5-(2-methoxy-1-naftyl)oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 12 s tím rozdílem, že se namísto 2,0 ekvivalentu triethylaminu použije 2,3 ekvivalentu triethylaminu. Tímto způsobem se 16,5 g (0,063 mol) ethyl-1-hydroxy-1-(2-methoxy-1-naftyl)methankarboximidátu v 500 ml tetrahydrofuranu převede na surový produkt, který po překrystalování ze směsi ethylacetátu a toluenu poskytne ve dvou podílech 7,7 g vyčištěného 5-(2-methoxy-1-naftyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 199 až 201 °C.

IČ (KBr-technika):

1 820, 1 740 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$:

vypočteno:

65,37 % C, 4,31 % H, 5,44 % N,

nalezeno:

65,40 % C, 4,45 % H, 5,40 % N.

Příklad 106

2-(2-ethoxy-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 103 se 4,5 g (22,5 mmol) 2-ethoxy-naftaldehydu v 50 ml etheru nechá reagovat s 2,6 gramu (27 mmol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 50 mg jodidu zinečnatého. Získá se 5,8 g olejovitého 2-(2-ethoxy-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

0,2 (singlet, 9H),
1,4 (triplet, 3H),
4,0 (kvartet, 2H),
6,5 (singlet, 1H),
7,0 až 8,0 (multiplet, 5H),
8,5 (singlet, 1H).

Příklad 107

Ethyl-1-(2-ethoxy-1-naftyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 2 se 5,8 g (19,3 mmol) 2-(2-ethoxy-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 140 ml ethanolu nasyceného chlorovodíkem převede na 5,0 g ethyl-1-(2-ethoxy-1-naftyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu o teplotě tání 110 až 112 °C.

Příklad 108

5-(2-ethoxy-1-naftyl)oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 3 s tím rozdílem, že se po uvádění fosgenu za studena nechá směs reagovat 64 hodiny při teplotě místnosti. Tímto způsobem se 5,0 g (16,1 mmol) ethyl-1-(2-ethoxy-1-naftyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu ve 200 ml tetrahydrofuranu převedena 5-(2-ethoxy-1-naftyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 0,57 g produktu o teplotě tání 221 až 224 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 271$.

Příklad 109

2-(2-benzyloxy-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 103, přičemž reakční doba činí 48 hodin. Tímto způsobem se 9,0 g (0,034 mol) 2-benzyloxy-1-naftaldehydu v 80 ml etheru nechá reagovat s 4,0 g (0,041 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti cca 65 10,0 g 2-(2-benzyloxy-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve formě viskózního oleje.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

0,2 (singlet, 9H),
5,2 (singlet, 2H),
6,6 (singlet, 1H),
7 až 8,4 (multiplet, 11H).

Příklad 110

Ethyl-1-(2-benzyloxy-1-naftyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 2 se 5,0 g (0,014 mol) 2-(2-benzyloxy-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 190 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku převede na 4,0 g pevného ethyl-1-(2-benzyloxy-1-naftyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu.

NMR (dimethylsulfoxid, hodnoty δ):

1,0 (triplet, 3H),
4,2 (kvartet, 2H),
5,2 (singlet, 2H),
6,4 (singlet, 1H),
7,2 až 8,2 (multiplet, 11H).

Příklad 111

5-(2-benzyloxy-1-naftyl)oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se postupem popsaným v příkladu 27 s tím, že se namísto 3,2 ekvivalentu triethylaminu použije 2,1 ekvivalentu tri-

ethylaminu. Tímto způsobem se 4,0 g (0,011 mol) ethyl-1-(2-benzyloxy-1-naftyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu ve 180 ml tetrahydrofuranu převede na 5-(2-benzyloxy-1-naftyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 1,61 g žádaného produktu o teplotě tání 197 až 199,5 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{15}O_4N$:

vypočteno:

72,06 % C, 4,54 % H, 4,20 % N,

nalezeno:

71,94 % C, 4,60 % H, 4,22 % N.

Příklad 112

2-(2-fluor-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Za použití postupu podle příkladu 1 se 2,0 g (11 mmol) 2-fluor-1-naftaldehydu v 80 ml methylenchloridu nechá reagovat s 1,4 g (1,8 ml; 14 mmol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 20 mg jodidu zinečnatého. Získá se 2,7 g 2-(2-fluor-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu o $R_f = 0,62$ (chloroform).

Příklad 113

Ethyl-1-(2-fluor-1-naftyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

2,7 g 2-(2-fluor-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu se při teplotě 0 °C rozpustí v 85 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku, reakční směs se při shora uvedené teplotě 1 hodinu míchá, pak se odpaří k suchu a zbytek se trituruje s etherem. Získá se 2,4 g ethyl-1-(2-fluor-1-naftyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu.

NMR (dimethylsulfoxid, hodnoty δ):

1,2 (triplet, 3H),

4,6 (kvartet, 2H),

6,5 (singlet, 1H),

7,4 až 8,4 (multiplet, 6H).

Příklad 114

5-(2-fluor-1-naftyl)oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se postupem popsaným v příkladu 3 s tím, že se použije 3,3 ekvivalentu triethylaminu a po uvádění fosgenu se směs nechá reagovat 16 hodin. Tímto způsobem se 2,4 g (8 mmol) ethyl-1-(2-fluor-1-naftyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu ve 150 ml tetrahydrofuranu převede na 5-(2-fluor-1-naftyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 1,63 gramů produktu o teplotě tání 153 až 154 stupňů Celsia.

K analýze se produkt znovu překrystaluje z toluenu, čímž se získá 1,15 g materiálu o teplotě tání 152 až 154 °C.

Analýza pro $C_{13}H_8O_3NF$:

vypočteno:

63,69 % C, 3,29 % H, 5,71 % N,

nalezeno:

63,69 % C, 3,29 % H, 5,71 % N.

Příklad 115

2-(2-methyl-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Pracuje se postupem popsaným v příkladu 1 s tím, že se reakce provádí 12 hodin při teplotě místnosti. Tímto způsobem se 0,52 g (3 mmol) 2-methyl-1-naftaldehydu ve 20 ml methylenchloridu nechá reagovat s 0,40 g (3,9 mmol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 10 mg jodidu zinečnatého. Získá se 0,71 g pevného 2-(2-methyl-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu o $R_f = 0,35$ (chloroform).

Příklad 116

Ethyl-1-hydroxy-1-(2-methyl-1-naftyl)-methankarboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 14 se 0,71 g (2,6 mmol) 2-(2-methyl-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 25 mililitrech nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku převede na 0,48 g ethyl-1-hydroxy-1-(2-methyl-1-naftyl)-methankarboximidáthydrochloridu.

NMR (dimethylsulfoxid, hodnoty δ):

1,2 (triplet, 3H),

2,7 (singlet, 3H),

4,6 (kvartet, 2H),

6,5 (singlet, 1H),

7,2 až 8,4 (multiplet, 6H).

Příklad 117

5-(2-methyl-1-naftyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu popsaného v příkladu 98 se 0,47 g (1,9 mmol) ethyl-1-hydroxy-1-(2-methyl-1-naftyl)-methankarboximidáthydrochloridu ve 30 ml tetrahydrofuranu převede na 5-(2-methyl-1-naftyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování z toluenu se získá 185 mg produktu o teplotě tání 145 až 147 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 241$.

Po překrystalování ze směsi hexanu a etheru taje analytický vzorek produktu při 147 až 150 °C.

Analýza pro $C_{14}H_{11}O_3N$:

vypočteno:

69,72 % C, 4,60 % H, 5,80 % N,

nalezeno:

59,79 % C, 4,87 % H, 5,74 % N.

Příklad 118

2-(2,6-dimethoxy-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 25 se 2,3 g (10,6 mmol) 2,6-dimethoxy-1-naftaldehydu v 80 ml etheru nechá reagovat s 1,2 g (12,7 mmol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti jodidu zinečnatého. Získá se 3,5 g pevného 2-(2,6-dimethoxy-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

Rf = 0,75 (chloroform — ethylacetát 1 : 1).

NMR spektrum produktu, měřené v etheru, obsahuje signál při 6,8 (δ).

Příklad 119

Ethyl-1-(2,6-dimethoxy-1-naftyl)-1-hydroxymethankarboximidát

Pracuje se analogicky jako v příkladech 2 a 11 (postup A) s tím, že se reakce provádí pouze 2,5 hodiny při teplotě 0 °C. Tímto způsobem se 3,3 g (10 mmol) 2-(2,6-dimethoxy-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 100 ml nasyceného ethanolického chlorovodíku převede na 3,2 g olejovitého ethyl-1-(2,6-dimethoxy-1-naftyl)-1-hydroxymethankarboximidátu.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1 až 1,4 (triplet, 3H),
3,9 až 4,4 (multiplet, 8H),
6,0 (singlet, 1H),
7,0 až 8,2 (multiplet, 5H).

Příklad 120

5-(2,6-dimethoxy-1-naftyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu A příkladu 12 se 3,0 gramu ethyl-1-(2,6-dimethoxy-1-naftyl)-1-hydroxymethankarboximidátu ve 125 ml tetrahydrofuranu převede na žádaný produkt, který se izoluje tak, že se reakční směs pomalu vylije na 200 ml drceného ledu a dvakrát se extrahuje vždy 100 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří na 2,6 g polotuhého materiálu, který při tritraci s etherem zkrystaluje. Získá se 0,43 g 5-(2,6-dimethoxy-1-naftyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 175 až 180 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 287$.

Příklad 121

2-(7-fluor-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

Za použití postupu popsaného v příkladu 7 se 4,7 g (0,026 mol) 7-fluor-1-naftaldehydu ve 150 ml methylenchloridu nechá reagovat s 3,4 g (0,033 mol) trimethylsilylkarbonitrilu v přítomnosti 50 mg jodidu zinečnatého. Získá se 6,2 g pevného 2-(7-fluor-1-naftyl)-2-trimethylsilyloxyethannitrilu.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

0,2 (singlet, 9H),
6,0 (singlet, 1H),
7,2 až 8,0 (multiplet, 6H).

Příklad 122

Ethyl-1-(7-fluor-1-naftyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochlorid

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 2 s tím, že se reakce provádí 3 hodiny při teplotě 0 °C. Tímto způsobem se 6,2 g 2-(7-fluor-1-naftyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu ve 200 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku převede na 6,6 g ethyl-1-(7-fluor-1-naftyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu o teplotě tání 135 až 138 °C.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,2 (triplet, 3H),
3,9 až 4,2 (kvartet, 2H),
5,6 (singlet, 1H),
7,2 až 8,0 (multiplet, 6H).

Příklad 123

5-(7-fluor-1-naftyl)oxazolidin-2,4-dion

Za použití postupu popsaného v příkladu 114 se 6,6 g (0,025 mol) ethyl-1-(7-fluor-1-naftyl)-1-hydroxymethankarboximidáthydrochloridu převede na 3,07 g 5-(7-fluor-1-naftyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 147 až 150 °C.

Analýzy pro $C_{13}H_8O_3NF$:

vypočteno:

63,69 % C, 3,29 % H, 5,71 % N,

nalezeno:

63,49 % C, 3,45 % H, 5,75 % N.

Příklad 124

5-(2-naftyl)oxazolidin-4-on-2-thion

4,9 g (0,077 mol) kyanidu draselného a 6,2 g (0,064 mol) thiokyanátu draselného se smísí s 5,12 ml vody, směs se ochladí na 0 stupňů Celsia a během 20 minut se k ní

přikape 10 g (0,064 mol) 2-naftaldehydu. Po přidání 31,2 ml 30% kyseliny chlorovodíkové se reakční směs 1,5 hodiny zahřívá na 90 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti, vylije se do 100 ml vody a zfiltruje se. Izolovaný pevný materiál se roztřepe mezi 150 ml chloroformu a 100 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Chloroformová vrstva se extrahuje dvakrát vždy 80 ml čerstvého 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného, tyto extrakty se spojí s původní hydrogenuhličitanovou vrstvou, okyslí se a produkt se odfiltruje. Získá se 8,0 g vlhkého materiálu, který po překrystalování z toluenu poskytne 1,22 g vyčištěného 5-(2-naftyl)oxazolidin-4-on-2-thionu o teplotě tání 214 až 216 °C.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):
6,04 (singlet, 1H),
7,1 až 8,0 (multiplet, 7H).

Příklad 125

2-(4-fluorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitril

20 g (0,16 mol) 4-fluorbenzaldehydu a 200 mg jodidu zinečnatého se smísí se 100 ml etheru, směs se ochladí na 0 až 5 °C a přikape se k ní 19,1 g (0,19 mol) trimethylsilylkarbonitrilu. Reakční směs se přes noc míchá, pak se zředí 100 ml etheru a izolací postupem popsaným v příkladu 1 se z ní získá 31,7 g olejovitého 2-(4-fluorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu.

Příklad 126

Ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1-hydroxymethan-karboximidáthydrochlorid

Za použití postupu popsaného v příkladu 2 se 31,7 g (0,142 mol) 2-(4-fluorfenyl)-2-trimethylsiloxyethannitrilu nechá reagovat v 750 ml nasyceného ethanolického roztoku chlorovodíku. Získá se 33,8 g ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1-hydroxymethan-karboximidáthydrochloridu, tajícího při 131 až 133 °C.

NMR (dimethylsulfoxid, hodnoty δ):
1,2 (triplet, 3H),
4,6 (kvartet, 2H),
5,8 (singlet, 1H),
7,0 až 7,7 (multiplet, 4H).

Příklad 127

5-(4-fluorfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se postupem popsaným v příkladu 3 s tím, že se po uvádění fosgenu nechá reakční směs 48 hodin reagovat při teplotě místnosti. Tímto způsobem se 33,1 g (0,14 mol) ethyl-1-(4-fluorfenyl)-1-hydroxymethan-karboximidáthydrochloridu v 1200 ml tetrahydrofuranu převede na 5-(4-fluorfenyl)oxazolidin-2,4-dion. Po překrystalování

z toluenu se získá 13,5 g produktu o teplotě tání 154 až 155 °C.

NMR (dimethylsulfoxid, hodnoty δ):
6,05 (singlet, 1H),
7,0 až 7,7 (multiplet, 4H).

Analýza pro $C_9H_6O_3NF$:

vypočteno:
55,40 % C, 3,09 % H, 7,17 % N,
nalezeno:
55,29 % C, 3,40 % H, 7,29 % N.

Druhý podíl produktu o hmotnosti 1,2 g a teplotě tání 137 až 140 °C se získá z matečných louhů po krystalizaci z toluenu.

Způsobem podle vynálezu lze rovněž připravit 5-(2-methoxy-3,6-difluorfenyl)oxazolidin-2,4-dion o teplotě tání 103 až 104 °C.

Hmotnostní spektrum:

243 (M^+ , 100%), 127 (97%), 126 (47%).

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 250 MHz, hodnoty δ):

7,61—7,50 (multiplet, 1H),
7,20—7,10 (multiplet, 1H),
6,62 (singlet, 1H),
3,90 (dublet, 3H, $J = 1$ Hz).

Příklad 128

Kapsle obsahující 5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

Následující složky se smísí a směs se 30 minut míchá:

natrium-5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-diondi-hydrát	31,00 g ^{*)}
bezvodá laktosa (U.S.P.)	13,50 g
vysušený kukuřičný škrob (U.S.P.)	4,50 g

^{*)} odpovídá 25 g účinné látky (nesolvované volné kyseliny)

Směs se rozemele mezi válci se šterbinou cca 1 mm a míchá se ještě dalších 30 minut, načež se k ní přidá 1,00 g směsi stearátu hořečnatého a natrium-laurylsulfátu (90 : 10), výsledná směs se ještě 20 minut míchá, načež se plní do želatinových kapslí tak, že každá kapsle obsahuje 500 miligramů směsi, což odpovídá 250 mg účinné látky.

K přípravě kapslí s vyšším obsahem účinné látky se používají větší kapsle plněné větším množstvím směsi.

Stejný postup se používá k přípravě kapslí s obsahem 100 mg účinné látky, za použití následujících složek:

natrium-5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion-
--

dihydrát	12,40 g ^{*)}
bezvodá laktosa {U.S.P.}	32,10 g
vysušený kukuřičný škrob {U.S.P.}	5,00 g
směs stearátu hořečnatého a laurylsulfátu (90 : 10)	0,50 g

^{*)} odpovídá 10 g účinné látky (nesolvované volné kyseliny)

Nižší dávka účinné látky ve směsi se používá k přípravě kapslí obsahujících nižší množství účinné látky.

Příklad 129

Tablety

Smísením následujících složek v uvedených hmotnostních poměrech se připraví tabletový základ:

sacharosa {U.S.P.}	80,3
tapiokový škrob	13,2
stearát hořečnatý	6,5

Do tohoto tabletového základu se vmísí příslušné množství natrium-5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-diondihydrátu tak, aby se získaly tablety obsahující 50 mg, 100 miligramů, resp. 250 mg účinné látky (hmotnost odpovídá volné kyselině). Poměr směsi k účinné látce se pohybuje v rozmezí od 1 : 0,167 do 1 : 1, což v mezních případech znamená 62,0 mg dihydrátu sodné soli a 300 mg směsi v tabletě obsahující 50 mg účinné látky, a 310,0 mg dihydrátu sodné soli a 250 mg směsi v tabletě obsahující 250 miligramů účinné látky.

Příklad 130

Injekční preparát

Do ampulí se plní suchý sterilní natrium-5-(5-chlor-2-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion tak, že každá ampule obsahuje 682,0 miligramů dihydrátu sodné soli, což odpovídá 550 mg volné kyseliny. Před použitím se k obsahu ampule přidá 11 ml vody pro injekce a směs se protřepe, čímž se získá roztok obsahující 50 mg/ml účinné látky. Tento roztok je vhodný pro intravenosní, intramuskulární nebo subkutánní injekce.

Alternativně se ampule plní lyofilizačním postupem. Postupuje se tak, že se do každé ampule vnesou 2 ml sterilního vodného roztoku obsahujícího 341 mg/ml monohydrátu sodné soli. Ampule se pak lyofilizují.

Příprava 1

5-brom-2-methoxybenzaldehyd

Roztok 15 g (0,08 mol) p-bromanolu ve 350 ml methylenchloridu se ochladí na 0 stupňů Celsia a přikape se k němu 30 g (17,4 ml; 0,16 mol) chloridu titaničitého.

Po 10 minutách se přikape 12,7 g (0,088 mol) 1,1-dichlormethyl-methyletheru, reakční směs se 90 minut míchá při teplotě 0 až 10 °C a pak se vylije do nadbytku nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a methylenchloridu. Organická vrstva se oddělí, vodná fáze se extrahuje dalším methylenchloridem a tento extrakt se spojí s výše zmíněnou organickou vrstvou. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří ve vakuu. Získá se 16,4 g 5-brom-2-methoxybenzaldehydu o teplotě tání 107 až 110 stupňů Celsia.

Příprava 2

4-ethoxyfenylchlorid

Ve 130 ml acetonu se smísí 10 g (0,077 mol) p-chlorfenolu, 13,1 g (0,084 mol) ethyljodidu a 10,6 g (0,077 mol) bezvodého uhličitanu draselného, reakční směs se za míchání 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se zfiltruje a filtrát se odpaří k suchu. Zbytek se vyjme 300 ml chloroformu, roztok se postupně promyje dvakrát vždy 120 ml 1N hydroxidu sodného, 50 ml roztoku chloridu sodného a 50 ml vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Získá se 10,5 g olejovitého 4-ethoxyfenylchloridu.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,4 (triplet, 3H),
4,0 (kvartet, 2H),
6,6 až 7,3 (multiplet, 4H).

Příprava 3

5-chlor-2-ethoxybenzaldehyd

Pracuje se postupem popsaným v přípravě 1 s tím, že se po přidání všech reakčních složek provádí reakce 2,5 hodiny při teplotě 0 °C. Tímto způsobem se 10 g (0,064 mol) 4-ethoxyfenylchloridu ve 300 ml methylenchloridu převede na 11 g pevného 5-chlor-2-ethoxybenzaldehydu o $R_f = 0,12$ (hexan — chloroform 3 : 1).

Příprava 4

2-ethoxy-5-fluorbenzaldehyd

Pracuje se postupem popsaným v přípravě 3 s tím, že se reakce provádí 2 hodiny při teplotě 5 až 10 °C. Tímto způsobem se 9,4 g (0,067 mol) 4-ethoxyfenylfluoridu převede na 10,4 g pevného 2-ethoxy-5-fluorbenzaldehydu o $R_f = 0,65$ (chloroform).

Příprava 5

2-methoxy-5-methylbenzaldehyd

12,2 g (0,1 mol) 4-methylanisolu ve 300 mililitrech methylenchloridu se ochladí na 0 °C, k roztoku se přidá nejprve 3,8 g (0,2 mol) chloridu titaničitého a pak se k němu během 3 minut přikape 13,8 g (0,12 mol) 1,1-dichlormethyl-methyletheru. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě 0 °C, pak se vylije do 600 ml vody a vodná fáze se ještě dvakrát extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se spojí s extrakty, promyje se roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 15 g (100 %) olejovitého 2-methoxy-5-methylbenzaldehydu.

IČ (dichlormethan):

1 678, 1 608, 1 488 cm^{-1} .

Příprava 6

5-fluor-2-methylbenzaldehyd

Pracuje se postupem popsaným v přípravě 1 s tím, že se po přidání všech reakčních složek reakční směs zabřeje na teplotu místnosti a 16 hodin se míchá. Tímto způsobem se 10 g (0,09 mol) p-fluortoluenu ve 300 8,2 g 5-fluor-2-methylbenzaldehydu o $R_f = 0,6$ (chloroform).

Příprava 7

3-fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd

Za použití postupu popsaného v přípravě 5 se 2,0 g (14,2 mmol) 2-fluor-4-methylanisolu v 70 ml methylenchloridu převede na 2,3 g surového produktu, který se chromatografuje na 300 g silikagelu za použití směsi stejných dílů chloroformu a hexanu jako elučního činidla. Průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Jako menší, méně polární složka ze dvou přítomných komponent se získá 0,5 g olejovitého 3-fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehydu.

$R_f = 0,25$ (chloroform — hexan 1 : 1).

Příprava 8

3-chlor-5-fluor-2-hydroxybenzaldehyd

50 g hydroxidu sodného se rozpustí v 70 ml vody a k roztoku se přidá nejprve 10 g (0,068 mol) 2-chlor-4-fluorfenolu a pak 30 ml chloroformu. Směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Přidání 30 ml chloroformu a dvouhodinový var pod zpětným chladičem se opakuje dvakrát. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a filtrací se izoluje surový produkt ve formě sodné soli. Tento surový produkt se vyjme vodou a roztok se okyslí 1N kyselinou chlorovodíkovou, čímž se získá 6,6 g produktu ve volné fenolické formě.

Tento posledně zmíněný produkt se chro-

matografuje na 200 g silikagelu za použití směsi methylenchloridu a hexanu (1 : 1) jako elučního činidla. Průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Frakce obsahující čistý produkt se spojí a odpaří se k suchu, čímž se získá 3,08 g vyčištěného 3-chlor-5-fluor-2-hydroxybenzaldehydu o teplotě tání 81 až 83 °C.

$R_f = 0,49$ (methylenchlorid — hexan 1 : 1).

IČ (dichlormethan):

1 653, 1 460, 1 439, 1 289, 1 230, 1 116 cm^{-1} .

Příprava 9

3-chlor-5-fluor-2-methoxybenzaldehyd

2,5 g (0,014 mol) 3-chlor-5-fluor-2-hydroxybenzaldehydu se vyjme 25 ml acetonu, k roztoku se postupně přidá 2,43 g (0,018 mol) uhličitanu draselného a 2,55 g (0,018 mol) methyljodidu, reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zfiltruje a filtrát se zahustí na olejovitý zbytek, který se rozřepe mezi methylenchlorid a vodu. Organická vrstva se postupně promyje čerstvou vodou, 1N hydroxidem sodným a roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se. Získá se 1,83 g (69 %) 3-chlor-5-fluor-2-methoxybenzaldehydu o teplotě tání 59 až 62 °C.

Příprava 10

2-fluor-6-hydroxybenzaldehyd

Za použití postupu popsaného v přípravě 9 se 19,2 g 3-fluorfenolu v roztoku 120 g hydroxidu sodného ve 133 ml vody nechá zreagovat s chloroformem (tři podíly po 58 ml). Reakční směs se ochladí a zfiltruje, pevný materiál se rozřepe mezi nasycený roztok chloridu sodného a ethylacetát, hodnota pH se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou upraví na 7,0, ethylacetátová vrstva se oddělí a uschová se. Původní filtrát se koncentrovane kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 7,0 a extrahuje se ethylacetátem. Shora získaný ethylacetátový extrakt se spojí s tímto posledním ethylacetátovým extraktem, organická fáze se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Získá se 14,6 g částečně pevného surového produktu, který se chromatografuje na 200 g silikagelu za použití směsi hexanu a etheru (6 : 1) jako elučního činidla. Průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. V počátečních frakcích se vymyje méně polární komponenta. Tyto frakce se spojí a odpaří se. Získá se 1,4 g olejovitého 2-

-fluor-6-hydroxybenzaldehydu, který stáním částečně zkrystaluje.

$R_f = 0,8$ (chloroform — hexan 2 : 1).

Příprava 11

2-ethoxy-6-fluorbenzaldehyd

Za použití postupu popsaného v přípravě 9 se 1,4 g (10 mmol) 2-fluor-6-hydroxybenzaldehydu, 1,7 g (11 mmol) ethyljodidu a 1,38 g (10 mmol) uhlíčitanu draselného v 18 ml acetonu převede na 1,37 g olejovitého 2-ethoxy-6-fluorbenzaldehydu.

IČ (dichlormethan):

1 681, 1 600, 1 471, 1 282, 1 111, 1 064 cm^{-1} .

Příprava 12

2-chlor-6-methoxybenzaldehyd

51,5 g (0,030 mol) 2-chlor-6-fluorbenzaldehydu se vyjme 500 ml methanolu, přidá se 14,4 g (0,35 mol) hydroxidu sodného, reakční směs se za míchání 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti a oddestilováním rozpouštědla ve vakuu se zahustí na objem 200 ml. K odparku se přidá 400 ml vody a 200 ml methylenchloridu, a vzniklý dvoufázový systém se ekvilibruje. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se ještě dvakrát extrahuje vždy 100 ml methylenchloridu. Spojené organické vrstvy se vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltrují se a methylenchlorid se oddestilovává za atmosférického tlaku za současného nahrazování hexanem (450 ml) až na finální objem 300 ml. Vyloučený olej, který je zpočátku olejovitý, začne krystalovat při teplotě 45 °C. Směs se ochladí na teplotu místnosti, 16 hodin se nechá stát a pak se zfiltruje. Získá se 35,6 g (64,2 %) 2-chlor-6-methoxybenzaldehydu o $R_f = 0,2$ (chloroform).

Příprava 13

2-methoxy-5-nitrobenzaldehyd

25 g (0,163 mol) p-nitroanisolu se rozpustí ve 400 ml methylenchloridu, roztok se ochladí na 10 °C, přidá se k němu nejprve 61,8 g (36 ml; 0,326 mol) chloridu titaničitého a pak se k němu během 2 minut přidá 1,1-dichlormethyl-methylether. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti, 42 hodiny se míchá, pak se zředí 1 litrem vody s ledem a extrahuje se třikrát vždy 500 ml methylenchloridu.

Organické extrakty se spojí, promyjí se dvakrát vodou a jednou roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí na olejovitý zbytek o hmotnosti 20 g. Tento olejovi-

tý produkt se chromatografuje na 600 g silikagelu za použití směsi methylenchloridu a hexanu (2 : 1) jako elučního činidla. Odebírají se frakce o objemu 15 ml a průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Frakce 79 až 185, obsahující čistý produkt, se spojí a odpaří. Získá se 3,8 g 2-methoxy-5-nitrobenzaldehydu o teplotě tání 87 až 89 °C (literatura udává teplotu tání 89 až 90 °C).

Příprava 14

2,6-difluorbenzaldehyd

25 g (0,22 mol) 1,3-difluorbenzenu se rozpustí ve 150 ml tetrahydrofuranu, roztok se ochladí na -50 °C a během 20 minut se k němu za udržování teploty na -50 °C přidá 99 ml 2,3M butyllithia v hexanu (0,228 mol). Směs se při shora uvedené teplotě 1,5 hodiny míchá, načež se k ní během 20 minut při teplotě -50 °C přidá 29,7 g (0,22 mol) N-methylformanilidu v 50 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se další 1,5 hodiny míchá při -50 °C, pak se pomalu vylije do 1 litru studené 1N kyseliny sírové a extrahuje se třikrát etherem. Spojené organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí na olejovitý zbytek, který se podrobí destilaci. Spojením středních frakcí se získá 18,2 g (58 proc.) 2,6-difluorbenzaldehydu o teplotě varu 72 až 74 °C/1 600 Pa.

Příprava 15

4-chlor-3-methylanisol

28,5 g (0,2 mol) 4-chlor-3-methylfenolu se rozpustí ve 400 ml acetonu, k roztoku se přidá nejprve 33,1 g (0,24 mol) uhlíčitanu draselného a pak 34,1 g (0,24 mol) methyljodidu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zfiltruje a filtrát se odpaří na pevný zbytek obsahující olejovitý podíl. Tento zbytek se roztřepe mezi methylenchlorid a vodu, organická vrstva se oddělí, postupně se promyje dvakrát 1N hydroxidem sodným, dvakrát vodou a jednou roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a zahustí se. Získá se 24,6 g (86 %) olejovitého 4-chlor-3-methylanisolu.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

2,3 (singlet, 3H),

3,7 (singlet, 3H),

6,9 (multiplet, 3H).

Příprava 16

3-chlor-6-methoxy-2-methylbenzaldehyd

15,4 g (0,10 mol) 4-chlor-3-methylanisolu

se rozpustí ve 200 ml methylenchloridu, roztok se ochladí na 0 °C a vždy během 2 minut se k němu přidá nejprve 37,9 g (0,2 mol) chloridu titaničitého a pak 13,8 g (0,12 mol) 1,1-dichlormethyl-methyletheru. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se vylíje do 500 ml vody s ledem a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se ještě dvakrát extrahuje čerstvým methylenchloridem a tyto extrakty se spojí s původní organickou vrstvou.

Organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí k suchu. Získá se 15,2 g (82 %) produktu sestávajícího ze dvou třetin 5-chlor-2-methoxy-4-methylbenzaldehydu o $R_f = 0,35$ (chloroform — hexan 1 : 1) a z jedné třetiny žádaného isomerního produktu o $R_f = 0,28$ (chloroform — hexan 1 : 1).

Tyto dvě sloučeniny se oddělí chromatografií na 1 kg silikagelu za použití směsi stejných dílů methylenchloridu a hexanu jako elučního činidla. Odebírají se frakce o objemu 15 ml a průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Frakce 115 až 140 se spojí a odpaří se k suchu, čímž se získá 860 mg nežádoucího materiálu o $R_f = 0,35$ a teplotě tání 86 až 88 °C. Ze spojených frakcí 240 až 310 se získá 1,61 g žádaného 3-chlor-6-methoxy-2-methylbenzaldehydu o teplotě tání 95 až 97 °C.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

2,4 (singlet, 3H),

3,9 (singlet, 3H),

6,8 (singlet, 1H),

7,7 (singlet, 1H),

10,4 (singlet, 1H).

$R_f = 0,28$ (methylenchlorid — hexan 1 : 1).

Příprava 17

2-ethoxy-1-naftaldehyd

10 g (0,058 mol) 2-hydroxy-1-naftaldehydu se smísí se 120 ml acetonu, 9,9 g (0,063 mol) jódethanu a 8,0 g (0,058 mol) bezvodého uhlíčitanu draselného, reakční směs se 48 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se a filtrát se odpaří na pevný zbytek o hmotnosti 9,0 g. Tento produkt poskytne po překrystalování z isopropyletheru ve dvou podílech (4,5 g a 0,5 g) vyčištěný 2-ethoxy-1-naftaldehyd o teplotě tání 106 až 109 °C.

Příprava 18

2-benzyloxy-1-naftaldehyd

Pracuje se postupem popsaným v přípravě 17 s tím, že se namísto ethyljodidu po-

užije ekvivalentní množství benzylbromidu (10,7 g; 0,063 mol) a surový produkt se překrystaluje ze směsi isopropyletheru a toluenu. Tímto způsobem se 2-hydroxy-1-naftaldehyd převede na 9,2 g 2-benzyloxy-1-naftaldehydu o teplotě tání 111 až 113 °C.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

5,2 (singlet, 2H),

7,0 až 8,0 (multiplet, 11H),

3,7 (singlet, 1H).

Příprava 19

7-fluor-1-naftaldehyd a 2-fluor-1-naftaldehyd

Za použití postupu popsaného v přípravě 1 se 10 g (0,068 mol) 2-fluornaftalenu ve 200 ml methylenchloridu nechá reagovat s 25,5 g (14,7 ml; 0,136 mol) chloridu titaničitého a 10,1 g (0,088 mol) 1,1-dichlormethyl-methyletheru. Získaný surový produkt o hmotnosti 11 g se nejprve překrystaluje z hexanu, čímž se získá 2,5 g 7-fluor-1-naftaldehydu o teplotě tání 95 až 96 stupňů Celsia a $R_f = 0,25$ (chloroform — hexan 1 : 1).

Matečný louh se odpaří k suchu a zbytek se chromatografuje na 400 g silikagelu, který se vymývá nejprve směsí hexanu a chloroformu (3 : 1) a pak směsí hexanu a chloroformu (3 : 2). Průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Frakce obsahující čistý 2-fluor-1-naftaldehyd [$R_f = 0,31$ (hexan — chloroform 3 : 2)] se spojí a odpaří k suchu, čímž se získá 2,8 g vyčištěného 2-fluor-1-naftaldehydu o teplotě tání 60 až 62 °C.

Analogickým způsobem se 2-chlor-naftalen převede na 7-chlor-1-naftaldehyd a 2-chlor-1-naftaldehyd.

Příprava 20

2-methyl-1-naftaldehyd

Pracuje se postupem popsaným v přípravě 1 s tím, že se reakce provádí 1 hodinu při teplotě 0 °C. Tímto způsobem se 10 g (0,070 mol) 2-methylnaftalenu ve 200 ml methylenchloridu nechá reagovat s 52,6 g (30,5 ml; 0,28 mol) chloridu titaničitého a 24,1 g (0,21 mol) 1,1-dichlormethyl-methyletheru. Surový produkt rezultující v olejovité formě poskytne při destilaci 12,2 g destilátu o teplotě varu 155 až 160 °C/307 až 400 Pa. Stáním se z destilátu vyloučí krystalický produkt. Po filtraci se získá 0,53 g vyčištěného 2-methyl-1-naftaldehydu o teplotě tání 48 až 50 °C.

Příprava 21

2,6-dimethoxy-1-naftaldehyd

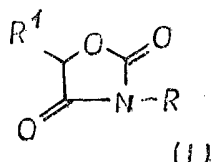
Za použití postupu popsaného v přípra-

vě 1 se 5 g (26 mmol) 2,6-dimethoxynaftalenu ve 150 ml methylenchloridu nechá reagovat s 19,7 g (11,4 ml; 104 mmol) chloridu titaničitého a 8,9 g (78 mmol) 1,1-dichlor-

methyl-methyletheru. Po překrystalování surového produktu z toluenu se získá 1,0 g vyčištěného 2,6-dimethoxy-1-naftaldehdu o teplotě tání 285 až 288 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

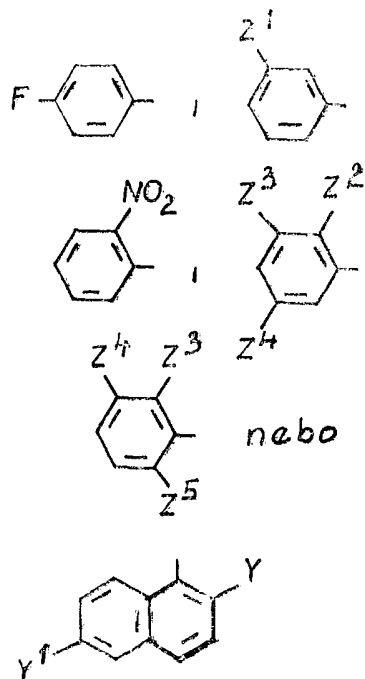
1. Způsob výroby racemických nebo opticky aktivních 5-substituovaných oxazolidin-2,4-dionů obecného vzorce I



ve kterém

R znamená atom vodíku, acetylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cyklohexylkarbamoylovou skupinu,

R¹ představuje zbytek vzorce



kde

Z¹ představuje atom chloru nebo trifluormethylovou skupinu,

Z² znamená atom chloru, methylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu,

Z³ představuje atom vodíku, methylovou

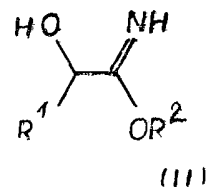
skupinu, atom halogenu nebo methoxyskupinu,

Z⁴ znamená atom vodíku, atom halogenu, methylovou skupinu, nitroskupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku s tím omezením, že představuje-li R atom vodíku, pak Z³ neznámá atom vodíku a Z² a Z⁴ současně neznámají methylové skupiny,

Z⁵ představuje atom vodíku, atom fluoru nebo nitroskupinu,

Y znamená atom fluoru, atom fluoru, methylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo benzyloxyskupinu a

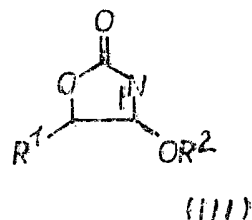
Y¹ představuje atom vodíku nebo methoxy skupinu, a farmaceuticky upotřebitelných solí těchto sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R¹ má shora uvedený význam a

R² představuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nechá reagovat s fosgenem v přítomnosti inertního organického rozpouštědla a vzniklá sloučenina obecného vzorce III

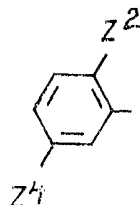


ve kterém

R¹ a R² mají shora uvedený význam, se hydrolyzuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku a R¹ má shora uvedený význam, načež se popřípadě získaná racemická sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom

vodíku a R^1 má shora uvedený význam, rozštěpí na opticky aktivní isomery oddělením diastereomerních solí vytvořených s opticky aktivním aminem a regenerací opticky aktivního isomeru okyselením, a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, kde R znamená atom vodíku a R^1 má shora uvedený význam, acyluje příslušným chloridem kyseliny nebo odpovídajícím anhydridem či isokyanátem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž R má shora uvedený význam s výjimkou atomu vodíku a R^1 má shora uvedený význam a výsledný produkt se izoluje jako takový nebo ve formě své farmaceuticky upotřebitelné soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky obecného vzorce II, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená zbytek vzorce

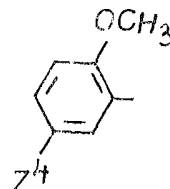


ve kterém

Z^2 znamená alkoxyskupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku a

Z^1 představuje atom vodíku, chloru, bromu či fluoru nebo methylovou skupinu, a R má význam jako v bodu 1.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky obecného vzorce II, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená zbytek vzorce



ve kterém

Z^1 znamená atom vodíku, chloru či fluoru, a

R má význam jako v bodu 1.