

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 842972 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **842972**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D311/22

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **26.07.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.07.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.02.1985**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

15.08.1983 GB 8321943

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Farmitalia Carlo Erba S.p.A, via Carlo Imbonati 24 20159 Milano, Italia, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Merlini, Lucio, TOWN UNKNOWN, ITALIA, (IT)

2 •Arnoldi, Anna, TOWN UNKNOWN, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Heinänen Oy Patenttitoimisto, Airport Plaza, Äyritie 8 D, 01510 Vantaa

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä 2,3-dihydrobentsopyranonijohdannaisten valmistamiseksi.

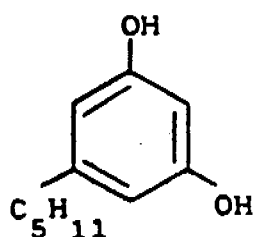
Förfarande för framställning av derivat av 2,3-dihydrobenzopyranon.

MENETELMÄ 2,3-DIHYDROBENTSOPYRANONIJOHDANNAISTEN VAL-
MISTAMISEKSI - FÖRFARANDE FÖR FRAMSTÄLLNING AV 2,3-
DIHYDROBENZOPYRANONDERIVAT

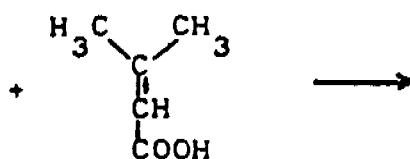
2,3-dihydrobentsopyraanijohdannaiset ja erityisesti 5-hydroksi-2,3-dihydro/4H/-1-bentsopyran-4-onit tiedetään hyödyllisiksi sellaisinaan tai välituotteina sekä muiden hyödyllisten yhdisteiden (US patenttijulkaisu no. 3 467 676, Yhdistyneen kuningaskunnan julkaistu patenttihakemus no. GB 2120247A, US patenttijulkaisu no. 3 636 058 ja belgialainen patenttijulkaisu no. 844943) että luonnon- tuotteiden (J. Am. Chem. Soc., 89 (23), 5934 (1967)) valmistuksessa.

Yleensä ne valmistetaan saattamalla sopivat resorsinolit reagoimaan α, β -tyydyttämättömien karboksyylihapojen kanssa hapon tai Lewis-happokatalyytin, kuten booritrifluoridieetteraatin tai AlCl_3 :n, läsnäollessa ilman liuotinta tai liuottimessa, kuten dietyylieetterissä, hiilidisulfidissa tai nitrobentseenissä, lämpötila-alueella noin 20 - noin 180°C.

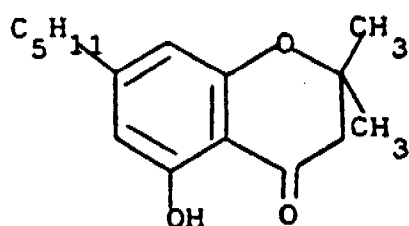
Vaikka Friedel Crafts-asylointi on käytetyin reaktio näiden yhdisteiden synteeseissä, ovat saannot epätyydyttäviä; itse asiassa esim. olivetolin (A) reaktio 3-metyylikrotonihapon (B) kanssa booritrifluoridieetteraatin läsnäollessa 125°C:ssa johtaa useiden tuotteiden syntetisoitumiseen, joista voidaan eristää erityisesti kaksi tuotetta, so. yhdiste (C) 50 % saannolla ja yhdiste (D) 22 % saannolla, ja loput 20-25% ovat ei-toivottuja sivutuotteita.



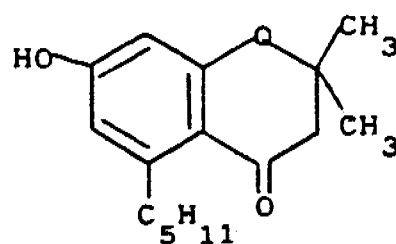
(A)



(B)



(C)



(D)

Näiden tuotteiden saanto riippuu selvästi reaktio-
lämpötilasta ja itse asiassa se voidaan kääntää käyttämäl-
lä booritrifluoridieetteraattia 25°C:ssa, jolloin saadaan
yhdiste (C) 23% saannolla ja yhdiste (D) 63% saannolla.
Lisäksi yhdisteen (C) erottaminen isomeerisestä yhdistees-
tä (D) ja erityisesti ei-toivotuista sivutuotteista on vai-
keata ja saannot ovat pieniä.

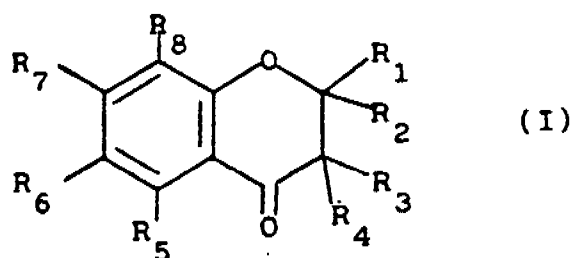
Nyt esillä oleva keksintö koskee uutta menetelmää
2,3-dihydrobentsopyraanijohdannaisten valmistamiseksi ja
myös eräitä uusia 2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-
4,5-/6H/-dioneja, jotka ovat hyödyllisiä ensinmainittujen
synteessissä.

Keksinnönmukaisella uudella menetelmällä on se etu
ennestään tunnettuihin verrattuna, että halutut tuotteet
saadaan hyvin suurilla saannoilla (noin 53 - noin 80%)
tsrvitsematta erottaa isomeeriyhdisteitä ja erityisesti
tarvitsematta erottaa tuotteita huomattavasta määrästä
sivutuotteita.

Lisäksi uusi menetelmä on hyvin halpa, koska kaikki

lähtöaineet ovat joko kaupallisesti saatavissa tai helposti valmistettavissa yksinkertaisia, orgaanisesta kemian- ta tunnettuja menetelmiä käyttämällä.

Uudella menetelmällä valmistettavissa olevat 2,3-dihydrobentsopyraanijohdannaiset ovat erityisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä



jossa

kukin ryhmistä R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, voi olla vety tai C_1 - C_{10} -alkyyli, tai R_1 ja R_2 voivat yhdessä muodostaa C_5 - C_7 -sykloalkyylirenkaan;

R_3 on vety, C_1 - C_{10} -alkyyli tai fenyyli;

R_4 on vety tai C_1 - C_6 -alkyyli;

R_5 on $-OR_9$ tai $-SR_9$, joissa R_9 on vety tai C_1 - C_6 -alkyyli; ja

kukin ryhmistä R_6 , R_7 ja R_8 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, voi olla vety, C_1 - C_{12} -alkyyli tai fenyyli; sekä näiden yhdisteiden emästen kanssa muodostamia suoloja; ja nämä yhdisteet ovat, kuten edellä mainittiin, sekä lääkkeitä, joilla on keskushermostoon kohdistuva vaikutus, että hyödyllisiä välituotteita lääkkeiden ja luonnontuotteiden valmistuksessa.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolat voivat olla sekä epäorgaanisten emästen, kuten alkalimetalli-, erityisesti litium-, natrium- tai kaliumemästen tai maa-alkalimetalli-, erityisesti kalsium- tai magnesiumemästen kanssa muodostuneita tai orgaanisten emästen, kuten alkyyliamiinien, mielellään trietyyliamiinin kanssa muodostuneita.

Tässä keksinnössä kuvatuissa yhdisteissä voivat alkyyli-, alkoksi- ja alkyylitioryhmät olla haara- tai suoraketjuisia.

Kun yksi tai useampi ryhmistä R_1 , R_2 ja R_3 on C_1 - C_{10} -alkyyli, se on mielellään C_1 - C_7 -alkyyli, erityisesti metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, pentyyli tai heksyyli.

Kun R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä C_5 - C_7 -sykloalkyyli-reenkaan, se on mielellään syklopentyyli tai sykloheksyyli.

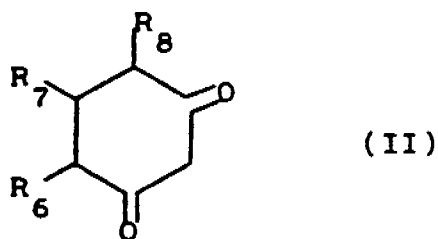
Kun ryhmä $-OR_9$ on C_1 - C_6 -alkoksi, se on mielellään C_1 - C_4 -alkoksiryhmä, erityisesti metoksi, etoksi, propoksi tai isopropoksi.

Kun ryhmä $-SR_9$ on C_1 - C_6 -alkyyli-itiö, se on mielellään C_1 - C_4 -alkyyli-itiöryhmä, erityisesti metyyli-itiö, etyyli-itiö, propyyli-itiö tai isopropyyli-itiö.

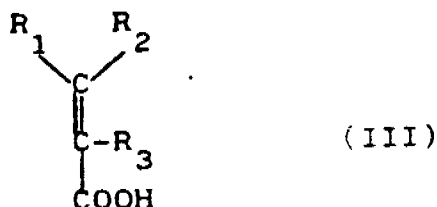
Kun yksi tai useampi ryhmistä R_6 , R_7 ja R_8 on C_1 - C_{12} -alkyyli, se on mielellään C_2 - C_{10} -alkyyli erityisesti etyyli, propyyli, butyyli, tert.-butyyli, pentyyli, heksyyli, 1,1-dimetyyliheptyyli tai 1,2-dimetyyliheptyyli.

Uuden menetelmän mukaisesti, joka on tämän keksinnön ensimmäinen kohde, voidaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistaa siten, että

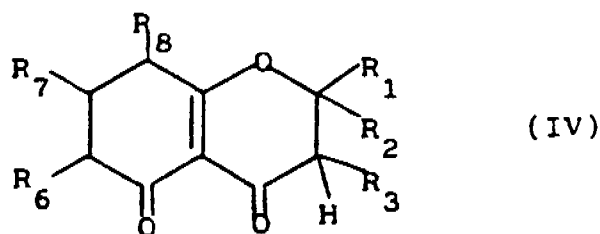
a) kaavan (II) mukainen yhdiste



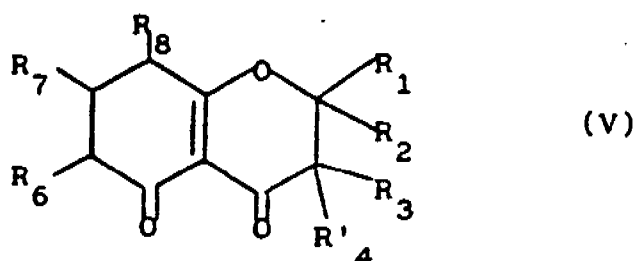
jossa R_6 , R_7 ja R_8 ovat edellämääritellyjä, saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R_1 , R_2 ja R_3 ovat edellämääriteltäviä, tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa, jolloin saadaan kaavan (IV) mukainen yhdiste



jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 ja R_8 ovat edellämääriteltäviä, ja haluttaessa alkyloidaan kaavan (IV) mukainen yhdiste, jolloin saadaan kaavan (V) mukainen yhdiste



jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 ja R_8 ovat edellämääriteltäviä ja R'_4 on C_1 - C_6 -alkyyli, ja sitten
b) aromatisoidaan kaavan (IV) tai (V) mukainen yhdiste, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 ja R_8 ovat edellämääriteltäviä ja R_5 on hydroksi ja R_4 on kaavan (IV) tai (V) mukaisen lähtöaineen mukaan vety tai C_1 - C_6 -alkyyli, ja haluttaessa muunnetaan näin saatu kaavan (I) mukainen yhdiste toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste suolakseen emäksen kanssa ja/tai haluttaessa muunnetaan suola vapaaksi yhdisteeksi.

Kaavan (III) mukaisen yhdisteen reaktiivinen johdannainen on esimerkiksi asyylihalogenidi, anhydridi, sekaanhydridi, atsidi tai reaktiivinen esteri. Reaktiivinen esteri voi olla esim. p-nitrofenyyliesteri, 2,4-dinitrofenyyliesteri, pentakloorifenyyliesteri, N-hydroksimeri-

pihkahappoimidin esteri tai N-hydroksiftaalihappoimidin esteri. Kaavan (III) mukaisen yhdisteen reaktiivinen esteri on mielellään asyylihalogenidi, erityisesti kloridi.

Kaavan (II) mukaisen yhdisteen ja kaavan (III) mukaisen yhdisteen tai sen reaktiivisen johdannaisen välinen reaktio suoritetaan joko sopivassa orgaanisessa liuottimessa tai ilman mitään liuotinta Lewis-hapon, kuten AlCl_3 , TiCl_4 , BF_3 , FeCl_3 , SnCl_4 , ZrCl_4 tai ZnCl_2 , mielellään TiCl_4 tai SnCl_4 , läsnäollessa lämpötila-alueella noin 0 - noin 120°C ja tarpeen vaatiessa jäähdytyksen alaisena, jotta reaktiolämpötila pysyy alueella noin 15 - noin 35°C. Reaktioseos hydrolysoidaan vedellä ja/tai laimennetulla epäorgaanisella hapolla, kuten suolahapolla, ja sitten suoritetaan jatkokäsittely, esim. kiteytys, tislauk ja kromatografia, tavanomaisilla menetelmillä. Edullisia liuottimia, joissa Friedel Crafts-reaktio voidaan suorittaa, ovat esim. alkaanit, alkyylihalogenidit, aromaattiset hiilivedyt, alkyylibentseenit ja nitrobentseeni, erityisesti aromaattiset hiilivedyt ja varsinkin bentseeni, tolueeni ja ksyleeni ja alkyylihalogenidit, erityisesti kloridit, esim. dikloorimetaani, 1,2-dikloorietaani ja 1,1,2,2-tetrakloorietaani.

Kaavan (IV) tai (V) mukaisen yhdisteen aromatisointi voidaan suorittaa bromaus-dehydrobromausmenetelmällä. Kaavan (IV) tai (V) mukaisen yhdisteen bromaus voidaan suorittaa sopivalla bromausreagenssilla, kuten N-bromimeripihkahappoimidillä, solivassa orgaanisessa liuottimessa, esim. kloroformissa tai hiilitetrakloridissa, radikaali-initiaattorin, kuten dibentsoyyliperoksidin tai bisatsodi-isobutyronitriilin, läsnäollessa tai ilman sitä. Muita sopivia bromausreagensseja ovat esim. bromi etikahapossa, bromi dimetyyliformamidissa tai pyridiniumperbromidi. Bromausreaktiota seuraa välittömästi samassa reaktioväliaineessa dehydrobromausvaihe, jossa reaktioseosta kuumennetaan sopivan emäksen, esim. dietyylianiiliini, dimetyylianiiliini, kollidiini tai trietyyliamii-

ni, läsnäollessa lämpötila-alueella, joka on noin 60°C ja palautuslämpötilan välillä.

Kaavan (IV) tai (V) mukaisen yhdisteen aromatisointi voidaan vaihtoehtoisesti suorittaa kuumentamalla lämpötila-alueella noin $150 - \text{noin } 250^{\circ}\text{C}$ korkealla kiehuvaassa liuottimessa, joka voi olla esim. dietyleeniglykolin dimetyylieetteri, difenyylieetteri tai dekaliini; tai kuumentamalla palautuslämpötilassa joko samassa korkealla kiehuvaassa liuottimessa, kuin edellä on mainittu, tai vetyä vastaanottavassa liuottimessa, kuten sykloheksenissä, rikin, palladiummustan, palladiumhiilen tai muulla substraatilla olevan palladiumin läsnäollessa, tai muun jalometallin, kuten rodiumin tai ruteniumin läsnäollessa.

Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan (IV) tai (V) mukaisen yhdisteen aromatisointi suorittaa kuumentamalla kloranyyli- tai diklooridisyanobentsokinonin (DDQ) tai muun aktiivisen kinonin läsnäollessa kiehuvaassa bentseenissä tai muussa sopivassa liuottimessa, esim. dioksaanissa, etikkahapossa tai tolueenissa.

Kaavan (IV) tai (V) mukaisen yhdisteen aromatisoinnin jälkeen suoritetaan käsittely, esim. suodatus ja liuotimen haihdutus, tavanomaisilla menetelmillä.

Kaavojen (II) ja (III) mukaiset yhdisteen ovat ennestään tunnettuja ja niitä on saatavissa kaupallisesti tai ne voidaan valmistaa yksinkertaisilla orgaanisen kemian menetelmillä. Mahdollinen kaavan (IV) mukaisen yhdisteen alkylointi niin, että saadaan kaavan (V) mukainen yhdiste, sekä mahdollinen kaavan (I) mukaisen yhdisteen alkylointi, jossa yhdisteessä R_4 on vety, toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_4 on C_1-C_6 -alkyyli, voidaan suorittaa tavalliseen tapaan esim. reaktiolla NaNH_2 :n tai NaNH_2 :n kanssa kuivassa dioksaanissa tai dimetyyliformamidissa tai tolueenissa ja alkyloimalla saatu anioni alkyylisulfaattilla.

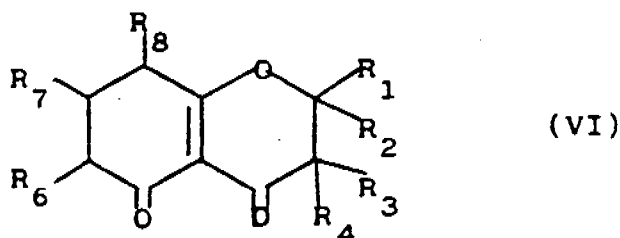
Esimerkkinä kaavan (I) mukaisen yhdisteen mahdollisesta muuntamisesta toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi voidaan mainita se, että kaavan (I) mukainen yh-

diste, jossa R_5 on hydroksi, voidaan muuntaa toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_5 on -SH-ryhmä, noudattamalla tunnettuja menetelmiä, kuten menetelmää H. Wolfers, U. Kraatz, F. Korte, *Synthesis*, 1971, s. 43.

Edelleen voidaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_5 on -OH- tai -SH-ryhmä, muuntaa toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_5 on C_1 - C_6 -alkoksi tai C_1 - C_6 -alkyyliitio vastaavasti. Tällainen eetteröinti voidaan suorittaa reaktiolla sopivan alkyylihaloginidin kanssa emäksen, kuten NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaH, $NaNH_2$, natriummetoksidi tai natriumetoksidi, läsnäollessa liuotimessa, joka voi olla esimerkiksi metanoli, etanoli, dioksaani, asetoni, dimetyyliformamidi, heksametyylifosfortriamidi, tetrahydrofuraani, vesi tai joku näiden seos, lämpötilassa, joka on mielellään alueella noin 0 - noin 150°C. Lisäksi, kun R_5 on eetteröity hydroksiryhmä, se voidaan muuntaa vapaaksi hydroksiryhmäksi esimerkiksi käsittelemällä pyridiinihydrokloridilla tai vahvalla hapolla, kuten HBr tai HI, tai Lewis-hapolla, kuten $AlCl_3$ tai BBr, tai tiolin alkalisuolalla.

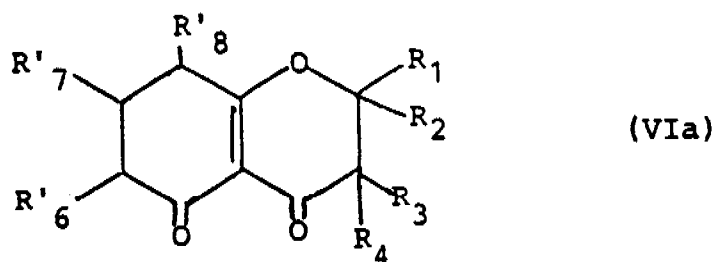
Myös kaavan (I) mukaisten yhdisteiden mahdollinen suolanmuodostus sekä muuntaminen vapaiksi yhdisteiksi voidaan suorittaa tavanomaisilla menetelmillä.

Yleisten kaavojen (IV) ja (V) kattamat yhdisteet voidaan esittää yhteisesti kaavalla (VI)



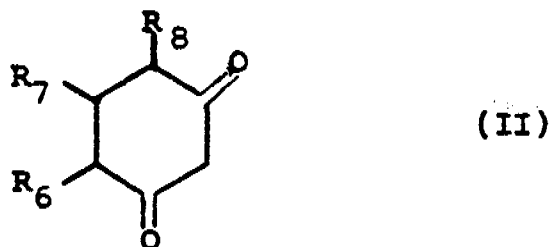
jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 ja R_8 ovat edellämääritellyjä.

Kuten edellä on mainittu, keksintö koskee myös eräitä uusia 2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-4,5-/6H/-dioneja, joiden yleinen kaava on (VIa)

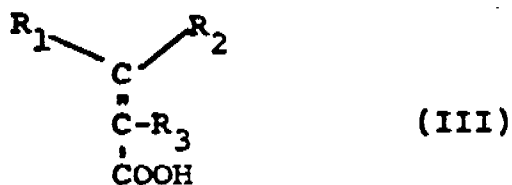


jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat edellämääriteltäjiä ja yksi ryhmistä R'_6 , R'_7 ja R'_8 on C_2 - C_{12} -alkyyli tai fenyyli ja muut, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, voivat olla vetyjä tai C_1 - C_6 -alkyyylejä tai fenyyylejä.

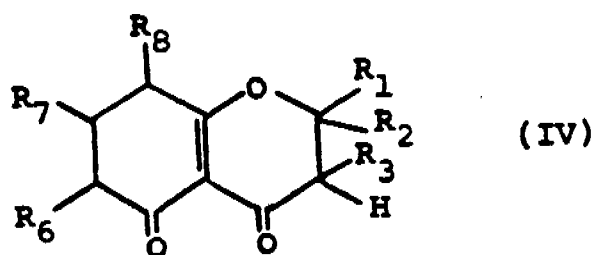
Keksintö tarjoaa myös menetelmän kaavan (VI) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi siten, että kaavan (II) mukainen yhdiste



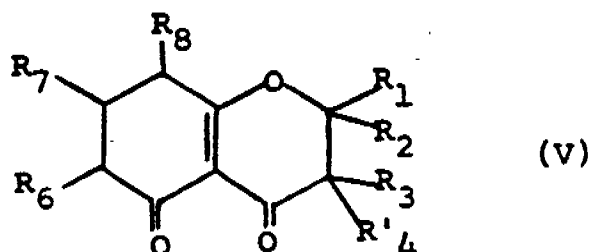
jossa R_6 , R_7 ja R_8 ovat edellämääriteltäjiä, saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R_1 , R_2 ja R_3 ovat edellämääriteltäjiä, tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa niin, että saadaan kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa R_4 on vety, ja jota edustaa kaava (IV)



jossa R₁, R₂, R₃, R₆, R₇ ja R₈ ovat edellämääritelttyjä ja haluttaessa alkyloidaan kaavan (IV) mukainen yhdiste niin, että saadaan kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa R₄ on C₁-C₆-alkyyli, ja jota edustaa kaava (V)



jossa R₁, R₂, R₃, R₆, R₇ ja R₈ ovat edellämääritelttyjä ja R'₄ on C₁-C₆-alkyyli.

Keksintöä valaistaan, mutta ei rajoiteta seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

5-pentyyli-1,3-sykloheksaani-1,3-dioni (2,18 g) lisättiin pienissä erissä typen alla 0°C:ssa liuokseen, jossa oli titaanitetrakloridia (1,6 ml) dikloorimetaanissa (40 ml). Liuoksesta saostui punainen öljy. Puolen tunnin kuluttua lisättiin tipoitain 3,3-dimetakryylihappokloridia (1,72 g) ja liuosta sekoitettiin vielä 20 tuntia, kunnes saatiin keltainen sakka. Seos kaadettiin jäähdytettyyn 2M HCl-liuokseen (50 ml). Faasit erotettiin, vesifaasi uutettiin kahdesti kloroformilla, orgaaniset uutteen pestiin vedellä, kuivatettiin ja väkevöitiin. Epäpuhtas tuote kiteytettiin etyylietteristä. 2,2-dimetyyli-7-pentyyli-2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-4,5-/6H/-dioni saatiin vaaleankeltai-

neulasina, sp. 88-89°C, 2,06 g, saanto 83 %.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin vastaavalla tavalla:

2,2-dimetyyli-2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-4,5-/6H/-dioni, sp. 97-98°C (tolueenista);

2,2,7-trimetyyli-2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-4,5-/6H/-dioni, sp. 134-135°C;

2-metyyli-2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-4,5-/6H/-dioni, sp. 89°C;

2-metyyli-7-pentyyli-2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-4,5-/6H/-dioni, keltainen öljy; M^+ 250; 1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 0,9 (3H, t, $\underline{CH_3}CH_2$), 1,1 - 1,35 (8H), 1,4 (3H, d, CH_3 -2), 1,9-2,9 (7H), 4,25-4,9 (1H, m, CH-2); 2-pentyyli-2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-4,5-/6H/-dioni, öljy;

2,2-dimetyyli-7-fenyli-2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-4,5-/6H/-dioni, sp. 96-97°C (tolueenista);

2-metyyli-7-fenyli-2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-4,5-/6H/-dioni; ja

2-pentyyli-7-metyyli-2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-4,5-/6H/-dioni.

Esimerkki 2

2,2-dimetyyli-7-fenyli-2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-4,5-/6H/-dionia (1 g) palautusjäähdytettiin 7 tuntia 20 ml:ssa dietyleeniglykolidimetyylieetteriä Pd/C:n läsnäollessa (50 mg, 10%). Kylmä seos suodatettiin, laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin neutraaliksi useaan kertaan vedellä. Pylväskromatografian jälkeen saatiin 2,2-dimetyyli-5-hydroksi-7-fenyli-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni keltaisena kiinteätä aineena, sp. 126 - 128°C, 0,52 g.

Seuraavat yhdisteet saatiin vastaavalla tavalla:

2,2-dimetyyli-5-hydroksi-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni, sp. 75 - 77°C;

2,2,7-trimetyyli-5-hydroksi-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni, sp. 23 - 25°C;

2-metyyli-5-hydroksi-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni, sp. 30°C;

2-metyyli-5-hydroksi-7-pentyyli-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni, öljy, M^+ 248; ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm 0,9 (3H, t, CH_3), 1,0 - 1,7 (6H), 1,5 (3H, d, J6, CH_3 -2), 2,4-2,8 (6H), 4,3 - 4,8 (1H, m, H-2), 6,2 - 6,4 (2H, H6 ja H-8), 11,6 (1H, s, OH);

2-pentyyli-5-hydroksi-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni;

2-metyyli-5-hydroksi-7-fenyyli-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni;

2-pentyyli-5-hydroksi-7-metyyli-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni, keltainen öljy; ja

2,2-dimetyyli-5-hydroksi-7-pentyyli-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni, kp. 100 - 105°C (0,01 mmHg).

Esimerkki 3

2,2-dimetyyli-7-pentyyli-2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-4,5-/6H/-dionia (2,4 g), N-bormimeripihkahappoimidiä (2 g) ja dibentsoyyliperoksidia (100 mg) palautusjäähdytettiin hiilitetrakloridissa (25 ml). Liuos suodatettiin ja väkevöitiin. Epäpuhtaaseen jäännökseen lisättiin N,N-dietyylaniliinia (3 ml) ja kuumennettiin 3 tuntia höyryhauteella. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin ensin 5N suolahapolla ja sitten vedellä. Kun kuivattiin ja liuotin haihdutettiin, saatiin tislamalla 2,2-dimetyyli-5-hydroksi-7-pentyyli-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni, kp. 100 - 105°C (0,01 mmHg), 2,35 g, saanto 98 %.

Seuraavat yhdisteet saatiin vastaavalla tavalla:

2,2-dimetyyli-5-hydroksi-7-fenyyli-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni, sp. 126-128°C;

2,2,7-trimetyyli-5-hydroksi-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni, sp. 23-25°C;

2,2-dimetyyli-5-hydroksi-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni, sp. 75-77°C;

2-metyyli-5-hydroksi-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni,
sp. 30°C;

2-metyyli-5-hydroksi-7-pentyyli-2,3-dihydro-/4H/-1-
bentsopyran-4-oni, öljy;

2-pentyyli-5-hydroksi-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-
oni;

2-metyyli-5-hydroksi-7-fenyyli-2,3-dihydro-/4H/-1-bentso-
pyran-4-oni; ja

2-pentyyli-5-hydroksi-7-metyyli-2,3-dihydro-/4H/-1-bentso-
pyran-4-oni, keltainen öljy.

Esimerkki 4

2,2-dimetyyli-5-hydroksi-7-pentyyli-2,3-dihydro-/4H/-
1-bentsopyran-4-oni (1 g) liuotettiin tetrahydrofuraaniin
(12 ml) ja käsiteltiin stökiometrisellä määrällä natrium-
hydridiä. Reaktioseos haihdutettiin, jolloin jäännök-
seksi jäin 2,2-dimetyyli-5-hydroksi-7-pentyyli-2,3-di-
hydro-/4H/-1-bentsopyran-4-onin natriumsuola; sp. >250°C.

Esimerkki 5

2,2-dimetyyli-7-fenyyli-2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-
bentsopyran-4,5-/6H/-onia (1,08 g) palautusjäähdytettiin
1,5 tuntia 10 ml:ssa toluenia 2,3-dikloori-5,6-disyano-
1,4-bentsokinonin (0,9 g) läsnäollessa. Soes suodatet-
tiin ja väkevöitiin. Pylväskromatografian jälkeen saa-
tiin 2,2-dimetyyli-5-hydroksi-7-fenyyli-/4H/-1-bentsopyran-
4-oni keltaisena kiinteänä aineena, sp. 126-128°C, 0,98 g
(90 % saannolla).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin vastaavalla taval-
la:

2,2,7-trimetyyli-5-hydroksi-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopy-
ran-4-oni, sp. 23-25°C;

2,2-dimetyyli-5-hydroksi-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-
4-oni, sp. 75-77°C;

2,2-dimetyyli-5-hydroksi-7-pentyyli-2,3-dihydro-/4H/-1-
bentsopyran-4-oni, kp. 100-105°C (0,01 mmHg);

2-metyyli-5-hydroksi-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni;

2-metyyli-5-hydroksi-7-pentyyli-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni, öljy;

2-pentyyli-5-hydroksi-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni;

2-metyyli-5-hydroksi-7-fenyyli-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni; ja

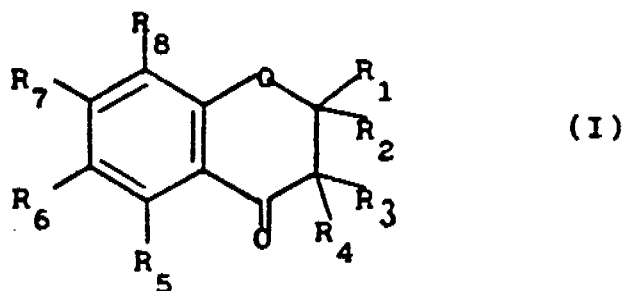
2-pentyyli-5-hydroksi-7-metyyli-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni, keltainen öljy.

Esimerkki 6

2,2-dimetyyli-2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-4,5-dioni (1 g) liuotettiin 10 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania, seos jäähdytettiin -20°C :een, lisättiin 0,5 g natriumhydridiä (80 % paraffiiniöljysuspensio), saatu seos jätettiin kahdeksi tunniksi huoneenlämpötilaan, sitten lisättiin 0,75 g metyylijodidia ja palautusjäähdytettiin kolme tuntia. Kun haihdutettiin, jäännös sekoitettiin veteen, uutettiin etyyliasetaatilla ja liuotin haihdutettiin, saatiin epäpuhdas seos. Kun tämä tuote puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä, saatiin 0,24 g 2,2,3-trimetyyli-2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-4,5-dionia matalalla sulavana kiinteänä aineena.

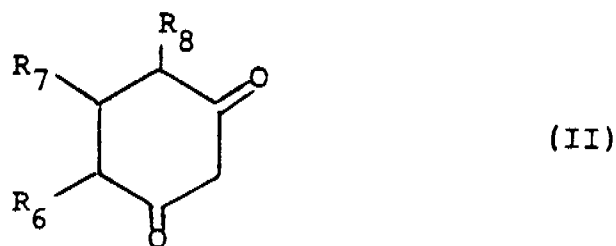
PATENTTIVAATIMUKSET:

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen lisäksi sen emästen kanssa muodostamien suolojen valmistamiseksi

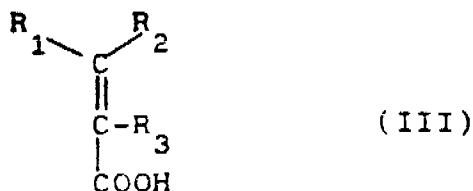


jossa kukin ryhmistä R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, voi olla vety tai C_1 - C_{10} -alkyyli, tai R_1 ja R_2 voivat yhdessä muodostaa C_5 - C_7 -sykloalkyylirenkkaan; R_3 on vety, C_1 - C_{10} -alkyyli tai fenyyl; R_4 on vety tai C_1 - C_6 -alkyyli; R_5 on $-OR_9$ tai $-SR_9$, jossa R_9 on vety tai C_1 - C_6 -alkyyli; kukin ryhmistä R_6 , R_7 ja R_8 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, voi olla vety, C_1 - C_{12} -alkyyli tai fenyyl; t u n n e t t u siittä, että

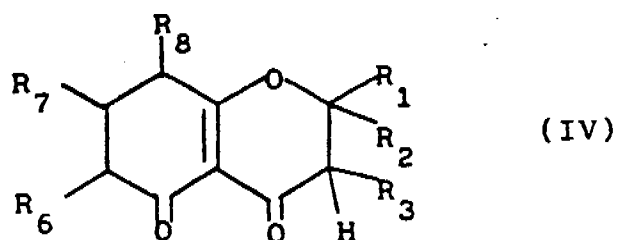
a) kaavan (II) mukainen yhdiste



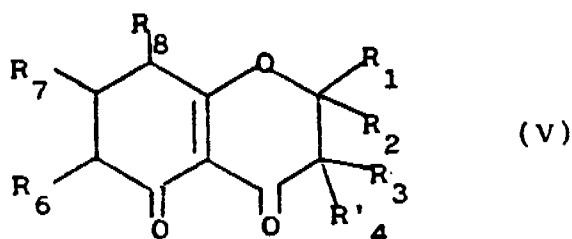
jossa R_6 , R_7 ja R_8 ovat edellämääritellyjä, saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R_1 , R_2 ja R_3 ovat edellämääriteltäviä, tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa, jolloin saadaan kaavan (IV) mukainen yhdiste



jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 ja R_8 ovat edellämääriteltäviä, ja haluttaessa alkyloidaan kaavan (IV) mukainen yhdiste, jolloin saadaan kaavan (V) mukainen yhdiste



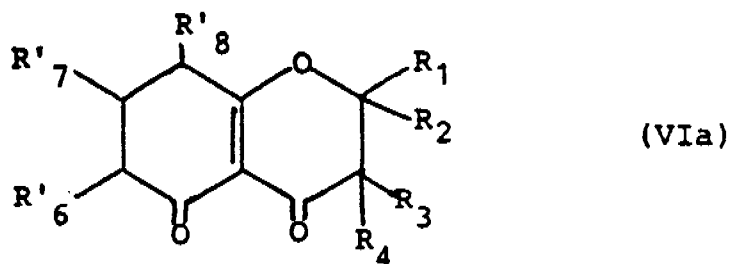
jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 ja R_8 ovat edellämääriteltäviä ja R'_4 on C_1 - C_6 -alkyyli, ja sitten
 b) aromatisoidaan kaavan (IV) tai (V) mukainen yhdiste, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 ja R_8 ovat edellämääriteltäviä, R_5 on hydroksi ja R'_4 on kaavan (IV) tai (V) mukaisesta lähtöaineesta riippuvuuteen tai C_1 - C_6 -alkyyli, ja haluttaessa muunnetaan näin saatu kaavan (I) mukainen yhdiste toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste emäksen kanssa suolaksi ja/tai haluttaessa muunnetaan suola vapaaksi yhdisteeksi.

2. Kaavan (I) mukainen yhdiste, niinkuin patenttivaatimuksessa 1 on määriteltä, t u n n e t t u siitä, että se on valmistettu patenttivaatimuksen 1 mukaisel-

la menetelmällä tai sen ilmeisellä ekvivalentilla.

3. Kaavan (I) mukainen yhdiste, niinkuin patenttivaatimuksessa 2 on määritelty, t u n n e t t u siitä, että mainittu yhdiste on 2,2-dimetyyli-5-hydroksi-7-pentyyli-2,3-dihydro-/4H/-1-bentsopyran-4-oni.

4. Kaavan (VIa) mukainen yhdiste



R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjä ja yksi ryhmistä R'_6 , R'_7 ja R'_8 on C_2 - C_{12} -alkyyli tai fenyyli ja muut, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, voivat olla vetyjä, C_1 - C_6 -alkyyilejä tai fenyylejä.

5. Kaavan (VIa) mukainen yhdiste, niinkuin se on määritelty patenttivaatimuksessa 4, t u n n e t t u siitä, että se on valmistettu patenttivaatimuksen 1 mukaisella menetelmällä tai sen ilmeisellä ekvivalentilla.

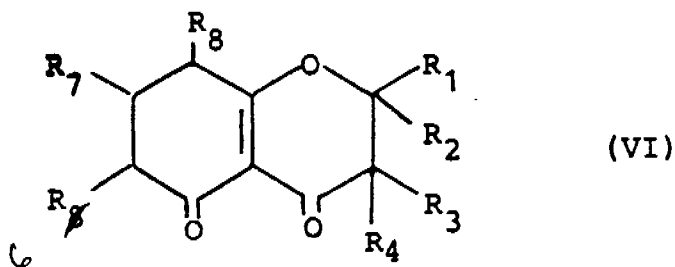
6. Kaavan (VIa) mukainen yhdiste, niinkuin se on patenttivaatimuksessa 5 määritelty, t u n n e t t u siitä, että mainittu yhdiste on 2,2-dimetyyli-7-pentyyli-2,3,7,8-tetrahydro-/4H/-1-bentsopyraani-4,5-/6H/-dioni.

7. Menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, niinkuin patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, t u n n e t t u siitä, että menetelmä on oleellisesti sellainen kuin missä tahansa edelläolevassa esimerkissä 2 - 5 on määritelty.

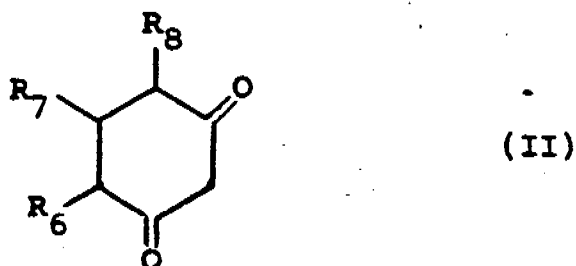
8. Menetelmä kaavan (VIa) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, niinkuin patenttivaatimuksessa 4 on mää-

ritelty, t u n n e t t u siitä, että menetelmä on oleellisesti sellainen kuin edelläolevissa esimerkeissä 1 ja 6 on esitetty.

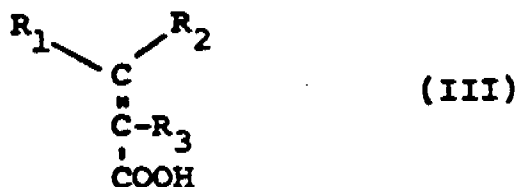
9. Menetelmä kaavan (VI) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi



jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 ja R_8 ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukainen yhdiste

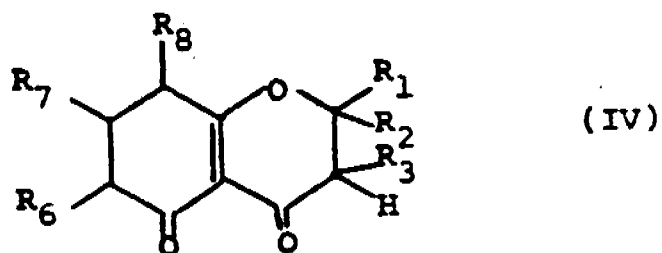


jossa R_6 , R_7 ja R_8 ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjä, saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa

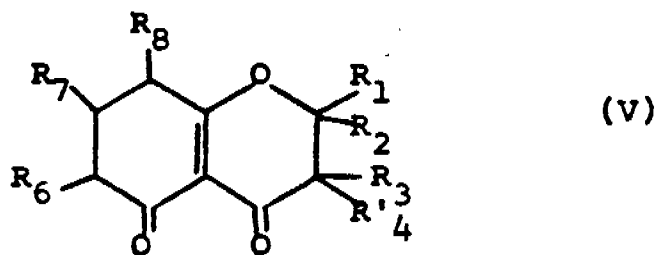


jossa R_1 , R_2 ja R_3 ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjä, tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa, jolloin saadaan kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa R_4 on

vety, ja jota edustaa kaava (IV)



jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 ja R_8 ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyjä, ja haluttaessa alkyloidaan kaavan (IV) mukainen yhdiste, jolloin saadaan kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa R_4 on C_1 - C_6 -alkyyli, ja jota edustaa kaava (V)



jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 ja R_8 ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyjä ja R'_4 on C_1 - C_6 -alkyyli.

L 12

Hak.n:o 842972

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga

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

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

G. P. Ellis, Chromenes, Chromanones, and
Chromones, John Wiley & Sons USA
1977 (The chemistry of heterocyclic
compounds; 31) sivon 252

22/7-90 Pekka J. Ahlman

Allekirjoitus