

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 821501 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 821501

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 29.04.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 29.04.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 31.10.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

30.04.1981 US 259119

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Syntex Pharmaceutical International, Global House Church Street, Hamilton, Bermuda, BERMUDA, (BM)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Schloemer, George Charles, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
-aryylialkaanihappojen ja niiden esimuotojen valmistaminen.

Framställning av -arylalkansyror och deras prekursorer.

α -aryylialkaanihappojen ja niiden esimuotojen valmistaminen

Tämä keksintö koskee menetelmiä farmaseuttisesti käyttökelpoisten α -aryylialkaanihappojen valmistamiseksi ja niissä käytettyjä uusia välituotteita. Erityisesti tässä keksinnössä käytetään hyödyksi uusia α -hydroksialkyyli-aryyliketaaleja, jotka on aktivoitu helposti irtoavalla esteriryhmällä, ja jotka solvolyyttisesti ja ilman katalyysaattoria muutetaan vastaaviksi α -aryylialkaanihapoiksi tai niiden estereiksi, ortoestereiksi tai amideiksi. Mahdollinen samanaikainen tai sitä seuraava muodostuneen esterin, ortoesterin tai amidin hydrolyysi johtaa vastaavaan, haluttuun α -aryylialkaanihappoon, joka puolestaan voidaan muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suoloiksi sinänsä tunnetulla tavalla.

Lukuisia α -aryylialkaanihappoja (so. 2-aryylialkaanihappoja) on esitetty ja kehitetty sekä havaittu farmaseuttisesti käyttökelpoisiksi aineiksi, joilla on tulehdusta vastustava, kipua ja kuumetta alentava vaikutus. Esimerkiksi US-patenttijulkaisussa 3 385 386 kerrotaan tietyistä 2-fenyylipropionihapoista, jotka ovat käyttökelpoisia tulehdusta vastustavan vaikutuksensa vuoksi. Erityisen merkittävä siinä esitetyistä yhdisteistä on 2-(4-isobutyryyli-fenyyl)propionihappo, joka on yleisesti tunnettu ibuprofeeninä. US-patenttijulkaisussa 3 600 437 kerrotaan 2-(3-fenoksifyenyli)- ja 2-(3-fenyylitiofenyyl)alkaanihapoista muiden samankaltaisten yhdisteiden ohella. Erityisen merkittävä siinä on yhdiste 2-(3-fenoksifyenyli)propionihappo, joka yleisesti tunnetaan fenoprofeeninä. US-patenttijulkaisussa 3 624 142 kuvataan (fluoribifyenyli)alkaanihappoja, joiden joukossa on 2-(4'-fluori-4-bifyenyli)propionihappo. US-patenttijulkaisu 3 755 427 esittää lisää fluorisubstituoituja bifyenyylipropionihappoja, joiden joukossa on 2-(2-fluori-4-bifyenyli)-ropionihappo, joka tunnetaan flurbi-profeeninä. US-patenttijulkaisussa 3 904 682 esitetään

yhdiste 2-(6-metoksi-3-naftyyli)propionihappo, joka tunnetaan yleisesti naprokseenina, ja joka on voimakas, tulehdusta vastustava yhdiste. Samankaltaisia yhdisteitä kuvataan BE-patenttijulkaisussa 747 812. US-patenttijulkaisussa 3 912 748 kuvataan 5- ja 6-bentsoksatsosyylialkaanihappoja, joilla on tulehdusta vastustava, kuumetta ja kipua alentava vaikutus. Mainituista yhdisteistä merkittävä on 2-(4-kloorifenyyli-5-bentsoksatsosyyli)propionihappo, joka tunnetaan yleisesti benoksaprofeeninä. Voidaan siis havaita, että 10 valtava määrä käyttökelpoisia α -aryylialkaanihappoja tunnetaan.

Muita tunnettuja, käyttökelpoisia α -aryylialkaanihappoja ovat esimerkiksi 6-kloori- α -metyyli-9H-karbatsoli-2-etikkahappo (karprofeeni), α -metyyli-9H-fluoreeni-2-etikkahappo (sykloprofeeni), 3-kloori- α -metyyli-4-(2-tienyyli-15 karbonyyli)bentseenietikkahappo (kliprofeeni), α -metyyli-3-fenyyli-7-bentsofuraani-etikkahappo (furaprofeeni), 4-(1,3-dihydro-1-okso-2H-isoindol-2-yyli)bentseenietikkahappo (indoprofeeni), 3-bentsosyyli- α -metyylibentseenietikkahappo (ketoprofeeni), 3-kloori-4-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yyli)bentseenietikkahappo (piriprofeeni), α -metyyli-4-(2-tienyylikarbonyyli)bentseenietikkahappo (suprofeeni) sekä 20 niiden kaltaiset yhdisteet.

Lukuisia menetelmiä mainittujen α -aryylialkaanihappojen valmistamiseksi on myös esitetty. Sellaisia menetelmiä on kuvattu edellä mainituissa sekä muissa patenttijulkaisuissa jammussa kuin patenttikirjallisuudessa. Esimerkiksi US-patenttijulkaisu 4 135 051 esittää menetelmän monien hyödyllisten α -aryylialkaanihappojen esimuotoina 25 olevien esterien valmistamiseksi käyttäen reagensseina tallium(III)suoloja. Mainitun kaltaisessa menetelmässä on se haitta, että käytettävät talliumsuolat ovat myrkyllisiä kemikaaleja, jotka täytyy poistaa lopputuotteesta. US-patenttijulkaisu 3 975 431 kuvaa α -aryylialkaanihappojen 30 valmistamista glysidinitriileistä enoliasyalaattien kautta.

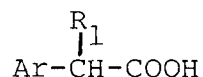
US-patenttijulkaisut 3 658 863, 3 663 584, 3 658 858, 3 694 476 ja 3 959 364 esittävät erilaisia liittämismenetelmiä aryylialkaanihappojen valmistamiseksi. Uudempi GB-patenttijulkaisu 2 042 543, julkaistu 24. syyskuuta 1980 (vastaa hakemusjulkaisua 8 005 752, jätetty 20. helmikuuta 1980), esittää menetelmän aryylialkaanihappojen esi-
muotona olevan esterin valmistamiseksi α -halogeenialkyyli-
aryyliketoneista käyttäen metallikatalysaattoria katalyyttisen toisiintumisreaktion aikaansaamiseksi happamassa, al-
koholipitoisessa väliaineessa; katalysaattorina käytetään hopea(I)ionien orgaanisten ja/tai epäorgaanisten anionien kanssa muodostamia suoloja. Korkeat kustannukset, jotka
liittyvät metallikatalysaattoreiden, erityisesti hopean, käyttämiseen laajamittaisessa prosessissa, ovat sellaisen
menetelmän luonnollinen haitta. On olemassa siis yksinkertaisen, taloudellisen menetelmän tarve kuvatun kaltaisten
 α -aryylialkaanihappojen tuottamiseksi.

Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä α -hydroksialkyyliaryyliketonista muodostetun ketaalin tai tioketaalin katalysoimaton, solvolyyttinen toisiintuminen saadaan aikaan aktivoimalla α -hydroksiosa esteröivällä aineella, jolloin muodostuu vastaava alkyyliaryyliketaali- tai -tioketaali-esterisubstraatti. Esteri-ryhmäksi valitaan ryhmä, joka on
kyllin labiili irrotakseen substraatista proottisen tai
dipolaarisen, aproottisen liuottimen vaikutuksesta. Esterisubstraatti pidetään proottisessa tai dipolaarisessa, aproottisessa liuottimessa tai niiden seoksessa kyllin kauan, jotta muodostuu α -aryylialkaanihappo tai sen esteri, ortoesteri tai amidi, ja mahdollinen samanaikainen tai välittömästi seuraava muodostuneen esterin, ortoesterin tai amidin hydrolyysi
johtaa vastaavaan α -aryylialkaanihappoon. Viimeksi mainittu voi olla tarkoituksenmukaista muuttaa farmaseuttisesti
hyväksyttäväksi suoloikseen, edullisimmin natriumsuolakseen. Esterisubstraatin solvolyyttinen toisiintuminen α -aryylialkaanihapoksi, sen esteriksi, ortoesteriksi tai amidiksi

voidaan suorittaa vedettömissä tai lähes vedettömissä ja happamissa olosuhteissa.

Seuraavassa yhteenvedossa esiintyvien eri ryhmien tarkat määritelmät annetaan keksinnön yksityiskohtaisessa kuvauksessa, joka seuraa tätä yhteenvedoa.

Tämä keksintö sisältää menetelmän kaavan,

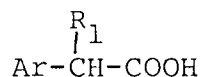


jossa Ar on aryyli-ryhmä ja R_1 C_{1-8} -alkyyli, erityisesti C_{1-4} -alkyyli, tai C_{3-7} -sykloalkyyli, mukaisen α -aryyli-alkaanihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää kaavan

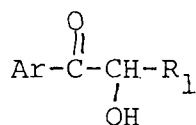


mukaisesta yhdisteestä muodostetun ketaalin tai tioketaalin toisiintumisen proottisessa tai dipolaarisessa, aproottisessa liuottimessa tai niiden seoksessa α -aryylialkaanihapoksi tai sen esteriksi, ortoesteriksi tai amidiksi ja mahdollisesti samanaikaisen tai välittömästi seuraavan muodostuneen esterin, ortoesterin tai amidin hydrolysoitumisen vastaavaksi α -aryylialkaanihapoksi; jälkimmäisessä kaavassa Ar ja R_1 ovat edellä määritellyjä, ja -O-Z on orgaanisen hapon anioniosa, joka on kyllin labiili irrotakseen substraatista proottisen tai dipolaarisen, aproottisen liuottimen vaikutuksesta.

Toisaalta tämä keksintö sisältää myös menetelmän kaavan,

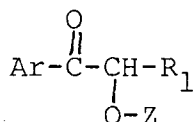


jossa Ar ja R_1 ovat edellä määritellyjä, mukaisen α -aryyli-alkaanihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää kaavan



5 jossa Ar ja R₁ ovat edellä määriteltäviä, mukaisesta yhdisteestä muodostetun ketaalin tai tioketaalin reaktion este-

röivän aineen kanssa, jolloin muodostuu vastaava kaavan



10

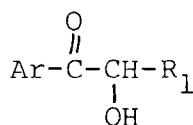
jossa Ar ja R₁ ovat edellä määriteltäviä ja -O-Z orgaanisen hapon anioniosa, joka on kyllin labiili irrotakseen esterisubstraattista proottisen tai dipolaarisen, aproottisen

15 liuottimen tai niiden seoksen vaikutuksesta, mukaisen yhdisteen ketaali- tai tioketaaliesterisubstraatti, ja joka menetelmä käsittää esterisubstraatin pitämisen proottisessa ja dipolaarisessa, aproottisessa liuottimessa riittävän kauan, jotta muodostuu vastaava α-aryylialkaanihappo tai

20 sen esteri, ortoesteri tai amidi, ja mahdollisesti samanaikaisen tai välittömästi seuraavan muodostuneen esterin, ortoesterin tai amidin hydrolysoitumisen vastaavaksi α-aryylialkaanihapoksi.

Toisaalta tämän keksinnön mukainen menetelmä käsittää kaavan

25

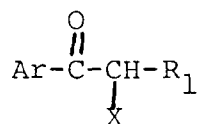


30 jossa Ar ja R₁ ovat edellä määriteltäviä, mukaisesta yhdisteestä muodostetun ketaalin reaktion jonkin sulfonyyli-ionilähteen kanssa, jollaisia ovat esimerkiksi alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, sykloalkyyli-, aryyli- tai aralkyyli-sulfonyyliryhmä, vastaavaksi sulfonaattiesteriksi, muodostuneen sulfonaattiesterin pitämisen proottisessa tai dipolaarisessa, aproottisessa liuottimessa tai niiden seoksessa

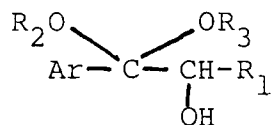
35

riittävän kauan vastaavan α -aryylialkaanihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin muodostumiseksi ja mahdollisesti samanaikaisen tai välittömästi seuraavan muodostuneen esterin, ortoesterin tai amidin hydrolysoitumisen vastaavaksi α -aryylialkaanihapoksi.

Toisaalta keksintö käsittää kaavan

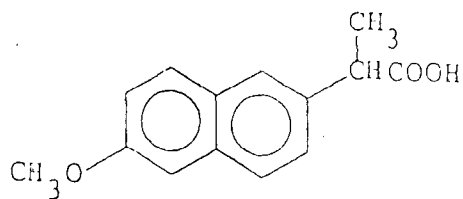


jossa Ar ja R_1 ovat edellä määriteltäjiä ja X on halogeeni, mukaisen α -halogeenialkyyliaryyliketonin reaktion vahvan emäksen, kuten alkalimetalliaryloksidin tai -alkoksidin, tai kaksiarvoisen alkoholin dianionin, kuten esimerkiksi kaksiarvoisesta alkoholista ja alkalimetallihydridistä valmistetun anionin, kanssa, jolloin muodostuu vastaava kaavan



jossa R_2 ja R_3 ovat erillisinä aryloksidin tai alkoksidin aryyli- tai alkyyliosia, joissa on 1 - 8 hiiliatomia, tai yhteen liittyneenä C_{2-8} -alkyleeni, mukainen α -hydroksiketaali, α -hydroksiketaalin reaktion jonkin sulfonyyli-ionilähteen kanssa, jollaisia ovat esimerkiksi alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, sykloalkyyli-, aryyli- tai aralkyylisulfonyyli-ryhmä, vastaavaksi sulfonaattiesteriksi ja sulfonaattiesterin pitämisen proottisessa tai dipolaarisessa, aproottisessa liuottimessa tai niiden seoksessa riittävän kauan vastaavan α -aryylialkaanihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin muodostumiseksi ja mahdollisesti samanaikaisen tai välittömästi seuraavan muodostuneen esterin, ortoesterin tai amidin hydrolysoitumisen vastaavaksi hapoksi.

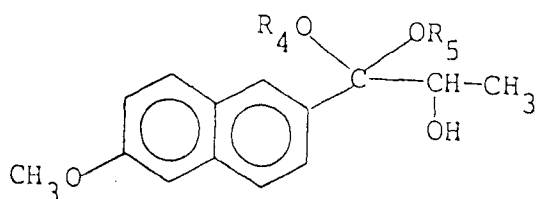
Aivan erityisesti tämä keksintö käsittää menetelmän kaavan



5

mukaisen yhdisteen tai sen esterin, ortoesterin tai amidin valmistamiseksi, joka menetelmä sisältää kaavan,

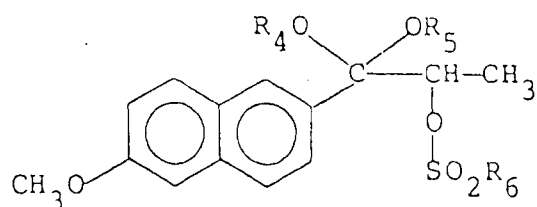
10



15

jossa R_4 ja R_5 ovat erillisinä C_{1-8} -alkyyilejä, erityisesti C_{1-4} -alkyyilejä, tai yhteen liittyneenä C_{2-8} -alkyleeni, mukaisen -hydroksiketaalin reaktion pienimolekyylisen alkyyli-sulfonyylihalogenidin kanssa vastaavaksi kaavan

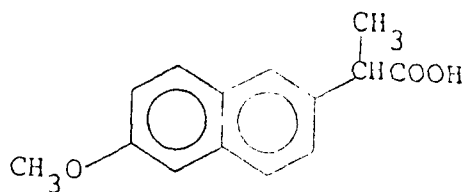
20



25

jossa R_4 ja R_5 ovat edellä määritellyjä ja R_6 on C_{1-4} -alkyyli, mukaiseksi sulfonaattiesteriksi, sulfonaattiesterin pitämisen proottisessa tai dipolaarisessa, aproottisessa liuottimessa tai niiden seoksessa riittävän kauan rakennekaavan

30



35

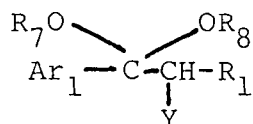
mukaisen 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin muodostumiseksi tai mahdollisesti samanaikaisen tai välittömästi seuraavan muodostuneen esterin, ortoesterin tai amidin hydrolyysin vastaavaksi hapoksi, joka vuorostaan voidaan muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi, edullisimmin natriumsuolakseen.

Toisaalta keksintö koskee vielä kaavan



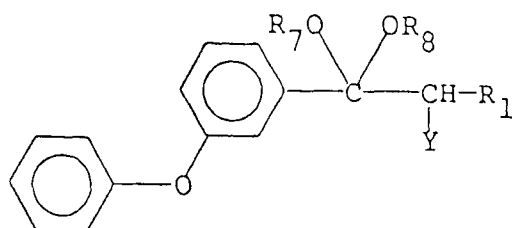
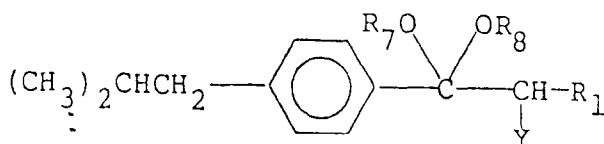
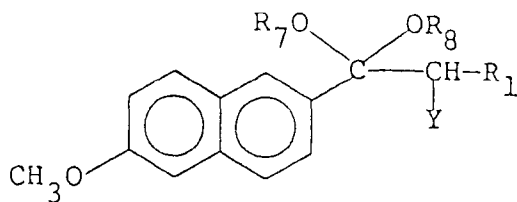
jossa Ar ja R₁ ovat edellä määriteltäjiä, R₇ ja R₈ ovat erillisinä C₁₋₈-alkyyliä, erityisesti C₁₋₄-alkyyliä, tai yhteenliittyneenä C₂₋₈-alkyleeni ja Y on alkyyl-, alkenyyli-, alkynyyli-, sykloalkyyli-, aryyli- tai aralkyyli-sulfonyloksi, mukaisia ketaalivälituotteita.

Toisaalta keksintö koskee vielä kaavan



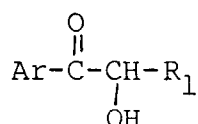
jossa Ar₁ on fenyyli, fenoksifenyyli, naftyyli tai bifenyyli, joista kukin on mahdollisesti alkyyl-, halogeeni- tai alkoksisubstituoitu, ja jossa Y on hydroksi tai edellä määriteltäjä ja R₁, R₇ ja R₈ ovat edellä määriteltäjiä sillä varauksella, että Y:n ollessa hydroksi Ar₁ on fenoksifenyyli, bifenyyli tai naftyyli, mahdollisesti alkyyl-, halogeeni- tai alkoksisubstituoituna, mukaisia ketaalivälituotteita. Edullisimpia ovat ne ketaalivälituotteet, joissa Ar₁ on mono- tai disubstituoitu edellä mainituilla substituentteilla.

Toisaalta keksintö koskee kaavojen



joissa R_1 , R_7 ja R_8 ovat edellä määriteltäviä ja Y on hydroksi tai alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, aryyli- tai aralkyyli-sulfonyloksi, mukaisia ketaaliväli- tuotteita.

Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään lähtöaineina kaavan



jossa Ar on soveltuvan hapon aryyliosaa ja R_1 on 1 - 8 hiiliatomia, erityisesti 1 - 4 hiiliatomia, käsittävä alkyyli- radikaali tai 3 - 7 hiiliatomia käsittävä sykloalkyyli- radikaali, mukaisista yhdisteistä muodostettuja α -hydroksiketaaleja tai -tioketaaleja. R_1 :n mukaisia alkyyli- radikaaleja ovat esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, pentyyli, heksyyli, heptyyli ja oktyyli sekä niiden haaraketjuiset isomeerit. 3 - 7 hiiliatomia käsittäviä sykloalkyyli- radikaaleja ovat syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli,

ja sykloheptyyli. Ne lähtöaineet, joissa R_1 on C_{1-4} -alkyyli ja erityisesti metyyli, ovat edullisia.

Ar:n tarkoittamiin aryyliosiiin kuuluvat aryyli- ja aralkyyli-ryhmät yleisesti. Aryyli-ryhmiin kuuluvat 6 - 20
5 hiiliatomia käsittävät sykliset hiilivetyradikaalit. Sykliset hiilivetyradikaalit voivat olla monosyklisiä, kuten fenyyli- ja naphyyli-radikaalit, tai ne voivat käsittää toisiinsa kondensoituneina vähintään kaksi rengasta, joilla on vähintään
10 kaksi yhteistä hiiliatomia. Esimerkkejä kondensoituneista aryyli- ja naphyyli-radikaaleista ovat naftyyli-, indenyyli-, antryyli-, asenaftyyli-, indanyyli- ja bifenyyli-radikaalit sekä muut samankaltaiset. Syklisissä hiilivetyradikaaleissa voi olla
15 lisäksi substituentteja, esimerkiksi 1 - 3 alkyyli- ja/tai alkoksiradikaalia, jotka käsittävät 1 - 8, erityisesti 1 - 4 hiiliatomia, ja/tai jopa 12 hiiliatomia käsittävä alkanoyli- ja/tai 13 halogeeniatomia, erityisesti 1 - 3
20 fluori-, kloori- tai bromiatomia, ja/tai jopa 12 hiiliatomia käsittävä aroyyli- ja/tai nitro-ryhmä. Lisäksi sykliset hiilivetyradikaalit voivat käsittää myös tyydytettyjä tai tyydyttämättömiä isosyklisiä renkaita. Esimerkkejä tyydyttämättömistä isosyklisistä radikaaleista
ovat fenyyli-, sykloheksenyyli-, syklopentenyyli- ja naftyyli-radikaalit. Esimerkkejä tyydytetyistä isosyklisistä radikaaleista ovat sykloheksyyli-, syklopentyyli-, sykloheptyyli- ja syklopropyyli-radikaalit. Lisäksi sykliset hiilivetyradikaalit
25 kaalit voivat liittyä yhteen tai useampaan (jopa neljään) renkaaseen suoraan yksinkertaisella sidoksella, jolloin syntyy IUPAC:n säännön A-51 mukainen rengasrakenne. Mainittu kaltaisen rengasrakenne voi sisältää 5 - 26 hiiliatomia substituenttien hiiliatomit mukaan lukien. Esimerkkejä mainittu kaltaisista rengasrakenteista ovat 4-sykloheksyyli-fenyyli-, 4-bifenyyli-, 3-bifenyyli-, 5-sykloheksyyli-1-indanyyli-, 4-(1-sykloheksen-1-yyli)fenyyli- ja 5-fenyyli-1-naftyyli-radikaali ja muut saman kaltaiset. Ar:llä tarkoitettuja aryyli-ryhmiä ovat lisäksi esimerkiksi ne ryhmät,
35

jotka on esitetty US-patenttijulkaisuissa 3 385 386,
 3 660 437, 3 624 142, 3 755 427, 3 904 682, 3 912 748 ja
 BE-patenttijulkaisussa 747 812. Erityisesti esimerkkejä
 Ar:stä ovat substituoidut tai substituomattomat fenyyli-,
 5 fenoksifenyyli-, naftyyli- tai bifenyyli-ryhmät, kuten
 esimerkiksi 3-fenoksifenyyli, 2-fluori-1,1'-bifenyyli, 4-
 isobutyylifenyyli, 4'-fluori-4-bifenyyli, 6-metoksi-2-
 naftyyli ja 4-kloorifenyyli-5-bentsoksatsosyyli. Esimerkkejä
 mahdollisista substituentaista, joita on edullisesti 1 - 3,
 10 fenyyli-, fenoksifenyyli-, naftyyli- ja bifenyyliryhmissä
 ovat C₁₋₄-alkyyli, halogeenit, esimerkiksi bromi, jodi, kloori
 ja fluori, sekä C₁₋₄-alkoksiryhmät, esimerkiksi metoksi,
 etoksi, propoksi ja butoksi sekä niiden haaraketjuiset iso-
 meerit. Muita ei-häiritseviä substituentteja voi myös
 15 esiintyä.

α -hydroksiketaalit valmistetaan tunnetuista tai
 helposti valmistettavista kaavan



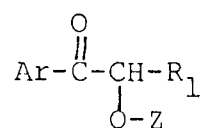
joissa Ar ja R₁ ovat edellä määriteltäviä ja X on halogeeni,
 esimerkiksi bromi, kloori tai jodi, mukaisista α -halogeeni-
 alkyliaryyliketoneista. α -halogeenialkyliaryyliketonien
 25 valmistusmenetelmiä on esitetty aikaisemmin GB-hakemusjul-
 kaisussa 8 005 752, jätetty 20. helmikuuta 1980, ja vastaa-
 vasti GB-patenttijulkaisussa 2 042 543, julkaistu 24. syys-
 kuuta 1980. α -halogeenialkyliaryyliketonien esimuotojen,
 alkyliaryyliketonien, valmistusmenetelmiä on esitetty
 30 US-patenttijulkaisussa 4 135 051. Mainitun kaltaisten
 alkyliaryyliketoni-esimuotojen halogenointi voidaan suo-
 rittaa alan tunnettuja menetelmiä käyttäen, jollaisia on
 esitetty edellä mainitussa GB-hakemusjulkaisussa 8 005 752
 ja kirjassa "Reagents for Organic Synthesis" (John Wiley &
 35 Sons, Inc. 1967), sivulla 161.

α -hydroksiketaalit valmistetaan edellä esitetyn kaa-
 van mukaisista α -halogeenialkyyliaryyliketoneista antamalla
 α -halogeenialkyyliaryyliketonin reagoida vahvan emäksen
 kanssa alkoholipitoisessa liuottimessa. Sellainen menetelmä
 5 on esitetty aikaisemmin julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 72
 (1950) 4758. On tavanomaista, että α -halogeenialkyyliaryy-
 liketonin annetaan reagoida alkalimetallinaryloksidin tai
 -alkoksidin kanssa jonkin alkoholin, kuten esimerkiksi alka-
 nolin, ollessa läsnä haluttujen α -hydroksiketaalien muodos-
 10 tamiseksi. Alkanoleina tulevat kysymykseen C_{1-8} -alkanolit,
 erityisesti C_{1-4} -alkanolit, sekä niiden haaraketjuiset iso-
 meerit; esimerkkeinä mainittakoon metanoli, etanoli, n-pro-
 panoli, butanoli, pentanoli, heksanoli, heptanoli, oktanoli
 sekä niiden haaraketjuiset isomeerit. Muita ei-häiritseviä
 15 orgaanisia liuottimia, kuten bentseeniä ja tolueeniä, voi
 myös olla läsnä. Esimerkkejä alkalimetalleista ovat natrium,
 kalium ja litium. Aryloksidianioneista, joissa voi olla
 6 - 20 hiiliatomia, ja alkoksidianioneista, joissa voi olla
 1 - 8 hiiliatomia, ovat esimerkkejä fenoksidi, metoksidi,
 20 etoksidi ja muut samankaltaiset. Edellä esitetty α -hydrok-
 siketaalin muodostumisprosessi on yksivaiheinen. Sykliset
 ketaalit voidaan valmistaa antamalla α -halogeenialkyyli-
 aryyliketonien reagoida kaksiarvoisen alkoholin dianionin
 kanssa, jollainen voidaan valmistaa alkalimetallista tai
 25 alkalimetallihydridistä ja kaksiarvoisesta alkoholista. Kak-
 siarvoisina alkoholeina tulevat kysymykseen C_{2-8} -alkaani-
 diolit, kuten etyleeniglykoli, 1,2-propyleeniglykoli, 1,3-
 propyleeniglykoli, butaanidiolit, pentaanidiolit, heksaani-
 diolit, heptaanidiolit, oktaanidiolit sekä niiden haaraket-
 30 juiset isomeerit ja muut samankaltaiset. Kaksiarvoisista al-
 koholeista muodostetut sykliset ketaalit liittävät raken-
 teeseensa vastaavat alkyleeniradikaalit, jotka käsittävät
 2 - 8 hiiliatomia, edullisesti 2- 6 hiiliatomia, ja jollai-
 sista esimerkkeinä ovat etyleeni, propyleeni, butyleeni, pen-
 35 tyleeni, heksyleeni, heptyleeni, oktyleeni ja niiden haara-

ketjuiset isomeerit. Vastaavasti sykliset ketaalit ja tioketaalit voitaisiin muodostaa vaihtoreaktiolla dialkoksi- tai diaryloksiketaaleista.

5 Esimerkiksi 2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onia käsitellään natriummetoksidilla metanoliissa, jolloin saadaan α -hydroksiketaali, 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-oli.

10 Alkyyliaryyliketonista muodostettua α -hydroksiketaalia tai -tioketaalia käsitellään sitten esteröivällä aineella vastaavan kaavan



15 jossa Ar ja R_1 ovat edellä määritellyjä ja -O-Z on orgaanisen hapon anioniosa, joka on kyllin labiili irrotakseen substraalista proottisen tai dipolaarisen, aproottisen liuottimen vaikutuksesta, mukaisen yhdisteen ketaali- tai tioketaaliesterisubstraatin muodostamiseksi. Erityisen so-

20 veltuvia orgaanisia happoja ovat ne, joilla on elektropositiivisia substituentteja, ja jollaisista ovat esimerkkeinä aryyli-, aralkyyli-, sykloalkyyli-, alkyyli-, alkenyyli-, ja alkynyylisulfonihapot ja substituoidut bentsoehapot.

25 Edellä alkyyliksi nimitettyyn ryhmään (joka käsittää sekä suora- että haaraketjuiset ryhmät) kuuluvat ne ryhmät, jotka käsittävät 1 - 18 hiiliatomia, erityisesti 1 - 8 ja edullisimmin 1 - 4 hiiliatomia, ja joista ovat esimerkkeinä metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, n-butylyli, s-butylyli, t-butylyli, amyyli, heksyyli, heptyyli, oktyyli,

30 dekyyli, dodekyyli ja oktadekyyli. Tyypillisiä alkenyyli-ryhmiä ovat sellaiset, joissa on 2 - 8 hiiliatomia, kuten vinyyli, allyyli, metallyyli, butenylyli, pentenylyli, heksenylyli, heptenylyli, oktenylyli sekä niiden isomeerit. Tyypillisiä alkynyyliryhmiä ovat sellaiset, joissa on 2 - 8 hiili-

35 liatomia, kuten etynylyli, propynylyli, butynylyli, pentynylyli,

heksynylyli, heptyynylyli, oktyynylyli sekä niiden isomeerit. Tyypillisiä sykloalkyyli-ryhmiä ovat sellaiset, joissa on 3 - 15 hiiliatomia, erityisesti 3 - 8 hiiliatomia, kuten syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, 5 1-sykloheksenyyli, metyyli-sykloheksyyli, sykloheptyyli, syklo-oktyyli, syklodekyyli, sykloundekyyli, syklo-dodekyyli ja syklopentadekyyli. Aryyli- ja aralkyyli-ryhmiin kuuluvat sykliset hiilivetyradikaalit, joissa on 6 - 20 hiiliatomia, ja joista esimerkkeinä ovat tolyyli, ksylyyli, bentsyyli, 10 fenyylietyyli, fenyyli-propyyli, bentshydryyli, naftyyli-metyyli ja muut samankaltaiset, samoin kuin kondensoituneet ja silloittuneet rengasrakenteet, kuten indanyyli, indenyyli, naftyyli, asenaftyyli, fenantryyli, syklopentaanipolyhydro-fenantryyli, adamantyyli, bisyklo[3:1:1]heptyyli, bisyklo[2: 15 2:2]oktyyli ja muut samankaltaiset. Kaikki edellä mainitut voivat olla joko substituoimattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla ei-häiritsevällä substituentilla, tavallisesti 1 - 3 substituentilla, kuten hydroksyyli-johdannaisilla, esimerkiksi C₁₋₄-alkoksilla, kuten metoksilla, etoksilla, 20 propoksilla, butoksilla ja muilla samankaltaisilla; C₂₋₄-asyloksilla, kuten asetoksilla, propionoksilla, butyrok-silla ja muilla samankaltaisilla; nitro-ryhmillä; C₂₋₈-alkyl-aminoryhmillä, kuten dimetyyliaminolla, dietyyliaminolla ja muilla samankaltaisilla; halogeeneilla, kuten fluorilla, 25 kloorilla tai bromilla; karbonyyli-johdannaisilla, kuten enolieetterillä ja ketaaleilla; ja muilla samankaltaisilla.

Tässä keksinnössä edullisia sulfonihappoja ovat C₁₋₄-alkyyli-sulfonihapot, kuten metaanisulfonihappo, ja ariyli- ja aralkyyli-sulfonihapot, joissa on 6 - 20 hiili- 30 atomia, kuten tolueenisulfonihappo, bentseenisulfonihappo, kamferisulfonihappo ja β -styreenisulfonihappo. Erilaisia polymeerisia sulfonihappoja, kuten polymeerisia alkyyli- ja ariylisulfonihappoja voidaan myös käyttää.

Muita orgaanisia happoja, joilla on elektropositii- 35 visia substituentteja, ja joiden anionit muodostavat

riittävän helposti substraatista irtoavia esteriryhmiä käsiteltäessä proottisella tai dipolaarisella, aproottisella liuottimella, voitaisiin myös käyttää. Esteröivä aine on tavallisesti happohalogenidi, kuten esimerkiksi mainitun kaltaisten orgaanisten happojen kloridi, bromidi tai jodidi. Happokloridit ovat tässä edullisia. Edellä mainituista α -hydroksialkyyliaryyliketaalin tai -tioketaalin esteröinnistä vastaavaksi esterisubstraatiksi on esimerkkinä 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-olin käsittely metaanisulfonyylikloridilla trietyyliamiinissa, jolloin muodostuu vastaava 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)-prop-2-yyli metaanisulfonaatti. On tavanomaista, että esteröintivaihe suoritetaan orgaanisissa emäksissä, kuten pyridiinissä, tertiaarisissa alkyyliamiineissa, kuten trimetyyliamiinissa, trietyyliamiinissa, lutidiinissa, N-metyylimorfoliinissa, N,N-dimetyylianiiliinissa ja muissa samankaltaisissa, tai inerteissa orgaanisissa liuottimissa, kuten halogenoiduissa hiilivedyissä (esimerkiksi metyleenikloridissa), heksaanissa, tolueenissa, ksyleenissä ja muissa samankaltaisissa, jotka sisältävät kuvatun kaltaisen orgaanisen emäksen.

Saatu esteri pidetään sitten proottisessa tai dipolaarisessa, aproottisessa liuottimessa riittävän kauan α -aryylialkaanihapon tai sen esterin, ortoesterin tai amidin muodostumiseksi. Mainittuihin proottisiin liuottimiin kuuluvat vesi, alkoholit, ammoniakki, amidit, N-alkyyliamidit, karboksyylihapot sekä niiden seokset.

Tyypillisiin alkoholeihin kuuluvat 1 - 10 hiiliatomia käsittävät primaariset, sekundaariset ja tertiaariset alkoholit sekä 2 - 6 hiiliatomia käsittävät moniarvoiset alkoholit. Niihin kuuluvat alkanolit, alkenolit, sykliiset alkanolit, fenolit, glykolit ja muut samankaltaiset.

Esimerkkejä mainituista alkanoleista ovat metanoli, etanoli, butanoli, pentanoli, heksanoli, heptanoli, oktanoli ja niiden haaraketjuiset isomeerit. Esimerkkejä alkenoleista

ovat allyylialkoholi, 2-buten-1-oli ja muut samankaltaiset. Syklisistä alkanoleista ovat esimerkkeinä syklopropanoli, syklobutanoli, sykloheksanoli ja muut samankaltaiset. Esi-
 merkkejä fenoleista ovat fenoli, α -naftoli, β -naftoli,
 5 p-kresoli ja muut samankaltaiset. Tyypillisiä amideja ovat
 formamidi, asetamidi, propionamidi, bentsamidi ja muut sa-
 mankaltaiset. Tyypillisiä N-alkyyliamideja (alkyyliissä
 2 - 8 hiiliatomia) ovat N-metyyliformamidi ja N-etyyliforma-
 10 midi. Tyypillisiä karboksyylihappoja ovat C_{1-10} -alkaani-
 hapot, kuten muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo,
 n-butaanihappo sekä niiden haaraketjuiset isomeerit, C_{2-10} -
 alkeenihapot, kuten akryylihappo, maleiinihappo, fumaari-
 happo ja muut samankaltaiset, C_{6-29} -areenihapot, kuten
 bentsoehappo, ftaalihappo, isoftaalihappo ja muut saman-
 15 kaltaiset, sekä kaksiarvoiset hapot, kuten maloni-, meripih-
 ka- ja glutaarihappo sekä niiden kaltaiset.

Tyypillisiä dipolaarisia, aproottisia liuottimia
 ovat dimetyylisulfidi, asetoni, dioksaani, rikkihiili,
 C_{3-18} -dialkyyliamidit, kuten dimetyyliasetamidi ja dimetyyli-
 20 formamidi, nitrobentseeni, nitrometaani, asetonitriili ja
 muut samankaltaiset sekä niiden seokset.

Toisiintumisreaktion nopeuden on havaittu kasvavan
 orgaanisten tai epäorgaanisten anionien muodostamien suolo-
 jen ollessa läsnä. Esimerkiksi natriumasetaatin tai -bi-
 25 karbonaatin lisääminen reaktioseokseen helpottaa reaktiota.
 Lisäksi liuotin voidaan puskuroida ennen toisiintumis-
 tapahtumaa ketaalin tai tioketaalin hydrolysoitumisen es-
 tämiseksi. Tyypillisiin puskureina käytettyihin suoloihin
 kuuluvat natriumin, kaliumin ja litiumin karbonaatti-,
 30 bikarbonaatti- ja fosfaattisuolat sekä suolat orgaanisten
 happojen anionien kanssa.

Edelläkuvattu esterisubstraatin toisiintuminen voi-
 daan suorittaa edullisesti vedettömissä olosuhteissa (mm.
 esimerkeissä 3, 4, 7, 10, 13 ja 28), jolloin saadaan mini-
 35 moitua mahdollisuus, että ketaali hydrolysoituu ketoniksi

siinä tapauksessa, että happoa on läsnä ennen ketaalin toisiintumista. Ketaalin mahdollinen hydrolyysi ketoniksi on nopeampaa kuin toisiintumisvaihe ja vähentää halutun toisiintumistuotteen saantoa. Koska toisiintumisvaiheessa
 5 voi muodostua happoa -O-Z-ryhmän irrotessa substraatista, ketaalin hydrolyysin mahdollisuus on olemassa, jos vettä on läsnä. Jos vesi kuitenkin puuttuu (so. olosuhteet ovat suurin piirtein vedettömät), ketaalin hydrolysoituminen ketoniksi on kutakuinkin eliminoitu, ja toisiintumistuotetta
 10 saadaan korkein saannoin, jopa voimakkaasti happamissa olosuhteissa.

Jos toisiintumisreaktion aikana on vettä läsnä, on toivottavaa lisätä emästä -O-Z-ryhmän irtoamisen seurauksena muodostuneen hapon neutraloimiseksi, jotta estetään edellä
 15 mainittu ketaalin hydrolysoituminen. Koska tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä voidaan kuitenkin käyttää optisesti aktiivisia aineita, kuten jäljempänä on kuvattu, liian emäksisissä olosuhteissa voi olla seurauksena käytetyn tai muodostuneen, optisesti aktiivisen aineen rasemisoituminen.
 20 Toisiintumisreaktiolla happamissa olosuhteissa vältetään lähes kokonaan rasemisoitumisongelmat niihin liittyvine tuotteen optisen puhtauden alenemisineen.

Proottisen tai dipolaarisen aproottisen liuottimen luonteesta riippuen α -aryylialkaanihappoa ei ehkä muodostu
 25 suoraan. Sen sijaan voi muodostua α -aryylialkaanihapon esterit, ortoesterit tai amidi. Jos liuotin esimerkiksi sisältää vettä, muodostuu tavallisesti α -aryylialkaanihapon esterit, jonka esteriryhmä on peräisin ketaalista tai liuottimesta. Seosestereitä voi muodostua. Vedettömissä, alkoholipitoisissa olosuhteissa voi muodostua α -aryylialkaanihappojen ortoestereitä, joiden esteriryhmä voi olla peräisin ketaalista tai liuottimesta tai kyseessä voi olla
 30 seosesteri. Vastaavasti amiinin ollessa läsnä liuottimessa α -aryylialkaanihapon amidin muodostuminen on odotettavaa.
 35 Mainittuja yhdisteitä ei tavallisesti eristetä, vaan ne

hydrolysoidaan suoraan halutuksi α -aryylialkaanihapoksi.

Reaktio-olosuhteista riippuen hydrolyysi voidaan suorittaa samanaikaisesti tai heti perään tavanomaisin menetelmin.

Esimerkiksi, kun proottisena liuottimena on etikkahappo ja
 5 natriumasetaatti ja esterisubstraattina on 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yylimetaanisulfonaatti, saadaan yhdiste metyyli-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaatti. Metyyliesteri hydrolysoidaan sitten välittömästi vastaavaksi hapoksi emästä käyttäen. Vaihtoehtoisesti α -aryylialkaani-
 10 happo voidaan saada samanaikaisella hydrolyysillä pitämällä esterisubstraatti natriumbikarbonaattia sisältävässä metanoli-vesi-liuoksessa. Esimerkiksi pidettäessä 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yylimetaanisulfonaatti natriumbikarbonaattia sisältävässä metanoli-vesi-liuoksessa
 15 saadaan 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa.

Tämän keksinnön mukainen mentelmä on toisaalta edullinen siksi, että α -hydroksiketaali tai -tioketaali voidaan erottaa optisesti aktiivisiksi enantiomeereiksi. Resoluutio voidaan suorittaa tavanomaisin, alkoholin erottamiseen tarkoitettuina ja alalla hyvin tunnetuin menetelmin. Enantiomeerien erottaminen ja α -hydroksisubstituentin regenerointi tuottavat optisesti aktiivisen aineen, joka voidaan käyttää edelleen menetelmässä aikaisemmin kuvatulla tavalla.

Koska aryyli-ryhmän toisiintuminen tapahtuu siten,
 25 että irtoavaan esteriryhmään kiinnittyneen hiiliatomin konfiguraatio muuttuu, valitaan soveltuva enantiomeeri, jotta saadaan sellainen halutut optiset ominaisuudet omaava α -aryylialkaanihappo, joka on farmaseuttisesti edullisin, jos toinen hapon enantiomeereista on farmaseuttisesti aktiivisempi tai edullisempi kuin toinen.

Esimerkiksi valmistettaessa 2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propioni-happoa (S)-muoto [$\text{so. d}(+)$] on haluttu, ja optisesti aktiivisen α -hydroksiketaalin tai -tioketaalin (S)-muoto olisi soveltuva lähtöaine.

Vaihtoehtoisesti tuotetut raseemiset α -aryylialkaani-

hapot voidaan erottaa tunnetuin menetelmin halutuksi optisesti aktiiviseksi tuotteeksi. Esimerkiksi raseeminen 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappo voidaan erottaa US-patenttijulkaisuissa 3 904 683, 4 246 164 ja 4 246 193
 5 esitettyjä menetelmiä käyttäen.

Tämän keksinnön mukaista menetelmää käytettäessä reaktioajat, -lämpötilat ja ainesuhteet eivät ole ratkaisevia. On kuitenkin havaittu tarkoituksenmukaiseksi suorittaa ketaalin muodostusvaihe -10°C :n ja reaktioseoksen refluksoitumislämpötilan välillä. Tavallinen reaktioaika on
 10 0,5 - 10 tuntia. Soveltuvia saantoja on saatu käyttämällä ylimäärin alkalimetallialkoksiedeja ja -aryloksiedeja, 1,1 - 2,5 ekvivalentin kaltaisia määriä. Esteröintivaihe on tarkoituksenmukaista suorittaa -10°C :n ja reaktioseoksen
 15 refluksoitumislämpötilan välillä, ja reaktioaikojen on tarkoituksenmukaista olla 0,5 - 5 tuntia. Esteröivää ainetta, so. happohalogenidia, on tavallisesti läsnä 0 - 50-%:inen moolinen ylimäärä ja orgaanista emästä 0 - 100-%:inen moolinen ylimäärä. Solvolyyssivaihe proottisessa tai dipolaarissa,
 20 aproottisessa liuottimessa suoritetaan tavallisesti lämpötila-alueella 50 - 200°C , ja reaktioaika on 1 - 100 tuntia. Alan asiantuntijat voivat valita erilaisia aika-, lämpötila- ja ainesuhdeyhdistelmiä käytettyjen ja edellä esimerkkeinä annettujen, menetelmän eri vaiheiden opti-
 25 moimiseksi.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut α -aryylialkaanihapot voidaan muuttaa tunnettuja menetelmiä käyttäen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suoloikseen. Sanonta "farmaseuttisesti hyväksyttävä suola" viittaa suo-
 30 loihin, jotka on valmistettu farmaseuttisesti hyväksyttävistä, ei-myrkyllisistä, epäorgaanisista ja orgaanisista emäksistä. Epäorgaanisten emästen muodostamiin suoloihin kuuluvat natrium-, kalium-, litium-, ammonium-, kalsium-, magnesium-,
 rauta(II)-, sinkki-, mangaani(IV)-, alumiini-, rauta(III)-
 35 ja mangaani(VII)suolat ja muut samankaltaiset. Farmaseuttisesti hyväksyttävien, orgaanisten, ei-myrkyllisten emästen

muodostamiin suoloihin kuuluvat primaaristen, sekundaaristen, tertiaaristen ja kvaternaaristen amiinien, substituoitujen amiinien, syklisten amiinien ja emäksisten ioninvaihtohartsien, kuten trietyyliamiinin, tripropyyliamiinin, 2-dimetyyliaminoetanolin, 2-dietyyliaminoetanolin, lysiinin, arginiinin, histidiinin, kofeiinin, prokaiinin, N-etyylipiperidiinin, hydrabamiinin, koliinin, betaiinin, etyleenidiamiinin, glukosamiinin, metyyli-glukamiinin, teobromiinin, puriinien, piperatsiinin, piperidiinin ja polyamiinihartsien muodostamat suolat ja muut samankaltaiset.

Keksintöä selvennetään lisää seuraavissa valaisevissa, ei-rajoittavissa esimerkeissä esitettyjen sovellutusten avulla.

Esimerkki 1

Seosta, jossa on 4,2 g 2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onia, 8,2 g natriummetoksidia ja 50 ml metanolia, sekoitetaan huoneen lämpötilassa (28°C) noin tunnin ajan. Saatua seos lisätään veteen ja uutetaan eetterillä. Eetteriuute kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-olia öljynä. Tälle yhdisteelle saadaan deuterokloroformissa karakteristinen NMR-spektri: $\tau = 9,0$ (dupletti, $J=2$), 7,41 (dupletti, $J=1$), 6,75, 6,58, 6,11, 5,8 (d, q, multipletti, $J=2, 1$), 2 - 2,9 (multipletti).

Esimerkki 2

1,2 g 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-olia liuotetaan 10 ml:aan pyridiiniä, ja mainittuun liuokseen lisätään yhdessä erässä 1,1 g metaanisulfonyylikloridia. Seoksen annetaan seisoa noin kolme tuntia, ja pyridiinihyrdokloridikiteiden havaitaan erottuvan liuoksesta. Reaktioseos kaadetaan 100 ml:aan vettä ja uutetaan 50 ml:lla eetteriä. Eetteriuute pestään useita kertoja vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaattilla. Eetterikerros haihdutetaan alipaineessa, jolloin saadaan 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli-metaanisulfonaattia öljynä.

Yhdisteelle saadaan deuterokloroformissa karakterisinen NMR-spektri: $\tau = 9,0$ (dupletti, $J=2$), 6,85, 6,70, 6,61, 6,07, 4,89 (kvartetti, $J=2$), 1,99 - 2,88 (multipletti).

Esimerkki 3

5. Esimerkissä 2 saatu öljy sekoitetaan 25 ml:aan jää-etikkaa ja 0,5 g:aan natriumasettaattia, kuumennetaan 60°C:ssa kolme tuntia ja pidetään 40°C:ssa 12 tuntia. Tämän jälkeen seos jäähdytetään, ja siihen lisätään 200 ml vettä. Seosta uutetaan eetterillä, ja eetterikerrosta pestään vedellä ja natriumbikarbonaatilla, kunnes se on neutraali. 10 Sitten eetterikerros kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan alipaineessa, jolloin saadaan metyyli-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaattia öljynä.

Esimerkki 4

15 Seosta, joka sisältää 1,4 g 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli-metaanisulfonaattia, 4,0 g natriumasettaattia ja 20 ml jääetikkaa, kuumennetaan 95 - 100°C:ssa neljä tuntia. Reaktioseos jäähdytetään ja kaadetaan veteen ja uutetaan eetterillä, eetteriuutteet pestään peräkkäin 20 natriumbikarbonaatilla ja vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaattilla. Eetterikerros haihdutetaan alipaineessa, jolloin saadaan 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaattia öljynä.

Esimerkki 5

25 Lieite, jossa on 22,5 g 2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onia 250 ml:ssa metanolia, jäähdytetään 10°C:een, ja siihen lisätään 9,7 g natriummetoksidia kiinteänä, lisäys kestää 10 minuuttia. Reaktioseosta sekoitetaan 15°C:ssa 10 minuuttia, ja sen annetaan lämmetä 20°C:een, jossa 30 lämpötilassa sitä sekoitetaan vielä 15 minuuttia. Sitten reaktioseos kaadetaan 250 ml:aan vettä, ja sitä uutetaan 250 ml:lla metyleenikloridia. Orgaaninen kerros erotetaan, suodatetaan ja kuivataan magnesiumsulfaattilla. Haihdutettaessa alipaineessa saadaan 22 g 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-35 2-naftyyli)propan-2-olia öljynä.

Esimerkki 6

Esimerkissä 5 saatu epäpuhtas öljy 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-oli liuotetaan 250 ml:aan metyleenikloridia ja jäädytetään 10°C:een. Sitten lisätään 12,2 g trimetyyliamiinia, ja reaktioseos jäädytetään 5°C:een. 15 minuutin ajanjakson aikana lisätään 10,55 g metaanisulfonyylikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan noin 30 minuuttia 0 - 5°C:ssa. Trietyyliamiinihydrokloridin havaitaan erottuvan saostumana. Reaktioseos kaadetaan sitten 200 ml:aan vettä ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alipaineessa, jolloin saadaan 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-yylimetaanisulfonaattia öljynä.

Esimerkki 7

Esimerkissä 6 saatu öljy 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yylimetaanisulfonaatti ja 4,9 g natriumasetaatia liuotetaan 200 ml:aan jääetikkaa. Seos kuunnetaan 90 - 100°C:een ja pidetään tässä lämpötilassa noin kolme tuntia. Reaktioseokseen lisätään vielä 3,8 g natriumasetaatia, ja seosta sekoitetaan vielä kolme tuntia. Reaktioseos kuunnetaan siirtäen 100°C:een, jossa sitä pidetään vielä kolme tuntia. Tämän jälkeen reaktioseokseen lisätään 200 ml metyleenikloridia ja 50 ml vettä. Orgaaninen kerros erotetaan vesikerroksesta ja haihdutetaan alipaineessa, jolloin saadaan metyyli-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaattia. Saatu metyyli-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaatti hydrolysoidaan metanoli-kaliumhydroksidi-vesi-seoksella. Reaktioseos kaadetaan veteen ja uutetaan metyleenikloridilla, jolloin saadaan happoa, 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa (sulamispiste 153 - 155°C).

Esimerkki 8

11,4 g natriummetoksidia lisätään lietteeseen, jossa on 25,5 g 2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onia 200 ml:ssa metanolia, lämpötilan ollessa 10°C. Natrium-

metoksidin lisäys tapahtuu noin 30 minuutin ajanjakson aikana, jona aikana reaktioseoksen annetaan lämmetä. Sen jälkeen reaktioseosta sekoitetaan noin tunti huoneen lämpötilassa, ja metanolia poistetaan seoksesta 50°C:ssa pyöröhaihdutinta käyttäen, kunnes noin 80 % metanolista on haihtunut. Saatu reaktioseos kaadetaan veteen ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alipaineessa, jolloin saadaan 23,3 g 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-olia öljynä.

Esimerkki 9

Esimerkissä 8 saatu epäpuhdas öljy 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-oli liuotetaan 200 ml:aan metyleenikloridia, ja tähän seokseen lisätään 13,2 g trietyyliamiinia. Reaktioseos jäädytetään 5°C:een, ja lisätään hitaasti 11,0 g metaanisulfonyylikloridia pitäen lämpötila samalla 5 - 10°C:ssa. Trietyyliamiinihydrokloridikiteiden havaitaan saostuvan. Sen jälkeen kun metaanisulfonyylikloridin lisäys on saatu päätökseen, reaktioseosta sekoitetaan vielä puoli tuntia. Sitten liuos suodatetaan, ja suodos kaadetaan 200 ml:aan vettä. Orgaaninen kerros erotetaan ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Haihdutettaessa orgaaninen kerros alipaineessa saadaan 30,4 g epäpuhdasta 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli metaanisulfonaattia öljynä.

Esimerkki 10

Esimerkissä 9 saatu epäpuhdas öljy 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli metaanisulfonaatti liuotetaan 200 ml:aan jääetikkaa. Sitten lisätään 10,2 g natriumasetaattia, ja seos kuumennetaan 110°C:een. Reaktioseos pidetään mainitussa lämpötilassa noin 3 tuntia, jonka jälkeen etikkahappo poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan öljymäistä kiinteätä ainetta. Kiinteään aineeseen lisätään 200 ml metyleenikloridia ja 100 ml vettä, ja orgaaninen kerros erotetaan vesikerroksesta. Orgaanista kerrosta

pestään vedellä ja natriumbikarbonaatilla, kunnes se on neutraali, ja sitten se kuivataan magnesiumsulfaatilla. Haihdutettaessa orgaaninen kerros alipaineessa saadaan 19,6 g epäpuhdasta metyyli-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaattia.

Epäpuhdas metyyli-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaatti hydrolysoidaan metnaoli-kaliumhydroksidi-vesi-seoksella, kunnes ohutlevyn mukaan esterää ei enää esiinny. Sitten reaktioseos kaadetaan veteen, uutetaan metyleenikloridilla ja tehdään happamaksi suolahapolla. Seos suodatetaan, ja orgaaninen kerros erotetaan vesikerroksesta. Vesikerros tehdään sitten happamaksi ja suodatetaan, jolloin saadaan 13,5 g 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa (sulamispiste 153 - 155°C).

Esimerkki 11

3,1 g 2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onia liuotetaan 15 ml:aan tolueenia ja 15 ml:aan metanolia. Tähän liuokseen lisätään metanoli-natriummetoksidi-liuos, joka on valmistettu lisäämällä 12 ml metanolia natriummetalliin, ja käyttäen saatu kirkas liuos. Metanoli-natriummetoksidi-liuosta lisätään hitaasti 20 - 25°C:ssa, kunnes kaikki bromiketoni on reagoinut. Reaktioseoksessa läsnäoleva tolueeni-metanoli-atseotrooppi poistetaan alipaineessa ja korvataan tolueenilla. Saostuneet suolat erotetaan suodattamalla, ja 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-olia sisältävä liuos käytetään edelleen.

Esimerkki 12

1,7 g trietyyliamiinia lisätään 40 ml:aan esimerkissä 11 saatua 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-olin tolueeni-liuosta, ja reaktioseos jäädytetään noin 8°C:een. Sitten lisätään hitaasti 1,5 g metaanisulfonyylikloridia. Reaktio on eksoterminen ja menee loppuun nopeasti. Trietyyliamiinihydrokkloridisuolat poistetaan suodattamalla 10°C:ssa, ja ylimäärä trietyyliamiinia tislataan alipaineessa noin 60 - 65°C:ssa. Jäljelle jäävä tolueeniliuos

haihdutetaan alipaineessa pyöröhaihdutinta käyttäen, jolloin saadaan 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli-metaanisulfonaattia öljynä.

Esimerkki 13

5 Esimerkissä 12 saatu, 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli-metaanisulfonaattia sisältävä öljy liuotetaan 40 ml:aan jäätikkaa, joka sisältää 3 g natrium-asetaattia. Liuos kuumennetaan sitten 110°C:een ja pidetään tässä lämpötilassa noin 2 tuntia. Saatu seos kaadetaan
10 veteen ja uutetaan eetterillä, jolloin saadaan natriumbi-karbonaattia sisältävän vesipesun jälkeen yhdiste metyyli-2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaatti.

Esimerkki 14

Seosta, joka sisältää 1,6 g 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli-metaanisulfonaattia, 1,5 g
15 natriumbikarbonaattia, 10 ml vettä ja 10 ml metanolia, kuumennetaan 1 1/2 tuntia 70°C:ssa, jolloin se refluksoituu. Reaktioseos jäädytetään, kaadetaan veteen ja uutetaan eetterillä. Eetteriuute kuivataan magnesiumsulfaattilla
20 ja haihdutetaan alipaineessa, jolloin saadaan 1,07 g 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa.

Esimerkki 15

Natriummetoksidiliuos, joka on valmistettu lisäämällä 3,2 g natriumia 40 ml:aan metanolia 10°C:ssa, lisätään hitaasti liuokseen, jossa on 20 g 2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onia 100 ml:ssa metanolia, ja lisätään 100 ml tolueenia. Lisäys tapahtuu noin tunnin aikana, ja reaktioseosta sekoitetaan vielä 1 1/2 tuntia antamalla sen samalla lämmetä. Reaktioseos kaadetaan veteen ja uute-
30 taan tolueeni-eetteri-seoksella. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-olia öljynä.

Esimerkki 16

Esimerkissä 15 valmistettu öljy, 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-oli, liuotetaan 200 ml:aan
35

tolueenia, joka on jäädytetty noin 10°C:een, ja tähän liuokseen lisätään 10,5 g trietyyliamiinia. Sitten liuokseen lisätään pisaroittain 8,5 g metaanisulfonyylikloridia, jolloin tapahtuu eksoterminen reaktio ja trietyyliamiinihydrokloridikiteet saostuvat. Lisäys tapahtuu noin 45 minuutin aikana, ja liuoksen annetaan lämmetä noin 20°C:een. Reaktioseos kaadetaan sitten veteen ja uutetaan tolueeni-eetteri-seoksella. Orgaaniset uutteet erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yylimetaanisulfonaattia öljynä.

Esimerkki 17

Valmistetaan seos öljystä, 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yylimetaanisulfonaatista, joka valmistettiin esimerkissä 16, 20 g:sta natriumbikarbonaattia, 200 ml:sta metanolia ja 150 ml:sta vettä, ja refluksoidaan sitä 70°C:ssa 14 tuntia. Metanoli poistetaan alipaineessa pyöröhaihdutinta käyttäen, ja jäljelle jäävää öljyä uutetaan etyyli-eetterillä. Orgaaninen kerros ja vesikerros erotetaan toisistaan, ja vesikerros tehdään happamaksi suolahapolla, jolloin saadaan 12,5 g 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa.

Esimerkki 18

Seokseen, jossa on 74,91 g vedetöntä alumiinitrikloridia ja 300 ml vedetöntä metyleenikloridia, ja jota pidetään noin -10°C-isessa suola-jää-hauteessa, lisätään seos, jossa on 67,1 g isobutyylibentseeniä ja 46,77 g propioniyylikloridia, 90 minuutin ajanjakson aikana pitäen lämpötila samalla -5°C:n ja 0°C:n välillä. Reaktioseosta sekoitetaan sitten vielä 30 minuuttia, kaadetaan laimeaan suolahappoliuokseen ja uutetaan metyleenikloridilla. Vesikerros erotetaan, ja sitä uutetaan vielä kahdesti metyleenikloridilla, ja sen jälkeen yhdistettyjä metyleenikloridiuutteita pestään vedellä ja kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla. Orgaaniset uutteet kuivataan sitten magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja metyleenikloridi poistetaan pyöröhaihdu-

tinta käyttäen, jolloin saadaan 1-(4-isobutyylifenyyli)propan-1-onia.

Esimerkki 19

Seos, jossa on 38 g 1-(4-isobutyylifenyyli)propan-1-onia, 93,5 g kupari(II)bromidia ja 250 ml etyyliasetaat-
 5 tia, kuumennetaan 50°C:een. Noin tunnin sekoituksen jäl-
 keen 50°C:ssa seos kuumennetaan refluksoitumislämpötilaan-
 sa (71 - 72°C), ja sekoitusta jatketaan noin 6 tuntia.
 Tämän jälkeen seoksen annetaan jäähtyä, ja sitä sekoite-
 10 taan yön yli. Reaktioseos suodatetaan sitten, ja suodatettu
 aine pestään etyyliasetaatilla. Suodokset otetaan talteen
 ja pestään 3-%:isella ammoniumhydroksidi- ja kyllästetyllä
 natriumkloridiliuoksella. Pesuliuokset uutetaan uudelleen
 etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatiiutteet pestään sitten
 15 kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, ja etyyli-
 asetaatiiutteet kuivataan magnesiumsulfaatilla. Suodatuk-
 sen jälkeen liuotin poistetaan pyöröhaihdutinta käyttäen
 alipaineessa, jolloin saadaan epäpuhdasta 2-bromi-1-(4-iso-
 butyylifenyyli)propan-1-onia.

Esimerkki 20

Seosta, jossa on 13,46 g 2-bromi-1-(4-isobutyylifi-
 fenyyli)propan-1-onia 60 ml:ssa metanolia, käsitellään nat-
 riummetoksidiliuoksella, joka on valmistettu 2,88 g:sta juu-
 ri leikattua natriummetallia, joka on vähitellen liuotet-
 25 tu 60 ml:aan vedetöntä metanolia noin 30 minuutin aikana,
 ja samalla pidetään reaktioseos 15 - 25°C:n lämpötilassa.
 Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitetaan vielä 30
 minuuttia noin 20 - 25°C:ssa. Reaktioseos kaadetaan sit-
 ten jäähän ja uutetaan neljästi etyylietterillä. Eetteri-
 30 utteet pestään kyllästetyllä natriumkloridilla ja kuiva-
 taan natriumsulfaatilla. Sen jälkeen kun natriumsulfaatti
 on erotettu suodattamalla, liuotin poistetaan alipaineessa
 pyöröhaihdutinta käyttäen. Saadaan 12,37 g 1-(4-isobutyyli-
 fenyyli)-1,1-dimetoksiopropan-2-olia [joka karakterisoidaan
 35 deuterokloroformissa ajetun NMR-spektrin perusteella:

$\tau = 9,14$ (dupletti, $J = 2,2$), $9,04$ (dupletti, $J = 2$),
 $8,09$ (septetti, $J = 2,1$), $7,59$ (dupletti, $J = 1,7$), $6,79$,
 $6,61$, $7,51$ (dupletti, $J = 2,3$), $5,9$ (d, q, multipletti,
 $J = 2,2$, $1,7$) ja $2,5 - 2,9$ (aromaattinen AB-tyyppi)7.

5 Esimerkki 21

Liuos, jossa on $6,25$ g metaanisulfonyylikloridia
 20 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, lisätään pisaroittain
seokseen, jossa on $12,37$ g 1-(4-isobutyylifenyyli)-1,1-di-
metoksipropan-2-olia ja 80 ml vedetöntä metyleenikloridia
10 sisältäen $6,5$ g vedetöntä trietyyliamiinia $5 - 10^{\circ}\text{C}$:ssa.
Lisäys tapahtuu noin 40 minuutin aikana, ja reaktioseosta
sekoitetaan vielä lisäyksen päätyttyä $1,5$ tuntia $5 - 10^{\circ}$
 C :ssa. Tämän jälkeen lisätään vielä $0,6$ g metaanisulfonyy-
likloridia $5 - 10^{\circ}\text{C}$:ssa, ja sekoitusta jatketaan vielä
15 50 minuuttia. Reaktioseokseen lisätään vielä $1,5$ g tri-
etyyliamiinia, ja sitten reaktioseos kaadetaan 50 ml:aan
vettä. Vesikerros ja orgaaninen kerros erotetaan toisistaan,
ja vesikerrosta uutetaan metyleenikloridilla. Yhdistetyt
metyleenikloridiuutteet pestään sitten 50 ml:lla kylläs-
20 tettyä natriumkloridin vesiliuosta, ja metyleenikloridi-
kerros kuivataan natriumsulfaattilla. Sen jälkeen kun nat-
riumsulfaatti on poistettu suodattamalla, metyleenikloridi
haihdutetaan alipaineessa pyöröhaihdutinta käyttäen, jol-
loin saadaan 1-(4-isobutyylifenyyli)-1,1-dimetoksi-prop-2-
25 yylimetaanisulfonaattia [joka karakterisoidaan deuterokloro-
formissa ajetun NMR-spektrin perusteella: $\tau = 9,10$ (dupletti,
 $J = 2,2$), $8,8$ (dupletti, $J = 2,1$), $8,12$ (septetti, $J = 2,1$),
 $7,48$ (dupletti, $J = 2,3$), $6,88$, $6,75$, $6,67$, $4,92$ (kvartetti,
 $J = 2,1$) ja $2,5 - 2,9$ (aromaattinen AB-tyyppi)7.

30 Esimerkki 22

Seos, jossa on 17 g esimerkissä 21 saatua 1-(4-iso-
butyylifenyyli)-1,1-dimetoksi-prop-2-yylimetaanisulfonaat-
tia, $16,5$ g natriumbikarbonaattia, 170 ml metanolia ja
135 ml vettä, kuumennetaan $67 - 70^{\circ}\text{C}$:een ja refluksoidaan
35 23 tuntia. Metanoli tislataan sitten reaktioseoksesta, ja

jäljelle jäävää vesikerrosta uutetaan 150 ml:lla metyleenikloridia. Vesikerros tehdään happamaksi väkevällä suolahapolla, ja sitä uutetaan 150 ml:lla metyleenikloridia.

Orgaaninen kerros kuivataan magnesiumsulfaatilla, ja
 5 liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan 7,67 g 2-(4-isobutyylifenyyli)propionihappoa (sulamispiste 73-75°C).

Esimerkki 23

Seos, jossa on 25,1 g 3-fenoksibentsaldehydiä 23
 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisätään pisaroittain
 10 noin 1 1/2 tunnin aikana 60 ml:aan 3-N-etyylimagnesiumbromidia etyylietterissä, jota jäähdytetään jäähäuteella, käyttäen typpeä suojakaasuna. Reaktioseosta sekoitetaan yön yli, ja se lämmitetään huoneen lämpötilaan, jonka jälkeen se kaadetaan jäähän, joka sisältää 12 ml etikkahappoa.
 15 Orgaaninen kerros ja vesikerros erotetaan toisistaan, ja vesikerrosta uutetaan kahdesti etyylietterillä. Eetteriuutteet yhdistetään ja pestään liuoksella, joka on valmistettu 3 g:sta natriumkarbonaattia ja 40 ml:sta vettä. Vesipitoisia pesuliuoksia uutetaan vielä etyylietterillä, ja
 20 yhdistetyt eetteriuutteet kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja suodatetaan. Poistettaessa eetteri alipaineessa saadaan 29,45 g 1-(3-fenoksifenyyli)propan-1-olia.

Esimerkki 24

Liuosta, jossa on 35 g 1-(3-fenoksifenyyli)propan-1-olia ja 50 ml etyylietteriä, käsitellään 1,1 ekvivalentilla kromihappoa, joka lisätään pisaroittain 30 minuutin aikana. Reaktioseoksen annetaan lämmitä 20 - 25°C:een, ja sitä sekoitetaan noin 2 tuntia. Reaktioseos lisätään sitten seokseen, jossa on 25 ml etyylietteriä ja 50 ml
 30 vettä, ja lisätään hitaasti natriumkarbonaattia hapon neutraloimiseksi. Kerrokset erotetaan toisistaan, ja vesikerrosta uutetaan uudelleen kahdesti etyylietterillä. Eetteriuutteet yhdistetään ja haihdutetaan alipaineessa, jolloin saadaan 1-(3-fenoksifenyyli)propan-1-onia öljynä.

Esimerkki 25

Seos, joka sisältää 26,36 g 1-(3-fenoksifenyyli)propan-1-onia, 54,66 g kupari(II)bromidia ja 145 ml etyyliasettaattia, kuumennetaan tyypeä suojakaasuna käyttäen, samalla sekoittaen, 50°C:een ja pidetään tässä lämpötilassa noin 1 1/2 tuntia. Sitten seos kuumennetaan refluksoitumislämpötilaansa, ja refluksointia jatketaan noin 3 tuntia. Kuumentaminen lopetetaan, ja reaktioseoksen annetaan sekoittua yön yli huoneen lämpötilassa. Reaktioseos suodatetaan sitten muodostuneen kupari(I)bromidin poistamiseksi, ja suodos pestään kahdesti 3-%:isella ammoniumhydroksidiliuoksella ja kerran kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Vesipitoisia pesuliuoksia uutetaan uudelleen 50 ml:lla etyyliasettaattia. Etyyliasettaattikerrokset yhdistetään ja kuivataan magnesiumsulfaattilla. Sen jälkeen kun magnesiumsulfaatti on poistettu suodattamalla, liuotin poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan 37,6 g 2-bromi-1-(3-fenoksifenyyli)propan-1-onia öljynä.

Esimerkki 26

Valmistetaan natriummetoksidiliuos, jossa on 5,09 g natriummetallia liuotettuna 70 ml:aan metanolia. Tämä liuos lisätään 20,4 g:aan 2-bromi-1-(3-fenoksifenyyli)propan-1-onia 80 ml:ssa metanolia, jota pidetään 20 - 25°C:ssa, 30 minuutin aikana. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitetaan 25°C:ssa 50 minuuttia ja kaadetaan 250 ml:aan jäävettä. Saatua suspensiota uutetaan 30 ml:lla etyylietteeriä, ja orgaaninen kerros kuivataan magnesiumsulfaattilla. Liuotin haihdutetaan alipaineessa, jolloin saadaan 19,8 g 1,1-dimetoksi-1-(3-fenoksifenyyli)propan-2-olia öljynä.

Esimerkki 27

Esimerkissä 26 saatu öljy, 1,1-dimetoksi-1-(3-fenoksifenyyli)propan-1-oli, ja 11,3 g trietyyliamiinia liuotetaan 65 ml:aan tolueenia. Liuos jäädytetään sitten 10-12°C:een, ja lisätään 9,7 g metaanisulfonyylikloridia 35 ml:ssa tolueenia 30 minuutin aikana. Lisäyksen päätyttyä seos

kaadetaan 100 ml:aan kyllästettyä natriumbikarbonaatti-
liuosta, ja lisätään 100 ml tolueenia. Orgaaninen kerros
erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan,
jolloin saadaan 23,25 g 1,1-dimetoksi-1-(3-fenoksifenyyli)-
prop-2-yylimetaanisulfonaattia öljynä.

Esimerkki 28

Esimerkissä 27 valmistettu öljy, 1,1-dimetoksi-1-
(3-fenoksifenyyli)prop-2-yylimetaanisulfonaatti, ja 14,9 g
natriumasettaattia liuotetaan 200 ml:aan etikkahappoa, ja
saatu seos kuumennetaan refluksoitumislämpötilaansa.
Neljän tunnin refluksoinnin jälkeen seos jäädytetään 25°
C:een, ja suurin osa etikkahaposta poistetaan tislaamalla.
Jäännös liuotetaan 150 ml:aan etyylietteiriä, ja uutetaan
useita kertoja vedellä. Eetteri haihdutetaan ja korvataan
10 ml:lla metanolia, 50 ml:lla vettä ja 7,5 g:lla natrium-
hydroksidia. Saatu seos kuumennetaan refluksoitumis-
pisteeseensä, ja refluksointia jatketaan tunnin ajan. Meta-
noli poistetaan tislaamalla, ja saatua vesiliuosta uutetaan
200 ml:lla metyleenikloridia, ja se tehdään happamaksi
suolahapolla. Muodostunutta suspensiota uutetaan 150
ml:lla metyleenikloridia, ja orgaaninen kerros kuivataan
magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistetaan, jolloin saadaan
4,04 g 2-(3-fenoksifenyyli)propionihappoa [joka karakteri-
soidaan deuterokloroformissa ajatun NMR-spektrin perusteel-
la: $\tau = 8,54$ (dupletti, $J = 2,5$), $5,23$ (kvartetti, $J = 2,5$),
 $2,45 - 3,15$ (multiplletti), $1,57$].

Esimerkki 29

Valmistetaan liuos 2,1 g:sta natriummetallia ja
15 ml:sta metanolia. Tämä liuos lisätään sitten pisaroit-
tain noin 30 minuutin ajanjakson aikana lietteeseen, jossa
on 10,4 g 2-bromi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-1-onia
80 ml:ssa metanolia, ja joka pidetään noin 20°C:ssa.
Reaktioseos kaadetaan viisinkertaiseen tilavuuteen vettä,
ja uutetaan kahdesti 100 ml:lla etyylietteriä. Eetteri-
kerrokset yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja

haihdutetaan, jolloin saadaan 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-olia öljynä.

Esimerkki 30

Esimerkissä 29 valmistettu öljy, 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)propan-2-oli, liuotetaan 60 ml:aan pyridiiniä ja jäädytetään 10°C:een. Sen jälkeen lisätään 13 g p-tolueenisulfonyylikloridia, ja reaktioseosta sekoitetaan p-tolueenisulfonyylikloridin liuottamiseksi. Reaktioseoksen annetaan seisoa yön yli, ja pyridiinihydrokloridin havaitaan saostuvan. Reaktioseos kaadetaan seitsenkertaiseen tilavuuteen vettä, ja sitä uutetaan etyylietterillä. Eetterikerros pestään laimealla suolahapolla ja sen jälkeen laimealla natriumhydroksidilla. Eetteriuute kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli-p-tolueenisulfo-naattia öljynä [joka karakterisoidaan deuterokloroformissa ajetun NMR-spektrin perusteella: $\tau = 8,86$ (dupletti, $J = 2,5$), 7,57, 6,82, 6,74, 6,09, 4,87 (kvartetti, $J = 2,5$), 2,2 - 3,0 (multipletti)].

Esimerkki 31

Seosta, jossa on esimerkissä 30 valmistettu öljy, 1,1-dimetoksi-1-(6-metoksi-2-naftyyli)prop-2-yyli-p-tolueenisulfonaatti, 50 ml vettä, 100 ml metanolia ja 19,5 g natriumbikarbonaattia, refluksoidaan (70°C) 14 tuntia. Tämän jälkeen seos jäädytetään, kaadetaan kuusinkertaiseen tilavuuteen vettä, ja sitä uutetaan kahdesti 100 ml:lla tolueenia. Vesikerros tehdään happamaksi (noin pH 3:een) väkevällä suolahapolla, jolloin saadaan 4,8 g 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa (sulamispiste 151,5 - 153°C).

Esimerkki 32

Vaihtamalla esimerkin 30 mukaisessa menetelmässä p-tolueenisulfonyylikloridin tilalle ekvivalenttinen määrä bentseenisulfonyylikloridia ja noudattamalla muuten esimerkkien 30 ja 31 mukaisia menetelmiä saadaan 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa.

Esimerkki 33

Vaihtamalla esimerkeissä 21 ja 27 metaanisulfonyyli-
kloridin tilalle ekvivalenttinen määrä p-tolueenisulfonyy-
likloridia tai bentseenisulfonyylikloridia ja noudattamalla
5 muuten esimerkkien 21 ja 22 sekä esimerkkien 27 ja 28
mukaisia menetelmiä saadaan vastaavasti 2-(4-isobutyyli-
fenyyli)propionihappoa ja 2-(3-fenoksifenyyli)propioni-
happoa.

Esimerkki 34

10 Seosta, joka on valmistettu lisäämällä 23 g 2-(6-
metoksi-2-naftyyli)propionihappoa 4 g:aan natriumhydroksi-
dia 500 ml:ssa metanolin vesiliuosta, sekoitetaan kolme
tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen seos haihdute-
taan, jolloin saadaan natrium[2-(6-metoksi-2-naftyyli)pro-
15 pionaattia]7.

20

25

30

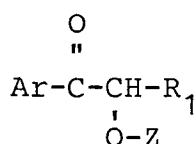
35

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä α -aryylialkaanihapon valmistamiseksi, jolla on kaava



jossa Ar on aryyliiryhmä ja R_1 on C_{1-8} -alkyyli tai C_{3-8} -sykloalkyyli, tai sen esterin, ortoesterin tai amidin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se käsittää kaavan



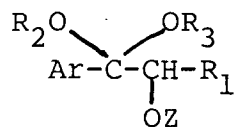
15 jossa Ar ja R_1 merkitsevät samaa kuin edellä ja -O-Z- on kyllin labiili orgaanisen hapon anioniosa irrotakseen esterisubstraattista proottisen tai dipolaarisen, aproottisen liuottimen vaikutuksesta, mukaisesta yhdisteestä muodostetun ketaalin tai tioketaalin ^{hyödyntämisen} toisiintumisen proottisen tai dipolaarisen, aproottisen liuottimen läsnäollessa, oleellisesti
20 vedettömässä ja mahdollisesti happamissa olosuhteissa jolloin muodostuu α -aryylialkaanihappo tai sen esterin, ortoesterin tai amidi ja mahdollisesti samanaikaisesti tai peräkkäin tapahtuvan muodostuneen esterin, ortoesterin tai amidin hydrolysoimisen vastaavaksi α -aryylialkaanihapoksi, ja mahdollisesti
25 α -aryylialkaanihapon muuttamisen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että proottinen tai dipolaarinen, aproottinen
30 liuotin sisältää ei-häiritsevää karbonaatti-, bikarbonaatti- tai fosfaattisuolaa tai toisen orgaanisen hapon suolaa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että orgaanisena happona on alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, aryyli- tai aralkyyylisulfoni-
35 alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, aryyli- tai aralkyyli-ryhmän ollessa mahdollisesti substituoitu ei-häiritsevillä substituentteilla.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että mainittuna ketaalina on
kaavan

5



10

jossa Ar, R₁ ja Z ovat edellä määriteltyjä ja R₂ ja R₃
ovat erillisinä pienimolekyyllisiä C₁₋₈-alkyyli-ryhmiä tai
yhteen liitettyinä C₂₋₈-alkyleeni, mukainen yhdiste.

15

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että mainittuina proottisina ja dipolaa-
risina, aproottisina liuottimina ovat vesi, alkoholit, ami-
dit, N-alkyyliamidit, karboksyylihapot, dialkyyliamiinit,
dimetyylisulfidi, dioksaani, rikkihiili, asetonit tai
niiden seokset.

20

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R₂ ja R₃ ovat metyyli- ja
orgaanisena hapon metaanisulfonihappo.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että Ar on 6-metoksi-2-naftyyli
ja R₁ on metyyli.

25

8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että Ar on 4-isobutyylifenyyli
ja R₁ on metyyli.

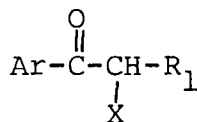
9. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että Ar on 3-fenoksifenyyli ja R₁
on metyyli.

30

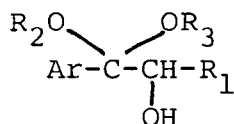
10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että Ar on fenyyli-, fenoksifenyyli,
naftyyli- tai bifenyyliryhmä kunkin mainituista ryhmistä
ollessa mahdollisesti substituoitu pienimolekyyllisillä
alkyyli-, pienimolekyyllisillä alkoksi- tai halogeeniryh-
millä.

35

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että se käsittää seuraavat vaiheet:
ketaalin muodostamisen kaavan



jossa Ar ja R₁ ovat edellä määriteltäviä ja X on halogeeni,
mukaisesta α-halogeenialkyyliaryyliketonista alkalimetalli-
aryloksidin tai -alkoksidin avulla, jolloin muodostuu kaa-
van



jossa R₂ ja R₃ ovat aryloksidi- tai alkoksidiryhmästä peräi-
sin olevia aryyli- tai alkyyli-ryhmiä, mukainen α-hydroksi-
ketaali; ja α-hydroksiketaalin esteröimisen jotakin sulfo-
nyyli-ionilähdettä käyttäen vastaavaksi sulfonaatti-
esteriksi.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että sulfonyyli-ionilähteenä on
alkyyli-sulfonyyli- tai aryyli-sulfonyylihalogenidi.

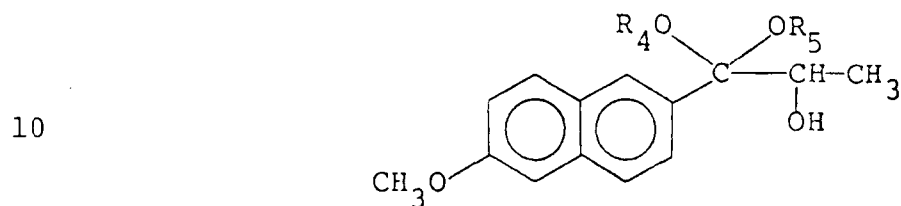
13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R₂ ja R₃ ovat metyyli- ja
sulfonyyli-ionilähteenä on metaanisulfonyyli-, p-toluee-
nisulfonyyli- tai bentseenisulfonyyli kloridi.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että Ar on 6-metoksi-2-naftyyli
ja R₁ on metyyli.

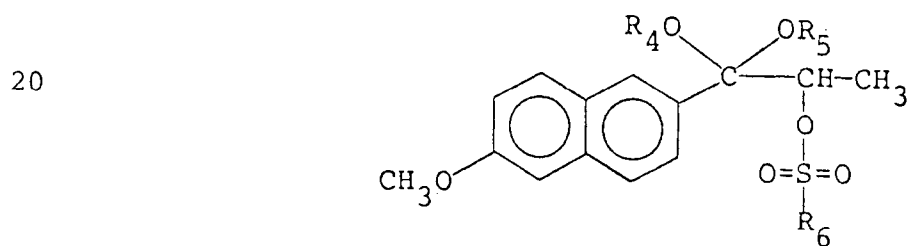
15. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että Ar on 4-isobutyylifenyyli
ja R₁ on metyyli.

16. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että Ar on 3-fenoksifenyyli ja
R₁ on metyyli.

5 17. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että se sisältää kaavan



15 jossa R₄ ja R₅ ovat pienimolekyyllisiä C₁₋₄-alkyylejä,
α-hydroksiketaalin esteröimisvaiheen alkyyli- tai aryyli-
sulfonyylihalogenidia käyttäen vastaavaksi kaavan



25 jossa R₆ on pienimolekyylinen C₁₋₄-alkyyli, mukaiseksi
sulfonaattiesteriksi.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että alkyyylisulfonyylihalogenidina
on metaanisulfonyylikloridi.

30 19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R₄ ja R₅ ovat metyylejä.

20. Patenttivaatimuksen 1, 11 tai 17 mukainen
menetelmä, t u n n e t t u siitä, että -aryylialkaani-
happo muutetaan natriumsuolakseen.

35

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI -4-812820

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

30/10-86

Sirkka Helman

Allekirjoitus