

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 902111 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 902111

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C 63/70
C07C 65/21

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 26.04.1990

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 26.04.1990

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 30.10.1990

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

29.04.1989 DE 3914227

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Lerch, Ulrich, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Substituoituja bifenyylihiilihapoja, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja uusia välituotteita
Substituerade bifenylkolsyror, förfarande för deras framställning och nya mellanprodukter

Substituoituja bifenyylihiilihiappoja, menetelmä niiden valmistamiseksi ja uusia välituotteita

Keksintö koskee substituoituja bifenyylihiilihiappoja, joilla on kaava I,



jossa R¹ tarkoittaa vetyä tai metoksia, sekä menetelmää niiden valmistamiseksi.

Substituoidut bifenyylihiilihiapot, joilla on kaava I, ovat muutettavissa syklisiksi muuttamalla vastaaviksi 2,7-difluorifluorenoneiksi, joilla on kaava IX.



Näistä ovat valmistettavissa yhden reaktiovaiheen kautta 2,7-difluori-spiro-[9H-fluoreeni-9,4'-imidatsolidiini]-2',5'-dioni (myös AL 1576:na, HOE 843:na ja imirestaattina kuvattu) tai 2,7-difluori-4-metoksi-spiro-[9H-fluoreeni-9,4'-imidatsolidiini]-2,5'-dioni, joita voidaan käyttää lääkeaineina diabeteksen myöhäisvaurioiden hoitoon (vrt. US-patenttijulkaisu 4.438.272).

4,4'-Difluoribifenyyl-2-hiilihaposta helposti valmistettava 2,7-difluorifluorenoni on valmistettavissa tunnettua tekniikkaa vastaavasti 9-vaiheisessa synteessissä fluorenonista, ja jopa käyttäen nitrausta 2-asemaan, pelkistystä amiiniksi, diatsotointia ja Schiemann-reaktiota 2-fluorifluorenoniksi, sen jälkeistä nitrausta 7-asemaan ja mainitun reaktiosekvenssin toistoa 2,7-difluorifluorenoniksi sekä sitä seuraavaa hapetusta 2,7-difluori-9-

fluorenoniksi IX natriumdikromaattilla (vrt. esim. Chem. Ind. 1961, 179, J. Med. Chem. 8, 491 (1965), Isr. J. Chem. 1, 1 (1963) ja Chem. Ber. 112, 3490 (1979)).

5 Tämä valmistusmenetelmä on monivaiheinen ja kokonaissaanto on osaksi välttämättömien isomeerierotusten vuoksi nitroyhdisteiden vaiheessa 10 %.

US-patenttijulkaisussa 4 438 272 kuvattu menetelmä 2,7-difluori-9-fluorenonin valmistamiseksi lähtee 2,7-diaminofluoreenista, joka muutetaan käsittelemällä fluori-
10 boorihapolla vastaavaksi fluoriboorihapon suolaksi. Sitä seuraavaa diatsotointia käyttäen päästään bis-diatsoniumsuolaan, josta lämmittämällä ksyleenissä vapautetaan 2,7-difluorifluoreeni. Hapettaminen 2,7-difluori-9-fluorenoniksi tapahtuu KMnO_4 :llä pyridiinissä.

15 Tässä synteesisissä lähtömateriaalina käytetty 2,7-diaminofluoreeni on tosin nitrausta ja sen jälkeistä pelkistystä käyttäen valmistettavissa fluoreenista 2,7-dinitrofluoreeniksi vain vaikeasti ja saantojen ollessa epätydyttäviä, koska nitrauksessa muodostuu isomeeriseoksia,
20 jotka täytyy erottaa ja koska 2,7-diaminofluoreeni on hyvin valo- ja hapettumisherkkä. Kokonaissaannot perustuen fluoreeniin ovat myös tässä menetelmässä vain noin 10 %.

Erityisen vakavasti otettava kaavan IX mukaisten fluorenonien tunnetujen synteisien haittapuoli on se to-
25 siasia, että amino- ja nitrofluoreenijohdannaisilla on syöpää aiheuttavia ominaisuuksia (vrt. J. Natl. Cancer Inst. 10, 1201 (1950), Cancer Res. 22, 1002 (1962), Brit. J. Cancer 4, 235 (1950), Brit. J. Exptl. Path. 25, 1 (1944) ja Progressus Med. 3, 79 (1940)).

30 2,7-difluori-4-metoksi-9-fluorenonin valmistus tapahtuu 4 tai 5 lisäreaktiovaiheen kautta 2,7-difluori-9-fluorenonista.

Kyseessä olevan keksinnön tehtävänä on saattaa käyttöön taloudellinen ja suuressa mittakaavassa suoritettavissa oleva kaavan IX mukaisten 2,7-difluori-9-fluore-
35

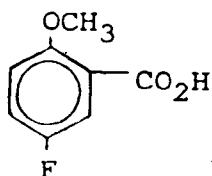
nonien valmistusmenetelmä, jossa vältetään ne haitat, jotka esiintyvät tunnetun tekniikan mukaisessa valmistuksessa. Tämä tarkoittaa, että kokonaissaanto on hyvä, tuote saadaan puhtaana ja että tunnetusti karsinogeenisia välituotteita ei esiinny.

Tämä tehtävä ratkaistaan keksinnön mukaisesti siten, että otetaan käyttöön uusia kaavan I mukaisia bifenyylihiilihappoja, jotka muutetaan yksinkertaisella tavalla sykliseksi muuttamista käyttäen vastaaviksi fluoreneiksi, jolloin nämä saadaan saantojen ollessa hyviä. Keksinnön mukaisten kaavan I mukaisten bifenyylihiilihappojen valmistuksessa sekä niiden jatkovalmistuksessa fluoreneiksi IX ei esiinny kuvattuja haittoja.

Keksintö koskee täten kaavan I mukaisia bifenyylihiilihappoja ja menetelmää niiden valmistamiseksi.

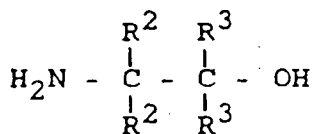
Menetelmä kaavan I mukaisten substituotujen bifenyylihiilihappojen valmistamiseksi on tunnettu siitä, että

a) 2-metoksibentsoehappo, jolla on kaava II,



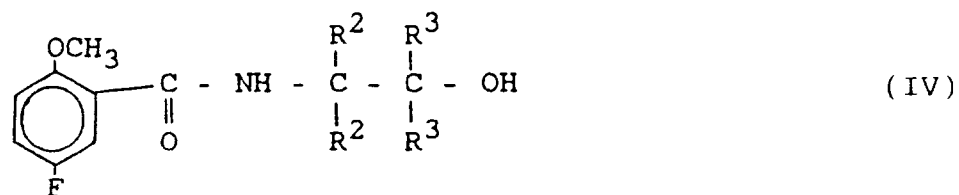
(II)

tai tämän hapon reaktiivinen johdannainen saatetaan reagoimaan etanoliamiinin kanssa, jolla on kaava III,

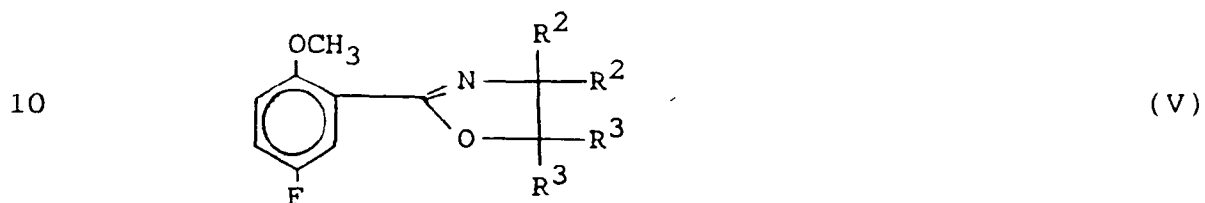


(III)

jossa R^2 ja R^3 tarkoittavat vetyä tai (C_1-C_3) -alkyyliä, edullisesti metyyliä, jolloin R^2 ja R^3 eivät kuitenkaan tarkoita samanaikaisesti alkyyliä, amidiksi, jolla on yleinen kaava IV,



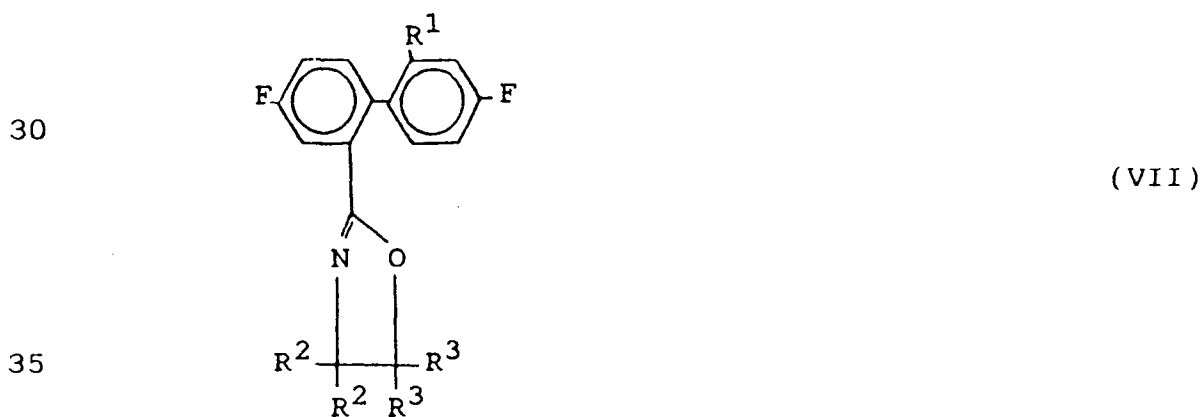
5 jossa R^2 :lla ja R^3 :lla on kaavalle III annetut merkitykset, amidi, jolla on kaava IV, muutetaan sen jälkeen syliseksi dihydro-oksatsoliksi, jolla on kaava V,



15 jossa R^2 :lla ja R^3 :lla on kaavalle III annetut merkitykset, dihydro-oksatsoli, jolla on kaava V, saatetaan sen jälkeen reagoimaan metallo-orgaanisen reagenssin kanssa, jolla on kaava VI,



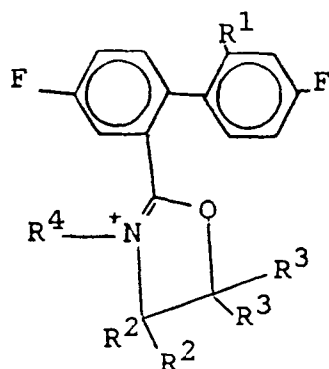
25 jossa R^1 :llä on kaavalle I annettu merkitys ja M on litium tai Zn-Hal tai edullisesti Mg-Hal ja Hal tarkoittaa klooria, bromia tai jodia, bifenyyl johdannaiseksi, jolla on yleinen kaava VII,



jossa R^1 :llä on kaavalle I ja R^2 :lla ja R^3 :lla on kaavalle III annetut merkitykset, saatu bifenyylijohdannainen, jolla on kaava VII, mahdollisesti vastaavaksi alkyloiduksi yhdisteeksi, jolla on kaava VIII,

5

10



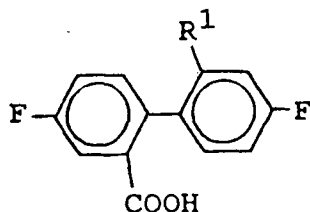
(VIII)

 X^-

15

jossa R^1 :llä on kaavalle I ja R^2 :lla ja R^3 :lla on kaavalle III annetut merkitykset, R^4 tarkoittaa (C_1-C_3) -alkyyliä, edullisesti metyyliä, ja X^- tarkoittaa kloridia, bromidia, jodidia, metyyლისulfaattia tai etyyლისulfaattia, muuttamisen jälkeen hydrolysoidaan hiilihapoksi, jolla on kaava I,

20



(I)

25

jossa R^1 :llä on kaavalle I annettu merkitys.

Bifenyylihiilihapot, joilla on kaava I, voidaan muuttaa sykliseksi sinänsä tunnetulla tavalla sen jälkeen suoraan, vastaavan happokloridin tai amidin kautta substituoituiksi fluorenoneiksi, joilla on kaava IX.

30

Keksinnön mukaisella menetelmällä on se etu, että se lähtee vastaavasti substituoituista lähtömateriaaleista ja johtaa päämäärätietoisella tavalla kaavan I mukaisiin puhtaisiin bifenyylihiilihappoihin, joissa substituenttien paikat on määrätty synteesin kautta yksiselitteisesti.

35

Työlääät ja suuria häviöitä aiheuttavat isomeerien erotuk-

set eivät ole tarpeen ja kokonaissaanto (noin 65 %) on selvästi korkeampi kuin tunnetuilla menetelmillä (noin 10 %). Keksinnön mukaisen menetelmän mukaisesti täytyy esim. 4,4'-difluoribifenyyli-2-hiilihapon syntetisoimiseksi lähtien 5-fluori-2-metoksibentsoehaposta käydä läpi vain kaksi eristettyä välivaihetta (yhdisteet V ja VII).

Kaavan I mukaiset 4,4'-difluoribifenyylihiilihapot saadaan keksinnön mukaisen menetelmän mukaisesti hyvin puhtaassa muodossa. Tämä pätee myös siitä valmistettävissä oleville fluorenoneille.

Erityisen tärkeää on, että tunnettuja karsinogeenisiä nitro- ja aminofluoreenijohdannaisia ei käydä läpi.

Yksityiskohdittain suoritetaan keksinnön mukaisen menetelmän mukaisesti bentsamidi IV:n valmistus bentsoehappo II:sta aminoalkoholi III:n kanssa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. on mahdollista suorittaa reaktio II:n (C_1-C_3)-alkyyliesterin kanssa aminoalkoholin III kanssa kuumentamalla komponentteja liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä. Kaavan IV mukaiset amidit voidaan muuttaa myös hapon II reaktiolla happokloridin kanssa, kuten kloorimuurahais-happoesteri tai tolueenisulfokloridi, emäksen, kuten esim. trietyyliamiinin, läsnäollessa, seosanhydridiksi, joka sen jälkeen reagoi kaavan III mukaisen amiinin kanssa amideiksi IV. Keksinnön mukaisen menetelmän edullisessa suoritussuodossa muutetaan happo II esim. PCl_5 :llä tai edullisesti tionyylikloridilla vastaavaksi happokloridiksi, joka tuottaa amino III:n kanssa vastaavan amidi IV:n saannon ollessa lähes kvantitatiivinen.

Kaavan IV mukaisten amidien muuttaminen sykliseksi dihydro-oksatsoleiksi V voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla vettä sitovilla aineilla, kuten konsentroitunut rikkihappo, polyfosforihappo tai fosforipentoksidi. Edullinen on sykliseksi muuttaminen tionyylikloridilla inertissä liuottimessa, kuten esim. dietyylieetterissä, metylenikloridissa tai tolueenissa. Se voidaan suorittaa läm-

pötiloissa, jotka ovat välillä -10 ja 50 °C, edullisesti $0 - 30$ °C:ssa. Ensin muodostuvasta hydrokloridista valmistetaan vapaa dihydro-oksatsolijohdannainen emäksillä, kuten esim. natriumhydroksidilla.

5 Keksinnön mukaisen menetelmän erityisen edullisessa suoritusmuodossa valmistetaan dihydro-oksatsolit V bentsoehaposta II eristämättä kaavan IV mukaisia aimideja. Yksitysisikohdittain kuumennetaan tällöin bentsoehappoa II pienen ylimäärän kanssa tionyylikloridia inertin liuottimen, kuten metyleenikloridin tai tolueenin, läsnäollessa tai ilman sitä ja muodostuneen happokloridin liuos tiputetaan aminoalkoholiin III. Koska aminoalkoholi III toimii myös hapon sitojana, käytetään sitä kaksinkertainen moolimäärä. Vaihtoehto tälle on kulloinkin yhden moolin aminoalkoholia III ja yhden moolin inerttiä emästä, kuten trietyyliamiinia, käyttö. Lisäten sen jälkeen molaarinen määrä tionyylikloridia reaktioseokseen tapahtuu renkaan sulkeutuminen dihydro-oksatsoliksi. Reaktioseoksen alkaliseksi tekemisen jälkeen natriumhydroksidilla ja orgaanisen faasin haihduttamisen jälkeen saadaan dihydro-oksatsoli V saannon ollessa lähes kvantitatiivinen. Tuote voidaan puhdistaa tislamalla.

Yllättäen sujuu dihydro-oksatsolin V reaktio metallo-orgaanisen reagenssin VI kanssa yhtenäisesti metoksyryhmän substituutiossa, jolloin saadaan kaavan VII mukaisia bifenyyljohdannaisia. Mainitsemisen arvoisia sivureaktioita nukleofiilisen vaihdon kautta, esim. fluoriatomin yhdisteissä V ja VII, ei esiinny. Liuottimena tälle reaktiolle voidaan käyttää eettereitä, kuten dietyylieetteriä, metyyli-t-butyylieetteriä tai dibutyylieetteriä, edullinen on tetrahydrofuraani. Magnesium- tai sinkkior-ganyyliin kanssa reaktio tapahtuu lämpötiloissa, jotka ovat 0 °C:n ja liuottimen kiehumislämpötilan välillä, 4-fluorifenyyllitiumin kanssa reaktio on mahdollinen -60 °C:n ja huoneen lämpötilan välillä. Metallo-orgaanisia

reagensseja VI käytetään tyydyttävän saannon saavuttamiseksi edullisesti ylimäärin, ja jopa 1,2 - 3,0 mol, edullisesti 2 - 3 mol, moolia kohti dihydro-oksatsolia V. Reaktio voi tapahtua katalyyttisen määrän palladiumyhdisteitä, kuten esim. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$:ää, läsnäollessa tai ilman niitä.

Edullista on bifenyyl johdannaisten VII muodostus dihydro-oksatsoleista V ja Grignardin reagenssista VI ($\text{M} = \text{MgBr}$). Tällöin voidaan Grignardin reagenssi lisätä dihydro-oksatsoliin tai dihydro-oksatsoli V Grignardin reagenssiin.

Keksinnön mukaisen menetelmän erityisen edullisessa suoritusmuodossa lisätään magnesiumia pantuna etukäteen koko määrään THF:ää ja Vitride[®]:ää ($\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 70-prosenttisenä tolueenissa), kunnes vedyn muodostus on päättynyt. Kiehuvaan THF:ään annetaan sen jälkeen virrata 4-bromifluoribentseenin, jolloin Grignard-reaktio alkaa heti. Grignard-reagenssin muodostuksen päätyttyä lisätään dihydro-oksatsoli V liuottimen kanssa tai edullisesti ilman liuotinta. Lyhyen ajan kuluttua (noin 10 minuuttia) reaktio on päättynyt. Hydrolysoidaan vedellä tai kyllästetyllä ammoniumkloridiliuoksella ja säädetään pH 4 - 7 suolahapolla hyvän faasierotuksen saavuttamiseksi. Tuote voidaan puhdistaa kiteyttämällä ja/tai tislaamalla.

Dihydro-1,3-oksatsolin VII saippuoiminen bifenyylihiilihappo I:ksi tapahtuu hydrolysoimalla vesipitoisilla hapoilla, esim. kuumentamalla suolahapon, rikkihapon tai metaanisulfonihapon kanssa.

Keksinnön mukaisen menetelmän edullisessa muunnoksessa saatetaan yhdisteet, joilla on yleinen kaava VII, reagoimaan alkylointiaineiden kanssa, kuten esim. (C_1-C_3) -alkyylihalogenidit, metaanisulfonihappo- (C_1-C_3) -alkyyliesterit, tolueenisulfonihappo- (C_1-C_3) -alkyyliesterit tai di- (C_1-C_3) -alkyyli sulfaattit, yhdisteiksi, joilla on yleinen kaava VIII. Erityisen edullisia alkylointiaineina ovat dimetyy-

lisulfaatti, metyylijodidi, metyylibromidi ja metyylikloridi sellaisissa liuottimissa, kuten tolueeni, asetoni, 2-butanoni tai pienimolekyyliset alkoholit. Alkylointireaktio voidaan suorittaa emäksen, kuten natriumhydroksidi, kaliumkarbonaatti tai trietyyliamiini, läsnäollessa tai edullisesti ilman sitä, mahdollisesti myös faasinsiirtokatalysaattoreiden, kuten tetrabutyyliammoniumsulfaatin, läsnäollessa. Muodostuva dihydro-1,3-oksatsoliumsuola VIII hydrolysoidaan sen jälkeen bifenyylihiilihihapoksi I. Tämä voi tapahtua kuumentamalla vesipitoisten alkalihydroksidiliuosten kanssa, kuten natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi, edullisesti tiputtamisreaktiolla, erottamatta suolaa VIII.

Hiilihapon I renkaan sulkeminen fluorenoneiksi IX tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla esim. vettä poistavien aineiden kanssa, kuten esim. polyfosforihapossa, lämpötiloissa noin välillä 80 - 120 °C.

Yhdisteet, joilla on kaavat V, VII ja VIII, ovat uusia ja ovat arvokkaita välituotteita esim. kaavan I muokautumisen bifenyylihiilihiappojen valmistamiseksi. Keksintö koskee täten myös näitä välituotteita ja menetelmää niiden valmistamiseksi.

Esimerkki 1

4,4'-difluoribifenyyl-2-hiilihapo

1) 5-fluori-2-metoksibentsoehap-2-(1-hydroksi-2-metyyli)propyyliamidi (IV)

23,0 g (0,135 mol) 5-fluori-2-metoksibentsoehappoa liuotetaan 50 ml:aan metyleenikloridia. Huoneen lämpötilassa lisätään 17,6 ml (0,2 mol) tionyylikloridia ja 2 tippaa DMF:ää ja lämmitetään hitaasti kiehuvaan. Reaktion päätyttyä (ohutkerroskromatografiakontrolleilla lisäamisen jälkeen reaktioseosnäytteenä) haihdutetaan vakuumissa ja tionyylikloridijäännökset poistetaan vakuumissa sen jälkeen, kun on lisätty vielä kaksi kertaa metyleenikloridia. Jäännös (28,7 g) liuotetaan 100 ml:aan mety-

- leenikloridia ja saatu liuos tiputetaan 0 - 5 °C:ssa liuokseen, jossa on 24,06 g (0,27 mol) 2-amiono-2-metyyli-1-propanolia 50 ml:ssa metyleenikloridia. Sekoitetaan 1 tunti jäähdyttämättä jäähauteella ja pestään kaksi kertaa kulloinkin 100 ml:lla vettä, sen jälkeen 50 ml:lla laimeaa HCl:ää, kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan vakuuissa. Kiteinen jäännös (30,5 g, 93,5 % teoreettisesta) on riittävän puhdas jatkoreaktioihin.
- Sp. 97 - 98 °C (isopropanolista)
- 10 ¹H-NMR: δ = 4,8 ppm (t, 1H), 3,95 ppm (s, 3H), 3,65 ppm (d, 2H) 1,4 ppm (s, 6H)
- 2) 2-(5-fluori-2-metoksifenyyli)-4,4-dimetyyli-4,5-dihydro-1,3-oksatsoli (V)
- a) 14,4 ml:aan (0,17 mol) tionyylikloridia pannaan 20 - 25 °C:ssa pienissä erissä 20 g (0,038 mol) 5-fluori-2-metoksibentsoehappo-2-(1-hydroksi-2-metyyli)propyyliamidia, jolloin täytyy ajoittain jäähdyttää jäävedellä. Sekoitusta jatketaan tunti huoneen lämpötilassa, sen jälkeen lisätään kaksi kertaa kulloinkin 100 ml eetteriä, sekoitetaan ja sen jälkeen dekantoidaan eetterifaasi pois. Puoliksi kiteinen jäännös otetaan 100 ml:aan metyleenikloridia. Liuos tiputetaan jäähdyttäen jäähauteella noin 15 °C:ssa 150 ml:aan puoliksi konsentroitua natriumhydroksidiliuosta. Tiputtamisen lopulla täytyy vesipitoisen faasin pH-arvon olla yli 10. Vesipitoinen faasi erotetaan ja ekstrahoidaan vielä kerran metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan vakuuissa. Saadaan 18,7 g öljyä, joka vähitellen kiteytyy. Tislauksen jälkeen tuote sulaa 35-36 °C:ssa. Kp._{0,5} 98 °C
- 30 Saanto: raakatuotetta 93-100 %, tislauksen jälkeen 85-95 %
¹H-HNMR: δ = 6,6-7,6 ppm (m, 3H), 4,05 ppm (s, 2H) 3,8 ppm (s, 3H), 1,35 ppm (s, 6H)

b) (yhdessä astiassa suoritettava reaktio)

230 g 5-fluori-2-metoksibentsoehappoa liuotetaan 100 ml:aan metyleenikloridia ja 1 ml:aan DMF:ää. Siihen pannaan 108 ml tionyylikloridia. Kuumennetaan pystyjäähdyttäjää käyttäen kunnes happokloridin muodostuminen on päätty-
 5 nyt (noin 1 tunti). Kirkkaaseen reaktioliuokseen annetaan sen jälkeen virrata 10 °C:ssa liuos, jossa on 239,5 ml 2-amino-2-metyyli-1-propanolia 200 ml:ssa metyleenikloridia. Lisäyksen päätyttyä sekoitetaan 30 minuuttia huoneen läm-
 10 pötilassa, ja sen jälkeen tiputetaan 98 ml tionyylikloridia 20 °C:ssa. Sekoitetaan vielä 15 minuuttia ja tiputetaan noin 250 ml konsentroitua natriumhydroksidia kunnes on saavutettu pH-arvo joka on >10. Orgaaninen faasi pestään kerran laimennetulla natriumhydroksidilla, kuivataan
 15 natriumsulfaatin päällä ja tislataan vakuumissa. Saanto 276 g (92,9 %).

3) 2-(4,4'-difluoribifenyyli-2-yyli)-4,4-dimetyyli-4,5-dihydro-1,3-oksatsoli VII

1,18 kg magnesiumlastuja pannaan etukäteen 25 l:aan
 20 THF:ää ja lämmitetään 50 - 60 °C:seen. Lisätään Vitride-liuosta tolueenissa (70-prosenttinen), kunnes vedyn kehitys on päättynyt (noin 150 ml). Kuumennetaan seosta pystyjäähdyttäjää käyttäen ja lisätään siihen voimakkaasti sekoittaen 500 g 4-bromifluoribentseeniä. Eksoterminen
 25 reaktio alkaa lähes silmänräpäyksessä. Annetaan siihen virrata vielä 7,99 kg 4-bromifluoribentseeniä siten, että seos kiehuu koko ajan pystyjäähdytystä käyttäen. Lisäyksen päätyttyä kuumennetaan vielä 1 tunti. Sen jälkeen annostellaan 3,6 kg 2-(5-fluori-2-metoksifenyyli)-4,4-dimetyyli-4,5-dihydro-1,3-oksatsolia 5 l:ssa kuivaa THF:ää kiehu-
 30 mispisteessä ja kuumennetaan vielä 15 minuuttia. Seos jäähdytetään 10 °C:seen. 10 - 20 °C:ssa annostellaan 20 l kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta jäähdyttäen hyvin ja säädetään pH-arvo 6:een noin 3,5 l:lla konsentroitua suo-
 35 lahappoa. Saostuneet suolat liuotetaan vedellä ja faasit

- erotetaan. Orgaaninen faasi pestään 9 l:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta, sekoitetaan 200 g:n kanssa aktiivihiiltä, kuivataan natriumsulfaatilla ja imetään pois. Liuottimen haihduttamisen ja kuivaamisen jälkeen vakuumissa saadaan 4,5 kg keltaista, kiteistä tuotetta, joka on jatkoreaktioihin riittävän puhdasta (97-prosenttista GC-analyysin mukaan, saanto 94,2 %). Se voidaan puhdistaa kiteyttämällä isopropanolista tai di-isopropanolista ja tislamalla kantaemäs ohutkerroshaihduttajalla.
- 5 Kp. 126 - 130 °C (0,1 mm)
Sp. 83 - 84 °C
¹H-NMR: δ = 6,4 - 7,5 ppm (m, 7H), 3,85 ppm (s, 2H), 1,28 ppm (s, 6H)
- 10 4. a) 2-(4,4'-difluoribifenyyli-2-yyli)-3,4,4-trimetyyli-4,5-dihydro-1,3-oksatsoliumjodidi (VIII, $R^1 = H$, $R^2, R^4 = CH_3$, $R^3 = H$, $X = I^{(-)}$)
8,6 g:aa 2-(4,4'-difluoribifenyyli-2-yyli)-4,4-dimetyyli-4,5-dihydro-1,3-oksatsolia sekoitetaan 60 ml:ssa asetonia ja 30 ml:ssa metyylijodidia 2 päivää pystyjäähdyttäjää käyttäen. Haihdutetaan vakuumissa ja kiteytetään öljymäinen jäännös lisäten vähän asetonia. Liuottimen poisimemisen ja pesun jälkeen pienellä määrällä asetonia saadaan 5,8 g kiteitä, joiden sulamispiste on 179 °C.
- 20 ¹H-NMR: δ = 8,3 - 8,6 (m, 1H), 7,1 - 7,6 (m, 6H), 5,25 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,6 (s, 6H)
- 25 b) 2-(4,4'-difluoribifenyyli-2-yyli)-3,4,4-trimetyyli-4,5-dihydro-1,3-oksatsoliummetyyli-sulfaatti (VIII, $R^1 = H$, $R^2, R^4 = CH_3$, $R^3 = H$, $X = SO_4^{2-}$)
4,3 g:aa dihydro-oksatsolia (kohdasta 3.) sekoitetaan 30 ml:ssa tolueenia ja 1,71 ml:ssa dimetyylisulfaattia kaksi tuntia käyttäen pystyjäähdyttäjää. Yön aikana kiteytyy suola. Imetään liuotin pois, pestään pienellä määrällä asetonia ja saadaan 5,65 g (92,6 %) tuotetta. Se on jatkoreaktioita varten riittävän puhdasta. Uudelleen-

kiteytyksen jälkeen isopropanolista se sulaa 167 - 169 °C:ssa.

¹H-NMR: δ = 8,05 - 8,35 (m, 1H), 7,0 - 7,6 (m, 6H), 5,05 (s, 2H), 3,7 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,5 (s, 6H)

5 5. 4,4'-difluoribifenyyli-2-hiilihappo (I)

a) 7,18 g (4,4'-difluoribifenyyli-2-yyli)-4,4'-dime-
tyyli-4,5-dihydro-1,3-oksatsolia (yhdiste VII) saip-
puoidaan 75 ml:ssa dioksaania ja 80 ml:ssa puoliksikon-
sentroitua suolahappoa 3 päivää käyttäen pystyjäähdyttä-
jää. Liuotin poistetaan vakuuissa, jäännös otetaan pie-
neen määrään puoliksi konsentroitua natriumhydroksidia,
liuos pestään kaksi kertaa kulloinkin 50 ml:lla eetteriä,
kirkastetaan aktiivihiilellä ja tehdään happameksi lai-
mealla suolahapolla. Liuotin imetään pois ja pestään ve-
dellä. Saadaan värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste on
117 - 119 °C. Uudelleenkiteytyksen jälkeen isopropano-
li/vedestä tuote sulaa 124 °C:ssa. Saanto 61 %.

b) Liuokseen, jossa on 1,6 g NaOH:ta 30 ml:ssa vettä,
pannaan 4,0 g 2-(4,4'-difluorifenyyli-2-yyli)-3,4,4-trime-
tyyli-4,5-dihydro-1,3-oksatsoliummetyyli-sulfaattia (yhdis-
te VIII) ja 30 ml metanolia. Kahden tunnin kuluttua
65 °C:ssa tehdään reaktioliuos happameksi 2 N HCl:llä ja
haihdutetaan vakuuissa. Jäännös uudelleenkiteytetään iso-
propanoli/H₂O:sta 1:4 ja kuivataan.

25 Saanto: 2,25 g (99 %), sulamispiste 124 °C

c) Analogisella tavalla saadaan vastaavasta jodidista
VIII (4 a):sta) hiilihappo I uudelleenkiteytyksen jälkeen
saannon ollessa 92,8 %.

d) yhdessä astiassa suoritettava reaktio:
30 100 g (0,348 mol) 2-(4,4'-difluoribifenyyli-2-yyli)-4,4-
dimetyyli-4,5-dihydro-1,3-oksatsolia (yhdiste VII) lämmi-
tetään 100 ml:ssa asetonia 40 ml:n kanssa (0,417 mol) di-
metyylisulfaattia 1,5 tuntia käyttäen pystyjäähdyttäjää.
Reaktion kuluessa saostuu väritön sakka. Suspensioon tipu-
tetaan sen jälkeen 342 ml (1,54 mol) 18-prosenttista nat-

riumhydroksidia ja tislataan samanaikaisesti asetonin pois. Sisälämpötilan ollessa noin 90 °C kuumennetaan sen jälkeen pystyjäähdyttäjää käyttäen, kunnes saippuointi on päätty-
 5 nyt (noin 1 tunti). Jäähdytetään 20 °C:seen, jolloin reaktioseos jakautuu kahteen faasiin. Alempi faasi heitetään pois, ylempi faasi pestään kaksi kertaa kulloinkin 100 ml:lla tolueenia ja kirkastetaan sitten aktiivihielellä. Jäähdytystä käyttäen tehdään happameksi konsentroidulla suolahapolla, jolloin saostuu kiteinen, väritön 4,4'-di-
 10 fluorifenyyli-2-hiilihappo. Liuotin imetään pois, pestään vedellä ja kuivataan vakuumissa 30 °C:ssa.
 Saanto 70,1 g (86,0 %)

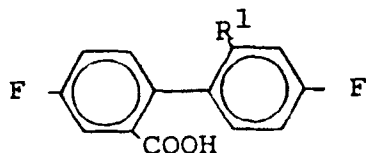
Esimerkin I mukaisesti saatu hiilihappo voidaan muuttaa sykliseksi 2,7-difluori-9-fluorenoniksi (IX) seuraavasti:
 15

2,34 g 4,4'-difluoribifenyyli-2-hiilihappoa pannaan 40-50 °C:ssa 35 g:aan polyfosforihappoa. Sekoitusta käyttäen lämmitetään 1 tunti 100 °C:ssa. Keltainen suspensio kaadetaan sen jälkeen 150 ml:aan jäävettä. Keltainen sakka
 20 imetään pois ja pestään perusteellisesti vedellä.
 Saanto: 2,11 g (98 %) yhdistettä IX
 Sp. 208 - 210 °C

Patenttivaatimukset:

1. Bifenyylihiilihappoja, joilla on kaava I,

5



(I)

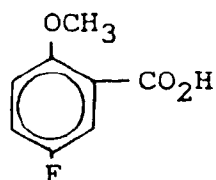
jossa R¹ tarkoittaa vetyä tai metoksia.

2. Kaavan I mukaisten bifenyylihiilihappojen valmistusmenetelmä, joka on tunnettu siitä, että

10

a) 2-metoksibentsoehappo, jolla on kaava II,

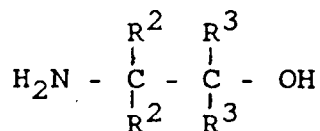
15



(II)

tai tämän hapon reaktiivinen johdannainen saatetaan reagoimaan etanoliamiinin kanssa, jolla on kaava III,

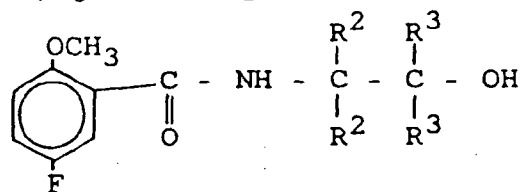
20



(III)

jossa R² ja R³ tarkoittavat vetyä tai (C₁-C₃)-alkyyliä, kuitenkin R² ja R³ eivät tarkoita alkyyliä samanaikaisesti, amidiksi, jolla on yleinen kaava IV,

25

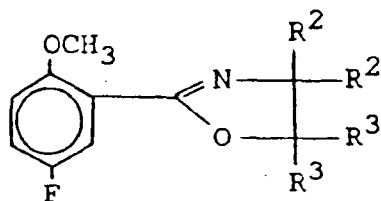


(IV)

30

jossa R²:lla ja R³:lla on kaavalle III annetut merkitykset, kaavan IV mukainen amidi muutetaan sen jälkeen rengasmuotoon dihydro-oksatsoliksi, jolla on kaava V,

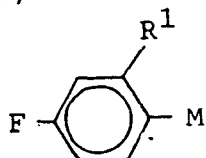
35



(V)

jossa R^2 :lla ja R^3 :lla on kaavalle III annetut merkitykset, kaavan V mukainen dihydro-oksatsoli saatetaan reagoimaan sen jälkeen metallo-orgaanisen reagenssin kanssa, jolla on kaava VI,

5

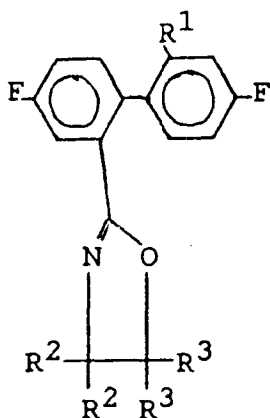


(VI)

jossa R^1 :llä on kaavalle I annettu merkitys ja M on litium, Zn-Hal tai Mg-Hal ja Hal tarkoittaa klooria, bromia tai jodia, bifenyyliojohtannaiseksi, jolla on kaava VII,

10

15

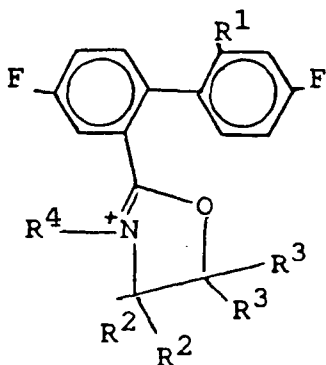


(VII)

20

jossa R^1 :llä on kaavalle I ja R^2 :lla ja R^3 :lla on kaavalle III annetut merkitykset, saatu kaavan VII mukainen bifenyylijohdannainen hydrolysoidaa mahdollisesti vastaavaksi alkyloiduksi yhdisteeksi, jolla on kaava VIII,

25



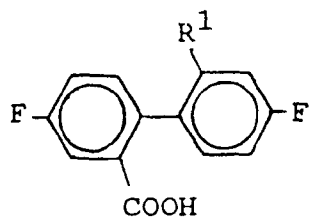
(VIII)

30

 X^-

35

jossa R^1 :llä on kaavalle I ja R^2 :lla ja R^3 :lla kaavalle III
 annetut merkitykset, R^4 tarkoittaa (C_1-C_3) -alkyyliä ja X^-
 tarkoittaa kloridia, bromidia, jodidia, metyyli sulfaattia
 tai etyyli sulfaattia, muuttamisen jälkeen hiilihapoksi,
 5 jolla on kaava I,



(I)

10

jossa R^1 :llä on kaavalle I annettu merkitys.

3. Yhdisteitä, joilla on kaava V.

4. Yhdisteitä, joilla on kaavat VII ja VIII.