

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 762234 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 762234

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 04.08.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 04.08.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 19.12.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

18.06.1976 US 697648

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Syntex (U.S.A.) Inc.**, 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Prince, Anthony**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**2 • Halpern, Otto**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**3 • Ackrell, Jack**, Mexico, MEKSIKO, (MX)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

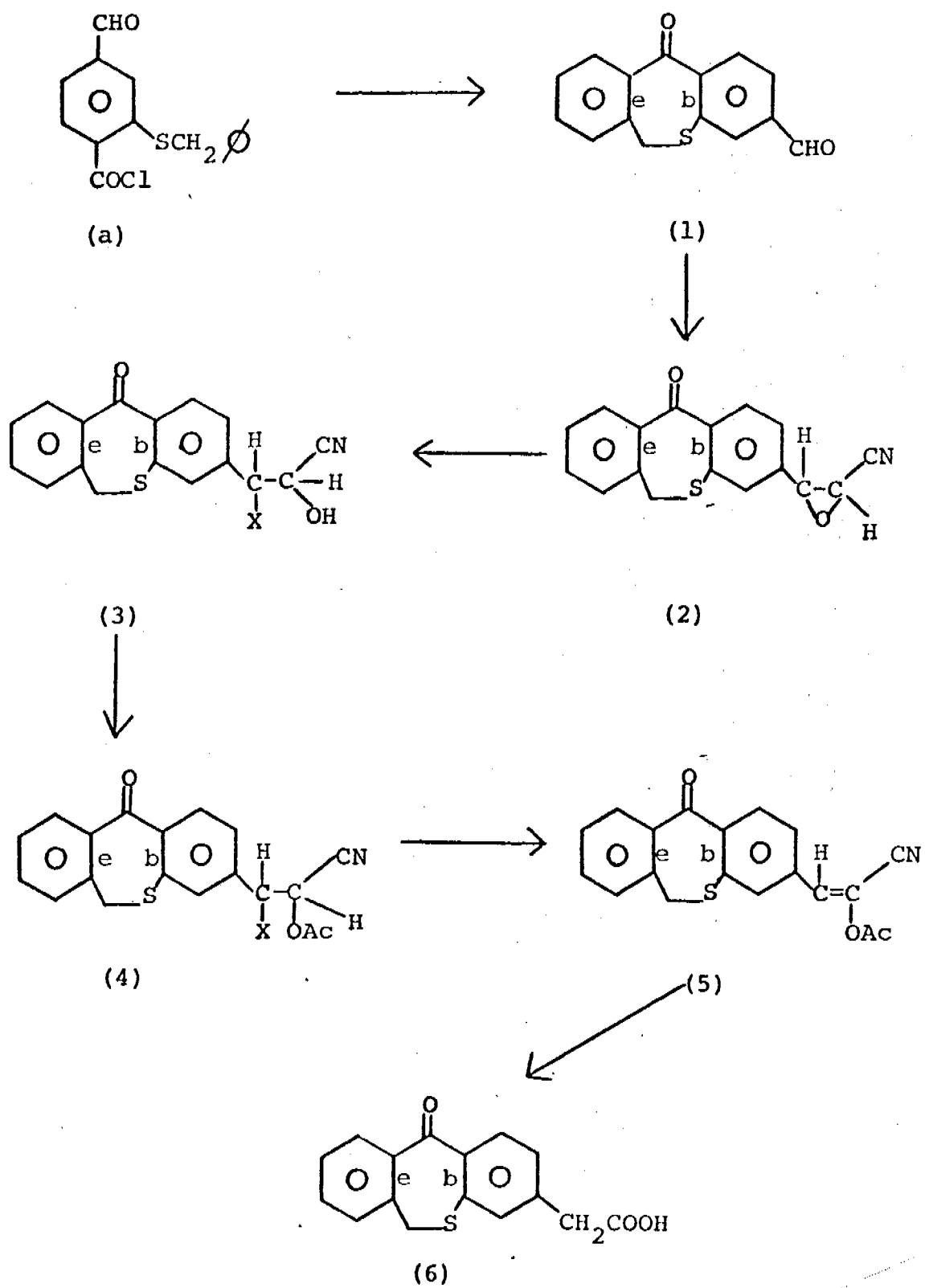
**Menetelmä 6,11-dihydrodibenzo-(b,e)-tiepin-11-oni-3-etikkahapon valmistamiseksi ja sen valmistuksessa muodostuva uusi välituote**

**Förfarande för framställning av 6,11-dihydrodibenzo-(b,e)-tiepin-11-on-3-ättikssyra och ny mellanprodukt vid dess framställning**

Syntex (U.S.A.) Inc, 3401 Hillview Avenue, Palo Alto,  
Kalifornia 94304, Yhdysvallat.

Menetelmä 6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-etikkahapon valmistamiseksi ja sen valmistuksessa muodostuva uusi välituote  
- Förfarande för framställning av 6,11-dihydrodibenzo-(b,e)-tiepin-11-on-3-ättiksyra och ny mellanprodukt vid dess framställning

*kuva?* Tämä keksintö koskee uutta menetelmää 6,11-dihydrodibents-(b,e)-tiepin-11-oni-3-etikkahapon valmistamiseksi, joka yhdiste on esitetty amerikkalaisessa rinnakkaispatenttihakemuksessa n:o 634,076, jätetty 21. päivänä marraskuuta 1975, ja sen valmistuksessa muodostuvaa välituotetta 6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-karboksialdehydiä, seuraavan reaktiosarjan mukaisesti:



missä  $\emptyset$  on fenyyli, Ac on 2-5 hiiliatomia sisältävä asyyli, ja X on halogeeni (bromi, kloori, fluori tai jodi).

Kaavan (a) mukainen yhdiste, 3-bentsyylimerkaptio-4-kloori-karbonyylibentsaldehydi, joka on valmistettu alla luvussa valmistus esitetyn menetelmän mukaisesti, saatetaan rengasmuotoon Lewis-hapon, esim. aluminiumtrikloridin, tina(IV)kloridin, booritrifluoridin tai vastaavan avulla tehottoman orgaanisen liuottimen, esim. nitrometaanin, nitrobentseenin, nitrotolueenin, metyleenikloridin, kloroformin, hiilitetrakloridin, dikloorietaanin tai vastaavan tai tällaisten seoksien läsnäollessa, lämpötilassa, joka on väliltä n.  $0^{\circ}$  - n.  $40^{\circ}\text{C}$ , noin 5 minuutista noin 3 tuntiin kestävän ajan kuluessa, mieluummin lämpötilassa, joka on väliltä n.  $15^{\circ}$  - n.  $20^{\circ}\text{C}$ , noin 10 minuutista noin 2 tuntiin kestävänä aikana, jolloin saadaan uusi ei-farmaseuttinen kaavan (1) mukainen välituote, 6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-karboksialdehydi.

Uutta kaavan (1) mukaista välituotetta käsitellään sitten alkyloivalla aineella, esim. klooriasetonitriilillä, bromiasetonitriilillä tai jodiasetonitriilillä ja orgaanisella emäksellä, esim. natriummetoksidilla, kaliummetoksidilla, natrium-t-amylaatilla, tai epäorgaanisella emäksellä, esim. natriumhydroksidilla, kaliumhydroksidilla tai vastaavalla, tehottoman orgaanisen liuottimen, esim. tetrahydrofuraanin, tolueenin, bentseenin tai vastaavan läsnäollessa, lämpötilassa, joka on väliltä n.  $0^{\circ}$  - n.  $25^{\circ}\text{C}$ , noin 15 minuutista noin 2-3 tuntiin kestävän ajan, mieluummin lämpötilassa, joka on väliltä n.  $5^{\circ}$  - n.  $10^{\circ}\text{C}$ , noin 30 minuutista noin 1 tuntiin kestävän ajan, jolloin saadaan kaavan (2) mukainen yhdiste, 3-(6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-yyli)-glysidonitriili.

Kaavan (2) mukaisen yhdisteen epoksirengas aukaistaan tämän jälkeen käsittelemällä halogeenivedyllä, esim. bromivedyllä, kloorivedyllä, fluorivedyllä, tai jodivedyllä orgaanisen hapon, esim. etikkahapon tai propionihapon läsnäollessa tai tehottomassa liuottimessa, esim. eetterissä, tolueenissa, bentseenissä tai vastaavassa, lämpötilassa, joka on väliltä n.  $15^{\circ}$  - n.  $25^{\circ}\text{C}$ , noin 5 minuutista noin 1 tuntiin kestävän ajan, mieluummin lämpötilassa n.  $15^{\circ}$  - n.  $20^{\circ}\text{C}$ , noin 30 minuutista noin 45 minuuttiin kestävän ajan, jolloin saadaan kaavan (3) mukainen yhdiste, 3-(6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-yyli)-2-hydroksi-3-halogeenipropionitriili.

Kaavan (3) mukaista yhdistettä käsitellään tämän jälkeen asyloivalla aineella, joka sisältää 2-5 hiiliatomia, mieluummin happoanhydridillä, esim. etikkahappoanhydridillä, propionihappoanhydridillä tai vastaavalla orgaanisen emäksen, esim. pyridiinin, kollidiinin, trietyyliamiinin tai vastaavan läsnäollessa, tehottomassa orgaanisessa liuottimessa, esim. tolueenissa, bentseenissä tai vastaavassa, lämpötilassa, joka on väliltä n.  $10^{\circ}$  - n.  $100^{\circ}\text{C}$ , noin 5 minuutista noin 2 tuntiin kestävän ajan, mieluummin lämpötilassa, joka on väliltä n.  $15^{\circ}$  - n.  $20^{\circ}\text{C}$ , noin yhdestä noin kahteen tuntiin kestävän ajan, jolloin saadaan kaavan (4) mukainen yhdiste, 3-(6,11-dihydrodibentso- $\langle b,e \rangle$ -tiepin-11-oni-3-yyli)-2-asyloksi-3-halogeeni-propionitriili.

Kaavan (4) mukaisesta yhdisteestä poistetaan sitten halogeenivety orgaanisen emäksen, esim. trietyyliamiinin, pyridiinin tai vastaavan avulla tehottomassa orgaanisessa liuottimessa, esim. tolueenissa, bentseenissä tai vastaavassa, lämpötilassa, joka on väliltä n.  $10^{\circ}$  - n.  $30^{\circ}\text{C}$ , noin 30 minuutista noin 3 tuntiin kestävän ajan kuluessa, mieluummin lämpötilassa, joka on väliltä n.  $15^{\circ}$  - n.  $20^{\circ}\text{C}$ , noin yhdestä noin kahteen tuntiin kestävänä aikana, jolloin saadaan kaavan (5) mukainen yhdiste, 3-(6,11-dihydrodibentso- $\langle b,e \rangle$ -tiepin-11-oni-3-yyli)-2-asyloksiakrylonitriili.

Kaavan (5) mukainen yhdiste hydrolysoidaan tämän jälkeen emäksellä, mieluummin epäorgaanisella emäksellä, esim. natriumhydroksidilla, kaliumhydroksidilla tai vastaavalla veden ja tehottoman orgaanisen liuottimen, esim. tetrahydrofuraanin tai vastaavan, läsnäollessa, tai natriumhydroksidilla, kaliumhydroksidilla polaarisessa protonisessa liuottimessa, esim. metanolissa, etanolissa tai vastaavassa, lämpötilassa, joka on väliltä n.  $10^{\circ}$  - n.  $50^{\circ}\text{C}$ , noin yhdestä tunnista noin viiteen tuntiin kestävän ajan, mieluummin lämpötilassa, joka on väliltä n.  $15^{\circ}$  - n.  $20^{\circ}\text{C}$ , noin yhdestä tunnista noin kahteen tuntiin kestävän ajan, jolloin saadaan kaavan (6) mukainen yhdiste, 6,11-dihydrodibentso- $\langle b,e \rangle$ -tiepin-11-oni-3-etikkahappo.

Vaihtoehtoisesti kaavan (5) mukainen yhdiste voidaan hydrolysoida kaavan (6) mukaiseksi yhdisteeksi käyttämällä mineraalihappoa, esim. kloorivetyhappoa, rikkihappoa, perkloorihappoa tai vastaavaa, mieluummin konsentroitua kloorivetyhappoa, orgaanisessa liuottimessa,

esim. dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, monoglyymissä, metanolissa tai vastaavassa, lämpötilassa, joka on väliltä n.  $50^{\circ}$  - n.  $100^{\circ}\text{C}$ , noin kahdesta tunnista noin kuuteen tuntiin kestävässä aikana, mieluiten lämpötilassa, joka on väliltä n.  $60^{\circ}$  - n.  $80^{\circ}\text{C}$  noin kahdesta noin neljään tuntiin kestävässä aikana.

On tarkoitus, että tässä kuvattujen yhdisteiden eristäminen voidaan haluttaessa suorittaa millä tahansa sopivalla eristys- tai puhdistusmenetelmällä kuten esim. uuttamalla, suodattamalla, haihduttamalla, tislaamalla, kiteyttämällä, ohutkerroskromatografian tai pylväskromatografian avulla tai näiden menetelmien yhdistelmän avulla. Esimerkkejä sopivista erotus- ja eristysmenetelmistä voidaan saada alla olevista luvuista valmistus ja esimerkkejä. Kuitenkin voitaisiin muita vastaavia erotus- tai eristysmenetelmiä tietenkin myös käyttää.

Huoneen lämpötilalla tarkoitetaan lämpötilaa, joka on väliltä n.  $15^{\circ}$  - n.  $25^{\circ}\text{C}$ .

Keksintöä valaisevat lisää seuraavat luvut Valmistus ja Esimerkkejä, jotka eivät rajoita keksintöä.

#### Valmistus

A. 1,0 kg sumuavaa rikkihappoa lisätään tipoittain 500 g:aan nitrotereftaalihappoa, joka on 2,5 litrassa metanolia ja liuosta palautustislataan neljän tunnin ajan. Reaktioseos jäädytetään huoneen lämpötilaan ja laimennetaan varovaisesti 10 litraksi vedellä. Kiinteä aine suodatetaan, pestään vedellä neutraaliksi ja kuivataan vakuuissa  $40^{\circ}$  -  $45^{\circ}\text{C}$ :ssa, jolloin saadaan 550 g nitrotereftaalihapon dimetyyliesteriä, jonka sulamispiste on  $72,5^{\circ}$  -  $74,5^{\circ}\text{C}$ .

B. Liuos, jossa on 747 g nitrotereftaalihapon esterinä 3 litrassa dimetyyliformamidia, lisätään lietteeseen, jossa on 82 g 100 % natriumhydridiä ja 405 ml bentsyylimerkaptania 3:ssa litrassa dimetyyliformamidia  $-30^{\circ}\text{C}$ :ssa. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan  $-20^{\circ}\text{C}$ :ssa ja tunnin ajan  $0^{\circ}\text{C}$ :ssa. Vettä (6 litraa) lisätään hitaasti, jolloin saadaan liete, joka sitten kaadetaan 20:een litraan vettä, suodatetaan, pestään hyvin vedellä ja kuivataan vakuuissa, jolloin saadaan 826 g bentsyylimerkaptotereftaalihapon dimetyyliesteriä, jonka sulamispiste on  $90^{\circ}$  -  $93,5^{\circ}\text{C}$ .

C. 50 g bentsyylimerkaptotereftaalihapon dimetyyliesteriä suspendoidaan liuokseen, joka sisältää 750 ml metanolia, johon on

lisätty 200 ml liuosta, joka sisältää 15 g natriumkarbonaatin monohydraattia 350 ml:ssa vettä. Reaktioseosta palautustislataan 30 minuutin ajan, jäädytetään ja laimennetaan 750 ml:lla vettä. Kiinteä aine suodatetaan ja suspendoidaan uudelleen 375 ml:aan metanolia ja 100 ml:aan yllämainittua natriumkarbonaattiliuosta, palautustislataan 30 minuutin ajan, jäädytetään, lisätään 375 ml vettä, suodatetaan ja kostea kakku suspendoidaan uudelleen 187 ml:aan metanolia. Jäljelle jäänyt 50 ml natriumkarbonaattiliuosta lisätään tämän jälkeen ja palautustislausprosessi toistetaan. Yhdistetyt vesisuodokset tehdään happamaksi 50 ml:lla konsentroitua kloorivetyhappoa, jolloin saadaan saostuma, joka suodatetaan, pestään vedellä ja kostea kakku liuotetaan etyyliasetaattiin. Etyyliasetatiliuos pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan, jolloin saadaan 46 g raakaa 3-bentsyylimerkaptio-4-karbometoksisibentsoehappoa, joka käytetään ilman lisäpuhdistusta osassa D.

D. 28 ml booritrifluoridieteraattia lisätään suspensioon, joka sisältää 46 g raakaa 3-bentsyylimerkaptio-4-karbometoksisibentsoehappoa 750 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania ja 7 g natriumboorihydriidiä. Reaktioseosta sekoitetaan 3-4 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja laimennetaan sitten noin 20 ml:lla 2N kloorivetyhappoa ja 500 ml:lla vettä. Saatua tuotetta uutetaan eetterillä ja eetteriuute pestään vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan kuiviin. Kiteytettäessä etyyliasetaatti:heksaanista (1:2) saatiin 28,6 g 3-bentsyylimerkaptio-4-karbometoksisibentsyylialkoholia, jonka sulamispiste oli  $89,5^{\circ}$  -  $92^{\circ}$ C.

E. Liuosta, jossa on 30 g 3-bentsyylimerkaptio-4-karbometoksisibentsyylialkoholia 900 ml:ssa metyleenikloridia sekoitetaan 60 g:n kanssa Florisilia (aktivoitu magnesiumsilikaatti), joka on 900 ml:ssa metyleenikloridia. Täten saatuun lietteeseen lisätään 39 g kiinteää pyridiinikloorikromaattia ja saatua mustaa reaktioseosta sekoitetaan 3-4 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, suodatetaan Celiten (piimaa) avulla ja pestään 600 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridisuodosta sekoitetaan yön yli liuoksen kanssa, joka sisältää 14 g kaliumhydroksidia 500 ml:ssa vettä, mikä poistaa kokonaan tumman värin orgaanisesta kerroksesta. Metyleenikloridikerros erotetaan, pestään 100 ml:lla 2N kloorivetyhappoa ja sitten 300 ml:lla vettä, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan kuiviin, jolloin

saadaan 27,5 g 3-bentsyylimerkpto-4-karbometoksibentsaldehydiä, jonka sulamispiste on  $91^{\circ} - 93^{\circ}\text{C}$ .

F. Kiehuvaan liuokseen, jossa on 27,5 g 3-bentsyylimerkpto-4-karbometoksibentsaldehydiä 250 ml:ssa metanolia, lisätään liuos, joka sisältää 7 g kaliumhydroksidia 24 ml:ssa vettä. Reaktioseosta palautustislataan 3-4 tunnin ajan, minkä jälkeen lisätään vettä kunnes tilavuus on 1 litra. 10 ml etikkahappoa lisätään ja täten saatu liete jäähdytetään, suodatetaan, pestään vedellä ja ilma-kuivataan, jolloin saadaan 25 g 3-bentsyylimerkpto-4-karboksibentsaldehydiä, keltaista jauhetta, jonka sulamispiste on  $182^{\circ} - 190^{\circ}\text{C}$ .

G. Liuokseen, joka sisältää 23,2 g 3-bentsyylimerkpto-4-karboksibentsaldehydiä 250 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 15 ml tionyylikloridia ja 0,5 ml dimetyyliformamidia. Reaktioseosta palautustislataan 6-7 tunnin ajan ja se haihdutetaan sen jälkeen kuiviin. Kiteytettäessä 100 ml:sta eetteriä saatiin 27,0 g 3-bentsyylimerkpto-4-kloorikarbonylibentsaldehydiä (a).

#### Esimerkki 1

Liuos, joka sisältää 10 g 3-bentsyylimerkpto-4-kloorikarbonylibentsaldehydiä 100 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään  $10^{\circ}-15^{\circ}\text{C}$ :ssa 1 tunnin aikana liuokseen, joka sisältää 15,0 g vedetöntä alumiinitrikloridia ja 6,0 ml nitrometaania 150 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktioseos kaadetaan 300 ml:aan jääkylmää 2N kloorivetyhappoa ja sekoitetaan 30 minuutin ajan. Metyleenikloridikerros pestään 200 ml:lla 2N kloorivetyhappoa, kaksi kertaa 200 ml:lla vettä ja kaksi kertaa 200 ml:lla kyllästettyä natriumkloridia. Vesikerrokset uutetaan talteen kahdella 100 ml:n annoksella metyleenikloridia. Metyleenikloridiuutteet yhdistetään, kuivataan vedettömän natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 8,2 g raakatuotetta, joka lietetään etyyliasetaattiin ja suodatetaan. Etyyliasetaattisuodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännös liuotetaan uudelleen metyleenikloridiin ja perkoloidaan 56 g:n läpi piihappoa. Fraktiot, joissa esiintyy rengasmuodossa oleva aldehydi, yhdistetään, konsentroidaan vakuuissa ja kiteytetään eetteristä, jolloin saadaan 5,5 g 6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-karboksialdehydiä (1), jonka sulamispiste on  $100,5^{\circ} - 103^{\circ}\text{C}$ .

Esimerkki 2

Yksi gramma 6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-karboksi aldehydiä (1) liuotetaan 40 ml:aan tetrahydrofuraania. Liuos jäähdytetään 0°C:een ja tyypeä johdetaan liuoksen läpi kymmenen minuutin ajan. Tämän jälkeen lisätään 0,5 ml klooriasetonitriiliä, ja sen jälkeen 240 mg jauhemuodossa olevaa natriummetoksidia. Reaktioseosta sekoitetaan 45 minuutin ajan, se tehdään happamaksi etikkahapolla ja haihdutetaan pieneen tilavuuteen vakuuissa. Lisätään 20 ml vettä ja 60 ml etyyliasettaattia. Etyyliasettaattiuute pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan noin 1,1 g raakatuotetta, joka perkoloidaan 10 g:n läpi pihappogeeliä metyleenikloridin avulla, jolloin saadaan puhdistettu tuote, joka sisältää 3-(6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-yyli)-glysidonitriiliä (2).

Esimerkki 3

Esimerkissä 2 saatu puhdistettu tuote, joka sisältää 3-(6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-yyli)-glysidonitriiliä, sekoitetaan 10 ml:aan etikkahappoa. Lisätään liuos, joka sisältää 1,2 ml 30 % bromivetyä etikkahapossa ja sekoitetaan 15-30 minuutin ajan. Täten saatu liuos kaadetaan 100 ml:aan vettä ja muodostuva keltainen saostuma suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan vakuuissa, jolloin jää jäljelle noin 1,0 g tuotetta, joka sisältää 3-(6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-yyli)-2-hydroksi-3-bromipropionitriiliä (3).

Esimerkki 4

Noin 750 mg esimerkissä 3 saatua 3-(6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-yyli)-2-hydroksi-3-bromipropionitriiliä (3) suspendoidaan 10 ml:aan tolueenia. Täten saatuaan lietteeseen lisätään 1,1 ekvivalenttia sekä etikkahapon anhydridiä että pyridiiniä ja reaktioseosta sekoitetaan 10° - 15°C:ssa 1-1 1/2 tunnin ajan (tarkkaillen ohutkerroskromatografian avulla, milloin asetyloituminen on reaktioseoksessa tapahtunut täydellisesti), jolloin saadaan liuos, joka sisältää 3-(6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-yyli)-2-asetoksi-3-bromipropionitriiliä (4, Ac = asetyyli).

Esimerkki 5

Esimerkissä 4 saatuun liuokseen, joka sisältää 3-(6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-yyli)-2-asetoksi-3-bromipropionitriiliä (4, Ac = Asetyyli), lisätään 1,1 ekvivalenttia trietyyliamiinia huoneen lämpötilassa. Reaktioseosta pidetään huoneen lämpötilassa 15-45 minuutin ajan (kunnes bromivety on poistunut täydellisesti) ja täten saatu liuos kaadetaan 50 ml:aan vettä ja uutetaan 50 ml:lla etyyliasetaattia. Etyyliasetattiuute pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 0,6 g öljymäistä tuotetta, joka sisältää 3-(6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-yyli)-2-asetoksiakrylonitriiliä (5, Ac = asetyyli).

Esimerkki 6A

Esimerkissä 5 saatua tuotetta, joka sisältää 3-(6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-yyli)-2-asetoksiakrylonitriiliä (5, Ac = asetyyli), käsitellään 20 ml:lla laimeata liuosta, joka sisältää natriumhydroksidia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, huoneen lämpötilassa 2-3 tunnin ajan. Tetrahydrofuraani haihdutetaan vakuu-  
missa, lisätään 60 ml vettä ja seosta uutetaan 50 ml:lla etyyliasetaattia. Vesikerros tehdään happamaksi 2N kloorivetyhapolla ja uutetaan 50 ml:lla etyyliasetaattia. Etyyliasetattiuute haihdutetaan ja täten saatu jäännös kiteytetään eetteristä, jolloin saadaan noin 410 mg tuotetta, josta 100 mg perkoloidaan pihapon läpi ja täten puhdistetut fraktiot yhdistetään, haihdutetaan kuiviin ja kiteytetään bentseeniliuoksesta, jolloin saadaan 6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-etikkahappoa (6), jonka sulamispiste on 156-157°C.

Esimerkki 6B

1,5 g 3-(6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-yyli)-2-asetoksiakrylonitriiliä (5, Ac = asetyyli) liuotetaan 12 ml:aan dioksaania ja liuokseen lisätään 2,0 ml konsentroitua kloorivetyhappoa. Reaktioseosta kuumennetaan 65°C - 75°C:ssa sekoittaen 4 tunnin ajan (ohutkerroskromatografian osoittaessa lähtöaineen puuttumisen). Reaktioseos kaadetaan 150 ml:aan vettä ja uutetaan 60 ml:lla etyyliasetaattia. Etyyliasetattiliuos pestään kerran 50 ml:lla vettä ja kerran 50 ml:lla kyllästettyä suolaliuosta. Pesuvedet uutetaan

uudelleen 30 ml:lla etyyliasetaattia. Etyyliasetattiutteet yhdistetään, kuivataan vedettömän natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan jäännös. Kiteytettäessä jäännös bentseenistä saatiin ensin 0,7 g 6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-etikkahappoa (6), jonka sulamispiste oli  $153^{\circ}$ - $155^{\circ}$ C; kiteytettäessä toisen kerran bentseenistä saatiin tuotteen sulamispisteeksi  $156^{\circ}$ - $157^{\circ}$ C.

## Patenttivaatimukset.

1. 6,11-dihydrodibentso- $\langle b, e \rangle$ -tiepin-11-oni-3-karboksaldehydi.
2. Menetelmä 6,11-dihydrodibentso- $\langle b, e \rangle$ -tiepin-11-oni-3-etikkahapon valmistamiseksi, jossa menetelmässä
  - (a) saatetaan 3-bentsyylimerkaptto-4-kloorikarbonylibentsaldehydi rengasmuotoon, jolloin saadaan 6,11-dihydrodibentso- $\langle b, e \rangle$ -tiepin-11-oni-3-karboksaldehydiä;
  - (b) käsitellään vaiheessa (a) saatua yhdistettä alkyloivala aineella ja emäksellä, jolloin saadaan 3-(6,11-dihydrodibentso- $\langle b, e \rangle$ -tiepin-11-oni-3-yyli)-glysidonitriiliä;
  - (c) käsitellään vaiheessa (b) saatua yhdistettä halogeenivetyllä, jolloin saadaan 3-(6,11-dihydrodibentso- $\langle b, e \rangle$ -tiepin-11-oni-3-yyli)-2-hydroksi-3-halogeenipropionitriiliä,
  - (d) vaiheessa (c) saatu yhdiste asyloidaan, jolloin saadaan 3-(6,11-dihydrodibentso- $\langle b, e \rangle$ -tiepin-11-oni-3-yyli)-2-asyloksi-3-halogeenipropionitriiliä;
  - (e) vaiheessa (d) saadusta yhdisteestä poistetaan halogeenivety, jolloin saadaan 3-(6,11-dihydrodibentso- $\langle b, e \rangle$ -tiepin-11-oni-3-yyli)-2-asyloksikarylonitriiliä; ja
  - (f) vaiheessa (e) saatu yhdiste hydrolysoidaan.
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, jossa:
  - (a) rengasmuotoon saattaminen suoritetaan aluminiumtrikloridin avulla;
  - (b) alkyloiva aine on klooriasetonitriili ja emäs on natriummetoksidi;
  - (c) halogeenivety on bromivety ja happo on etikkahappo;
  - (d) asyloiva aine on etikkahapon anhydridi;
  - (e) halogeenivety poistetaan trietyyliamiinin avulla; ja
  - (f) hydrolyysi suoritetaan natriumhydroksidin tai kloorivetyhapon avulla.
4. Menetelmä 6,11-dihydrodibentso- $\langle b, e \rangle$ -tiepin-11-oni-3-karboksaldehydin valmistamiseksi, jossa menetelmässä 3-bentsyylimerkaptto-4-kloorikarbonylibentsaldehydi saatetaan rengasmuotoon.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, jossa rengasmuotoon saattaminen tapahtuu aluminiumtrikloridin avulla.

6. Menetelmä 6,11-dihydrodibentso- $\langle b, e \rangle$ -tiepin-11-oni-3-etikkahapon valmistamiseksi, jossa menetelmässä hydrolysoidaan 3-(6,11-dihydrodibentso- $\langle b, e \rangle$ -tiepin-11-oni-3-yyli)-2-asyloksiakrylonitriili.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, jossa 3-(6,11-dihydrodibentso- $\langle b, e \rangle$ -tiepin-11-oni-3-yyli)-2-asetoksiakrylonitriili hydrolysoidaan natriumhydroksidilla.

8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, jossa 3-(6,11-dihydrodibentso- $\langle b, e \rangle$ -tiepin-11-oni-3-yyli)-2-asetoksiakrylonitriili hydrolysoidaan kloorivetyhapolla.

Patentkrav

1. 6,11-dihydrodibenso[b,e]tiepin-11-on-3-karboxaldehyd.
2. Sätt att framställa 6,11-dihydrodibenso[b,e]tiepin-11-on-3-ättiksyra, k ä n n e t e c k n a t av att man
  - (a) cykliserar 3-bensylmerkapto-4-klorkarbonylbensaldehyd för att framställa 6,11-dihydrodibenso[b,e]tiepin-11-on-3-karboxaldehyd,
  - (b) behandlar den enligt (a) framställda föreningen med ett alkyleringsmedel och en bas för att framställa 3-(6,11-dihydrodibenso[b,e]tiepin-11-on-3-yl)-glycidonitril,
  - (c) behandlar föreningen enligt steg (b) med en vätehalogenid för att framställa 3-(6,11-dihydrodibenso[b,e]tiepin-11-on-3-yl)-2-hydroxi-3-halopropionitril,
  - (d) acylerar föreningen enligt steg (c) för att framställa en 3-(6,11-dihydrodibenso[b,e]tiepin-11-on-3-yl)-2-acyloxi-3-halopropionitril,
  - (e) dehydrohalogenerar en förening enligt steg (d) för att framställa en 3-(6,11-dihydrodibenso[b,e]tiepin-11-on-3-yl)-2-acyloxiakrylonitril och
  - (f) hydrolyserar en förening enligt steg (e).
3. Sätt enligt krav 2, k ä n n e t e c k n a t av att
  - (a) cykliseringen utföres med aluminiumtriklorid,
  - (b) alkyleringsmedlet utgöres av kloracetnitril och basen utgöres av natriummetoxid,
  - (c) vätehalogeniden utgöres av bromväte och syran utgöres av ättiksyra,
  - (d) acyleringsmedlet utgöres av ättiksyraanhydrid,
  - (e) dehydrohalogeneringen utföres med trietylamin och
  - (f) hydrolysen utföres med natriumhydroxid eller klorvätesyra.
4. Sätt att framställa 6,11-dihydrodibenso[b,e]tiepin-11-on-3-karboxaldehyd, k ä n n e t e c k n a t av att man cykliserar 3-bensylmerkapto-4-klorkarbonylbensaldehyd.
5. Sätt enligt krav 4, k ä n n e t e c k n a t av att cykliseringen utföres med aluminiumtriklorid.
6. Sätt att framställa 6,11-dihydrodibenso[b,e]tiepin-11-on-3-ättiksyra, k ä n n e t e c k n a t av att man hydrolyserar en 3-(6,11-dihydrodibenso[b,e]tiepin-11-on-3-yl)-2-acyloxiakrylonitril
7. Sätt enligt krav 6, k ä n n e t e c k n a t av att man hydrolyserar 3-(6,11-dihydrodibenso[b,e]tiepin-11-on-3-yl)-2-acetoxi-

akrylonitrilen med natriumhydroxid.

8. Sätt enligt krav 6, k ä n n e t e c k n a t av att man hydrolyserar 3-(6,11-dihydrodibenso[b,e]tiepin-11-on-3-yl)-2-acetoxiakrylonitrilen med klorvätesyra.

L 12

Hak. n:o 762234

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patent-  
ansökningar: \_\_\_\_\_

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja - Ansökningspublikationer,  
utläggings- och patenskrifter:

Suomi - Finland \_\_\_\_\_

Iso-Britannia - Storbritannien \_\_\_\_\_

Norja - Norge \_\_\_\_\_

Ranska - Frankrike \_\_\_\_\_

Ruotsi - Sverige \_\_\_\_\_

Saksa - BRD - Tyskland \_\_\_\_\_

Sveitsi - Schweiz \_\_\_\_\_

Tanska - Danmark \_\_\_\_\_

USA 3.987.044 C07D 241/16

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

5/9-80 Pentti Järvinen

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