

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 944413 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **944413**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C 45/00
C07C 45/42
C07C 47/52
C07C249/02
C07C251/16**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.03.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.09.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.11.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **25.03.1993 PCT/US1993/002803**
Internationell ansökan - International
application

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

25.03.1992 US 858384

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •SmithKline Beecham Corporation, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102,
AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •SmithKline Beecham p.l.c., New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Gombatz, Kerry Joseph, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Forth, Michael Anthony, Kent TN11 9AN, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Hayes, Jerome Francis, Kent TN11 9AN, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 •Mitchell, Michael Barry, Kent TN11 9AN, ISO-BRITANNIA, (GB)

5 •Smith, Stephen Alexander, Kent TN11 9AN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Menetelmiä ja välituotteita 2-substituoitujen bentsaldehydien valmista miseksi

Förfaranden och mellanprodukter för framställning av 2-substituerade b entsaldehyder

Menetelmiä ja välituotteita 2-asemasta substituotujen bentsaldehydien valmistamiseksi - Metoder och mellanprodukter för framställning av 2-substituerade bentsaldehyder

5

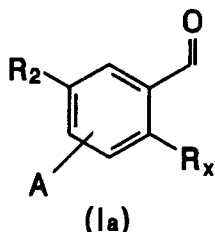
Keksinnön ala

Keksintö liittyy uusiin välituotteisiin ja menetelmiin farmaseuttisesti aktiivisten aineiden synteesissä käyttökelpoisten välituotteiden valmistamiseksi.

Keksinnön tausta

2-asemasta substituoidut bentsaldehydit ovat käyttökelpoisia välituotteita farmaseuttisesti aktiivisten yhdisteiden valmistamiseksi. Esimerkiksi tiettyjä yhdisteitä, jotka ovat leukotrieeniantagonisteja ja käyttökelpoisia astman hoidossa, voidaan valmistaa 2-asemasta substituoiduista bentsaldehydeistä, joilla on yleinen kaava (Ia):

20



25 jossa:

R_x on $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-M$;

a on 0 tai 1;

30

b on 3 - 14;

c on 0 tai 1;

35

L ja T ovat toisistaan riippumatta rikki, happi tai CH_2 ; ja

M on C_{1-4} -alkyyli, etynyly, trifluorimetyyli, isopropenyly, furanyyli, tienyly, sykloheksyly tai fenyyli, joka on vaihtoehtoisesti monosubstituoitu Br:lla, Cl:lla, CF_3 :lla, C_{1-4} -alkyyllilla, C_{1-4} -alkoksilla, metyyylitiolla tai trifluorimetyylitiolla;

5

R_2 ja A ovat toisistaan riippumatta H, CF_3 , C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi, CF, Cl, Br, I, OH, NO_2 tai NH_2 ;

10 tai R_1 ja A ovat H ja R_2 on $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-M$, jossa a, b, c, L, T, ja M ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset.

15

Tällaisia yhdisteitä on kuvattu esimerkiksi US-patenttijulkaisussa nro 4 820 719, US-patenttijulkaisussa nro 4 874 792 ja julkaisussa EP-A 0 296 732, joiden patenttiselitykset on liitetty tähän keksintöön siihen oikeuttavien säännösten nojalla. Tämän mukaisesti näissä julkaisuissa on raportoitu kaksi yleistä menetelmää 2-asemasta substituoitujen bentsaldehydin valmistamiseksi: 1) palladiumin katalysoima substituoitujen 1-alkynylyyhdisteen additio 2-halogeeneibentsaldehydiin saa aikaan kytkeytymisen, jolla 2-(1-alkynyly)bentsaldehydi saadaan suoraan ja 2) 2-metoksibentsoehappo voidaan muuntaa 2-(2-metoksifenyyli)-4,4-dimetyylioksatsoliiniksi ja käsitellä Grignardin alkyyli- tai aralkyylireagenssilla vastaavan 2-(2-alkyylifenyyli)-4,4-dimetyylioksatsoliinin tai 2-(2-aralkyylifenyyli)-4,4-dimetyylioksatsoliinin valmistamiseksi (2-asemasta substituidun oksatsoliinin myöhempi käsittely metyylijodidilla, pelkistys natriumboorihydridillä ja tämän jälkeen tehty happohydrolyysi tuottaa vastaavan 2-asemasta substituidun bentsaldehydin). Tämä viimeksi mainittu menetelmä perustuu menetelmiin, jotka on kuvattu julkaisussa Meyers, et al., J. Org. Chem. 43 (1978) 1372. Samanlaisia menetelmiä 2-asemasta substituoitujen bentsaldehydien valmistamiseksi on kuvattu julkaisussa Perchonock, et al., J. Med. Chem 28 (1985) 1145. Näissä menetelmissä käytetään tavallisesti reagensseja,

20

25

30

35

jotka syrjäyttävät toiminnallisesti substituentteja aryyli-
renkaassa.

Menetelmiä orto-substituentin lisäämiseksi aryylirengaaseen
5 tekemällä aryylirengas nukleofiiliseksi ovat myös tunnettu-
ja. Julkaisussa Org. Reactions 26 (1979) 43 - 61, on kuvatu-
tu, että tietyt toiminnalliset ryhmät, jotka sisältävät
typpiheteroatomeja ja jotka ovat kiinnittyneinä fenyyli-
renkaisiin, voivat stabiloida fenyylirengaan litiaatiota
10 vastaan, edullisesti orto-asemassa. Litioitu kohta voidaan
sitten käsitellä sopivalla elektrofiilisella reagenssilla
substituoinnin aikaansaamiseksi. Toiminnalliset ryhmät,
joiden on tässä keksinnössä raportoitu olevan erityisen
tehokkaita tähän tarkoitukseen, ovat mono- tai dialkyyli-
15 amideja, amiineja, N,N-dialkyylihydratsoneja, imidatso-
liineja ja oksatsoliineja. Julkaisussa De Silva, et al.,
Tetrahedron Lett. (1978) 5107, on raportoitu bentsamidin
orto-asemaan tehdystä litiaatiosta käyttämällä sek-butyylili-
tiumia ja di-isopropyyliamiinia, ja julkaisussa Trécourt,
20 et al., J. Org. Chem. 53 (1988) 1367, on raportoitu 2-
metoksipyridiinin orto-asemaan suoritettu litiaatio metyyli-
litiumilla ja katalyyttisellä määrällä di-isopropyyli-
amiinia. Aryylikarbimiinien käyttökelpoisuuden synteeseissä
on kuitenkin raportoitu olevan rajoitettua, koska niillä
25 esiintyy vahingollista taipumusta atsometiinisidoksessa
tapahtuvaan reaktioon ja alfa-deprotonaatioon. Tätä kysymys-
tä on käsitelty julkaisussa Org. Reactions 26 (1979) 57-58.
Julkaisussa Zeigler, et al., J. Org. Chem. 41 (1976) 1564,
on raportoitu, että aryylikarbimiinit voidaan indusoida
30 läpikäymään litiaation orto-asemaan, mikäli näissä esiintyy
tämän vieressä oleva eetterisubstituentti.

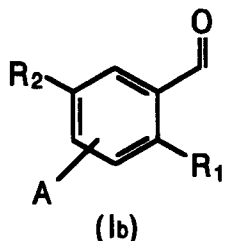
On lisäksi raportoitu, että metyyliiryhmät voidaan litioda,
mikäli nämä sijaitsevat bentsamidien, 2-fenyyli-imidatsoliini-
35 nien ja 2-fenyylioksatsoliinien orto-asemassa. Siten jul-
kaisussa Watanabe, et al., J. Org. Chem. 49 (1984) 742, on
raportoitu ketjun pidentämisestä orto-toluamidin välityksel-

lää isokumariniinien synteesissä; julkaisussa Gschwend, et al.,
J. Org. Chem. 40 (1975) 2008, on raportoitu bentsyyliketjun
pidentämisestä litioimalla 2-(o-tolyyli)oksatsoliineja; ja
julkaisussa Houlihan, US-patenttijulkaisu nro 4 100 165, on
raportoitu dilitioidun 2-(o-tolyyli)imidatsoliinin konden-
saatiosta estereillä ja asyylihalogenideilla.

Tämän keksinnön mukaisten 2-asemasta substituoitujen bents-
aldehydien synteesiin soveltuviin nykyisiin menetelmiin
käytetään kalliita reagensseja tai useita menetelmävaihteita,
jotka tekevät ne vähän houkutteleviksi 2-asemasta substi-
tuoitujen bentsaldehydien kaupallista valmistusta varten.
Siten on tarvetta saada käyttöön tehokas vaihtoehtoinen
menetelmä 2-asemasta substituoitujen bentsaldehydien valmis-
tamiseksi.

Keksinnön yhteenveto

Tämän keksinnön tavoitteena on saattaa käyttöön uusi ja
tehokas menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on
kaava (Ib):



jossa:

R_1 on $\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{L}_1)_p-(\text{CH}_2)_q-(\text{L}_2)_r-\text{CH}_2-(\text{T})_s-\text{Z}$;

L_1 ja L_2 ovat toisistaan riippumatta CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ tai $\text{C}\equiv\text{C}$;

q on 0 - 8;

p , r ja s ovat toisistaan riippumatta 0 tai 1;

T on O, S, CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{C}\equiv\text{C}$; ja

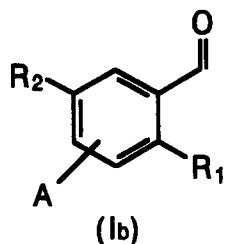
Z on C₁₋₄-alkyyli, etynyli, trifluorimetyyli, isopropenyli, furanyyli, tienyyli, sykloheksyyli tai fenyyli, joka on vaihtoehtoisesti monosubstituoitu CF₃:lla, C₁₋₄-alkyyllilla, C₁₋₄-alkoksilla, metyyliitiolla tai trifluorimetyyliitiolla; ja

5

R₂ ja A ovat toisistaan riippumatta H, CF₃, C₁₋₄-alkyyli, F, Cl, Br tai I.

10

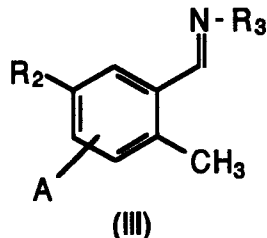
Yksi tämän keksinnön ominaispiirre on menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava:



15

jossa A, R₁, R₂, L₁, L₂, q, p, r, s, T ja Z ovat edellä olevan kaavan (Ib) kuvauksen mukaiset, joka käsittää sen, että saatetaan yhdiste, jolla on kaava

20



25

jossa:

R₂ ja A ovat edellä olevan kaavan (Ib) kuvauksen mukaiset

30

R₃ on C₁₋₆-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, (CH₂)_t-fenyyli tai N(R')₂;

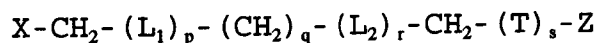
R' on C₁₋₆-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, (CH₂)_t-fenyyli; ja

35

t on 0 tai 1;

reagoimaan emäksen ja yhdisteen kanssa, jolla on kaava:

40



(IV)

jossa

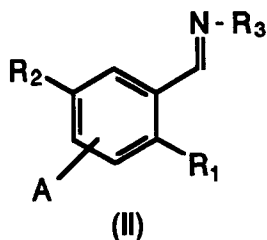
5

L_1 , L_2 , p , q , r , s , T ja Z ovat edellä olevan kaavan (Ib) kuvauksen mukaiset, ja X on syrjäytettävissä oleva ryhmä;

ja käsitellään tämän tuotetta hapolla.

10

Toinen tämän keksinnön piirre on uusi välituote, jolla on kaava (II):



15

jossa:

20

R_1 , R_2 ja A ovat edellä olevan kaavan (Ib) kuvauksen mukaiset

R_3 on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_t$ -fenyyli tai $N(R')_2$;

25

R' on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli tai $(CH_2)_t$ -fenyyli; ja

...

...

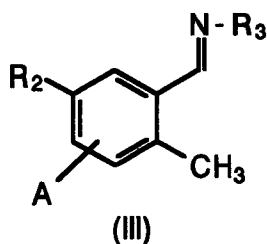
...

...

...

30

Vielä yksi tämän keksinnön piirre on menetelmä uuden kaavan (II) mukaisen välituotteen valmistamiseksi, joka käsittää sen, että saatetaan yhdiste, jolla on kaava (III):



35

...

...

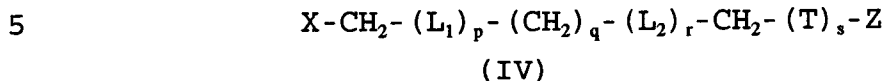
...

...

...

jossa A, R₂ ja R₃ ovat kaavan (II) kuvauksen mukaiset,

reagoimaan emäksen ja yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IV):



jossa L₁, L₂, p, q, r, s, T ja Z ovat edellä olevan kaavan (Ib) kuvauksen mukaiset; ja

10 X on syrjäytettävissä oleva ryhmä.

Vielä yksi tämän keksinnön piirre on parannettu menetelmä kaavan (II) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää sen, että reaktioseokseen lisätään katalyyttinen määrä orgaanista amiinia ennen emäksen lisääystä.

15

Vielä yksi tämän keksinnön piirre on parannettu menetelmä kaavan (II) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää sen, että reaktioseokseen lisätään natrium- tai kaliumalkoksidia.

20

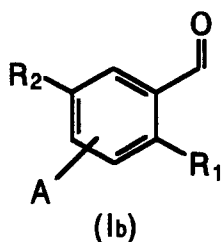
Vielä yksi tämän keksinnön piirre on parannettu menetelmä kaavan (II) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää sen, että reaktio suoritetaan tietyllä lämpötila-alueella.

25

Keksinnön yksityiskohtainen selitys

Tässä keksinnössä on selitetty käyttökelpoisia välituotteita sekä menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava (Ib):

30



jossa:

35

R_1 on $\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{L}_1)_p-(\text{CH}_2)_q-(\text{L}_2)_r-\text{CH}_2-(\text{T})_s-\text{Z}$;

L_1 ja L_2 ovat toisistaan riippumatta CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ tai $\text{C}\equiv\text{C}$;

5 q on 0 - 8;

p , r ja s ovat toisistaan riippumatta 0 tai 1;

T on O, S, CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{C}\equiv\text{C}$; ja

10

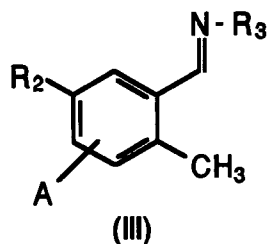
Z on C_{1-4} -alkyyli, etynyly, trifluorimetyyli, isopropenyly, furanyly, tienyly, sykloheksyly tai fenyly, joka on vaihtoehtoisesti monosubstituoitu CF_3 :lla, C_{1-4} -alkyyllilla, C_{1-4} -alkoksilla, metyylylitiolla tai trifluorimetyylitiolla; ja

15

R_2 ja A ovat toisistaan riippumatta H, CF_3 , C_{1-4} -alkyyli, F, Cl, Br tai I,

joka käsittää sen, että saatetaan yhdiste, jolla on kaava:

20



jossa

R_2 ja A ovat edellä olevan kuvauksen mukaiset;

30

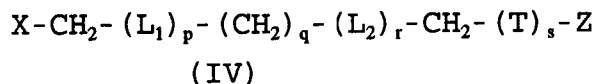
R_3 on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(\text{CH}_2)_t$ -fenyly tai $\text{N}(\text{R}')_2$;

R' on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(\text{CH}_2)_t$ -fenyly; ja

35

t on 0 tai 1;

reagoimaan emäksen ja yhdisteen kanssa, jolla on kaava:



jossa

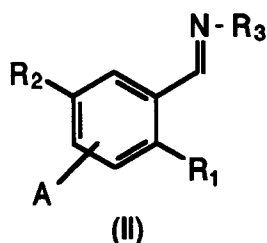
5 L_1 , L_2 , p , q , r , s , T ja Z ovat edellä olevan kuvauksen mukaiset; ja

X on syrjäytettävissä oleva ryhmä;

10 ja käsitellään tämän tuotetta hapolla.

Edellä olevan mukaisesti tässä keksinnössä on selitetty uusia välituotteita, joilla on kaava (II):

15



jossa

20

R_1 on $CH_2CH_2-(L_1)_p-(CH_2)_q-(L_2)_r-CH_2-(T)_s-Z$;

L_1 ja L_2 ovat toisistaan riippumatta CH_2CH_2 , $CH=CH$ tai $C\equiv C$;

25

q on 0 - 8;

30

p , r ja s ovat toisistaan riippumatta 0 tai 1;

35

T on O, S, CH_2 , $CH=CH$, $C\equiv C$; ja

Z on C_{1-4} -alkyyli, etynyly, trifluorimetyyli, isopropenyly, furanyly, tienyly, sykloheksyly tai fenyyli, joka on vaihtoehtoisesti monosubstituoitu CF_3 :lla, C_{1-4} -alkyyllilla, C_{1-4} -alkoksilla, metyyliitiolla tai trifluorimetyyliitiolla;

35

R_2 ja A ovat toisistaan riippumatta H, CF_3 , C_{1-4} -alkyyli, F, Cl, Br tai I;

40

R_3 on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_t$ -fenyyli tai $N(R')_2$;

R' on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_t$ -fenyyli; ja

5

t on 0 tai 1.

On tarkoituksenmukaista, että Z on fenyyli ja L_1 ja L_2 ovat CH_2CH_2 .

10

On tarkoituksenmukaista, että R_3 on t -butyyli.

On tarkoituksenmukaista, että p , r , ja s ovat 1.

15

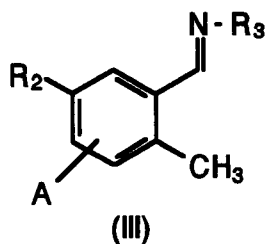
On tarkoituksenmukaista, että q on 0 - 2.

On tarkoituksenmukaista, että T on CH_2 tai $C\equiv C$.

20

Edullinen yhdiste on N -[2-(8-fenyylioktyyli)fenyyli]-metyleenil-1,1-dimetyylietaaniamidi.

Uusia kaavan (II) mukaisia välituotteita valmistetaan menetelmällä, joka käsittää sen, että saatetaan yhdiste, jolla on kaava (III):



jossa

R_2 ja A ovat toisistaan riippumatta H , CF_3 , C_{1-4} -alkyyli, F , Cl , Br tai I ;

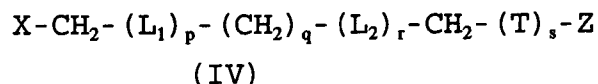
35

R_3 on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_t$ -fenyyli tai $N(R')_2$;

R' on C₁₋₆-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, (CH₂)_t-fenyyli; ja

t on 0 tai 1;

5 reagoimaan emäksen ja yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IV):



jossa

10

L₁ ja L₂ ovat toisistaan riippumatta CH₂CH₂, CH=CH tai C≡C;

q on 0 - 8;

15

p, r ja s ovat toisistaan riippumatta 0 tai 1;

T on O, S, CH₂, CH=CH tai C≡C; ja

20

Z on C₁₋₄-alkyyli, etynylyli, trifluorimetyyli, isopropenylyli, furanyyli, tienyyli, sykloheksyyli tai fenyyli, joka on vaihtoehtoisesti monosubstituoitu CF₃:lla, C₁₋₄-alkyyllillä, C₁₋₄-alkoksilla, metyyylitiolla tai trifluorimetyylitiolla; ja

25

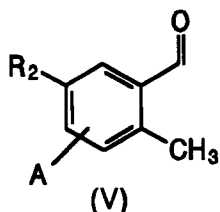
X on syrjäytettävissä oleva ryhmä.

30

Tässä keksinnössä on sen edullisessa sovellutusmuodossa kuvattu menetelmä kaava (Ib) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka käsittää sen, että saatetaan kaavan (III) mukainen yhdiste reagoimaan emäksen ja kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa, ja sen, että reaktioseosta käsitellään hapolla. Edullisessa sovellutusmuodossa lähtöaineet muunnetaan siten tuotteiksi yhdessä reaktioastiassa välituotetta eristämättä. Menetelmässä käytetään hyväksi vaikeuksitta saatavilla olevia materiaaleja ja sitä käyttäen saadaan tuotannollisesti tehokas saanto lukumäärällisesti mahdollisimman vähäisiä tuotantomenetelmävaiheita käyttäen.

35

Kaavan (III) mukaiset yhdisteet ovat hydratsoneja ja imiinejä, tai Schiffin emäksiä, ja niitä valmistetaan tavallisesti millä tahansa menetelmällä, joka on tällä alalla tunnettu tällaisten yhdisteiden valmistamisessa. Yksi menetelmä näiden imiinien valmistamiseksi käsittää sen, että yhdiste, jolla on kaava (V):



saatetaan reagoimaan kaavan R_3-NH_2 mukaisen amiinin tai hydratsiinin kanssa. Tällaiset reaktiot suoritetaan tavallisesti sekoittamalla lähtöaineet vedettömään liuottimeen ja vaihtoehtoisesti kuumentamalla näitä kahta lähtöainetta. Voidaan käyttää dehydroivia aineita reaktion ohjaamiseksi tuotteen suuntaan, mikäli tällainen on tarpeellista. Tavallisia dehydroivia aineita ovat esimerkiksi molekyyliseulat tai magnesiumsulfaatti. Dehydraatio voidaan vaihtoehtoisesti saada aikaan käyttämällä reaktiossa muodostuneen veden atseotrooppista tislausta asianmukaisesta liuottimesta, kuten bentseenistä tai tolueenista. Ryhmä R_3 on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, bentsyyli, fenyyli tai $N(R')_2$. Sopivia reagensseja ovat sykloheksyyliamiini, t-butyylimamiini, aniliini ja N,N-dimetyylihydratsiini. Edullinen on t-butyylimamiini.

Kaavan (IV) mukainen elektrofiilinen yhdiste valmistetaan tavanomaisin menetelmin, kuten menetelmillä, joita on kuvattu julkaisuissa US-patenttijulkaisu nro 4 820 719, US-patenttijulkaisu nro 4 874 792, julkaisussa EPA 0 296 732 ja julkaisussa Perchonock, et al., J. Med. Chem. 28 (1985) 1145, jotka on liitetty tähän keksintöön siihen oikeuttavien säännösten nojalla. Elektrofiilisen yhdisteen X-ryhmä edustaa syrjäytettävissä olevaa ryhmää, joka voi olla mikä tahansa sellainen ryhmä, jonka kaavan (III) mukaisesta yhdisteestä valmistettu hiilinuoleofiili kykenee syrjäyttämään.

Tähän tarkoitukseen soveltuu suuri joukko syrjäytettävissä olevia ryhmiä, kuten alkyyli- ja aryylisulfonaatit, alkyyli- ja aralkyyliasetaatit, bentsoaatit ja halogeenit. Näitä ryhmiä edustavia esimerkkejä ovat Cl, Br, I, R_4SO_3 ja R_4CO_2 , jossa R_4 on C_{1-4} -alkyyli, joka on vaihtoehtoisesti substituoitu 1 - 5 fluoriatomilla, tai fenyyli, joka on vaihtoehtoisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeni-, C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkoksi- tai nitror ryhmällä. Edustavia esimerkkejä syrjäytettävissä olevista ryhmistä ovat tolueenisulfonaatti, bromibentseenisulfonaatti, nitrobentseenisulfonaatti, metaanisulfonaatti, trifluorimetaanisulfonaatti, asetaatti, klooriasetaatti, trifluoriasetaatti, bentsoatti, bromibentsoatti, klooribentsoatti, nitrobentsoatti, kloori, bromi tai jodi. Kloori ja bromi ovat edullisia. Kloori on erityisen edullinen.

Kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden X-ryhmä, mikäli se ei esiinny prekursorissa, valmistetaan tavallisesti vastaavasta alkoholista asiaankuuluvan asyylihalogenidin, anhydridin, sulfonyylihalidin tai asiaankuuluvan halogenoivan aineen kanssa tehtävällä reaktiolla. Tyypillisiä tällaisia reagensseja ovat tolueenisulfonyylikloridi, bromibentseenisulfonyylikloridi, nitrobentseenisulfonyylikloridi, metaanisulfonyylikloridi, asetyylikloridi, klooriasetyylikloridi, trifluorietikkahappoanhydridi, bentsoyylikloridi, bromibentsoyylikloridi, klooribentsoyylikloridi, nitrobensoyylikloridi, oksalyylikloridi tai -bromidi, suolahappo, hydrobromihappo, hydrojodihappo, fosforitribromidi, fosforitrikloridi, fosforioksikloridi ja hiilitetrabromidi yhdessä trifenyylifosfiinin kanssa. Yhdisteitä, joilla on kaava $HO-CH_2-(L_1)_p-(CH_2)_q-(L_2)_r-CH_2-(T)_s-Z$, jossa T on CH_2 , L_1 ja L_2 ovat toisistaan riippumatta CH_2CH_2 ja Z on C_{1-4} -alkyyli tai fenyyli, on tavallisesti saatavilla kaupallisesti. Yhdisteitä, jossa T on O, S tai $C\equiv C$, voidaan valmistaa saattamalla yhdiste $H-T-Z$ reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on rakenne $X-CH_2-(L_1)_p-(CH_2)_q-(L_2)_r-CH_2-X$, jossa X, L_1 , L_2 , T, P, Q ja R ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset, asiaankuuluvan emäksen

lääsnäollessa. Yhdisteitä, joissa T on CH=CH voidaan valmis-
 taa sellaistaen yhdisteiden puolivälityksellä, joissa T on
 C≡C, kuten Lindlarin katalyytillä, tai 5-%:sella palladioi-
 dulla bariumsulfaatilla ja vedyllä. Vedytyksellä palladium-
 5 katalyytin kanssa, kuten 5 %:isella palladioidulla hiilellä,
 saadaan yhdiste, jossa T on CH₂. Silloin kun L₁ tai L₂ ovat
 C≡C tai C=C, niin tulokseksi saatava tuote voidaan pelkistää
 myöhempanä ajankohtana sellaisen tuotteen aikaansaamiseksi,
 jossa L₁ tai L₂ ovat CH=CH tai CH₂CH₂. Esimerkiksi 1-bromi-7-
 10 fenyyliheptaani valmistetaan 1,5-dibromipentaanista ja
 fenyyliasetyleenistä n-butyylilitiumin lääsnäollessa, jonka
 jälkeen suoritetaan pelkistys vedyllä palladiumkatalyytin
 päällä. Vaihtoehtoisessa esimerkissä voidaan 1-bromi- tai 1-
 kloori-7-fenyyliheptaani valmistaa käyttämällä kuparin väli-
 15 tyksellä tapahtuvaa bentsyylimagnesiumhalogenidin kytkemistä
 1,6-dibromiheksaaniin tai 1-bromi-6-klooriheksaaniin.

Kaavan (III) mukaisen karbimiinin alkylointi aloitetaan
 saattamalla kaavan (III) mukainen yhdiste reagoimaan vahvan
 20 emäksen kanssa ortometyyliiryhmän deprotonoimeseksi. Koska
 metalloitu välituote on reaktiokykyinen veden kanssa, akti-
 vaatioreaktio suoritetaan asianmukaisella tavalla inertissä
 kuivassa atmosfäärissä, kuten typpi- tai argonatmosfäärissä,
 vaikkakin kuiva ilma on riittävä.

Aktivaatioreaktio suoritetaan aproottisessa liuottimessa.
 Sopivia liuottimia tähän reaktioon ovat yleiset alifaattiset
 tai aromaattiset hiilivetyliuottimet, jotka eivät reagoi
 vahvojen emästen kanssa. Edustavia esimerkkejä tällaisista
 30 liuottimista ovat dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, diok-
 saani, dimetoksietaani, tolueeni, bentseeni, pentaani, hek-
 saani ja petroolieetterit ja näiden seokset. Edullisia ovat
 dietyylieetteri, dioksaani ja tetrahydrofuraani. Erityisen
 edullinen on tetrahydrofuraani.

Valmistuksessa tarvitaan emäs, joka on riittävän vahva de-
 protonoimaan orto-metyyliiryhmän. Mikä tahansa emäs, joka

kykenee tällaiseen deprotonaatioon aiheuttamatta huomattavia sivureaktioita, soveltuu tähän tarkoitukseen. Tyypillisiä tällaisista emäksistä ovat alkalimetallialkyyli, alkali-

5 metalliamiini (esimerkiksi orgaanisen tai epäorgaanisen amiinin suola) tai alkalimetalliaryyli. Edullisia esimerkkejä tällaisista emäksistä ovat N-butyylilitium, sek-

butyylilitium, metyyllilitium, fenyyllilitium, litiumdi-isopropyliamidi, litiumtetrametyylipiperidiini, litium-

10 dietyyliamidi tai litiumamidi, tai vastaavat minkä tahansa näiden yhdisteiden natrium- tai kaliumsuolat. Alkyyllilitium-

reagenssit ovat erityisen soveltuvia. Edullisia ovat N-

butyylilitium, litiumtetrametyylipiperidiini ja litiumdi-

isopropyliamidi. Tässä keksinnössä ajatellaan myös, että

15 aluksi käytetyn emäksen metalli voidaan vaihtaa toiseen metalliin, esimerkiksi toiseen alkalimetalliin, kupariin, magnesiumiin tai sinkkiin. On usein avuksi käyttää pientä mooliylimäärää, kuten 1 - 25 %, emästä, täydellisen metal-

laation aikaansaamiseksi. Noin 1 mooliekvivalenttia on tavallisesti tyydyttävä. Alan ammattikokemuksen perusteella on

20 selvää, että tietyt näistä emäksistä, kuten alkalimetallialkyyli tai -aryyli voivat olla yhteensopimattomia karbi-

miinissa olevan halogeenisubstituentin kanssa ja että muut emäkset, kuten litiumdi-isopropyliamidi, voisi olla sopi-

vampi.

25 Kaavan (III) mukaisen yhdisteen reaktio emäksen kanssa suoritetaan sekoittamalla nämä kaksi lähtöainetta keskenään. Reaktio on suoritettava sellaisessa lämpötilassa, että ne saavat aikaan emäksen ortometyyli-ryhmän deprotonoitumisen, mutta eivät ole niin korkeita että niistä syntyisi sivu-

30 reaktioita. Siten optimilämpötila on riippuvainen käytetystä emäksestä ja imiini-lähtöaineista. Jos emäs on litiumdialkyyliamidi, reaktio suoritetaan tyypillisesti noin -20 - 60 °C välisessä lämpötilassa; on asiaankuuluvaa suorittaa reaktio noin -10 °C - 40 °C välisessä lämpötilassa.

Tässä keksinnössä on tehty se löytö, että saannot paranevat yllättäen, kun reaktio suoritetaan käyttäen orgaanista litiumemästä noin 15 °C - noin 35 °C:n välisessä lämpötilassa. Kun väkeviä emäksiä saatetaan reagoimaan yhdisteiden kanssa, joissa on ryhmä, joka on herkkä nukleofiiliselle hyökkäykselle, kuten funktionaalinen karbimiiniryhmä, niin on tyypillistä, että reaktiot suoritetaan noin 0 °C:n lämpötilassa tai tätä alemmissa lämpötiloissa. Näiden alempien lämpötilojen arvellaan estävän haitallisia sivureaktioita, kuten varsinaisen emäksen tai emäksen vaikutuksesta muodostuneen anionin labiiliin funktionaaliseen karbimiiniryhmään kohdistuvaa nukleofiilistä hyökkäystä. Tietyillä emäksillä, N-butyylilitiumilla jonka kanssa vaihtoehtoisesti käytettiin katalyyttistä määrää di-isopropyliamiinia tai disykloheksyyliamiinia, havaittiin sivureaktioiden yllättäen minimoituneen ja saantojen lisääntyneen, kun emäs lisättiin karbimiiniin noin 15 °C - noin 35 °C:n välisessä lämpötilassa. Reaktion suorittaminen noin 20 °C - noin 30 °C:n välisessä lämpötilassa on erityisen soveltuvaa. Yli 55 °C:n olevat lämpötilat johtavat tavallisesti haitallisten sivureaktioiden vahvistumiseen.

Elektrofiiliä, $X-CH_2-(L_1)_p-(CH_2)_q-(L_2)_r-CH_2-(T)_s-Z$:aa, lisätään tyypillisesti metallaatioreaktion mentyä loppuun. Vaikkakin elektrofiili voidaan lisätä laimentamattomana, niin se lisätään asianmukaisesti liuottimessa, kuten sellaisessa liuottimessa, jota on käytetty metalloidun välituotteen muodostamiseen. Tämän jälkeen reaktioseoksen annetaan jäädä sekoitumaan noin 15 minuutin - noin 24 h ajaksi.

Jos imiini on eristettävä, reaktioliuos laimennetaan asiaan-
kuuluvalla liuottimella, pestään vedellä ja konsentroidaan
vakuumissa öljyksi. Jos halutaan puhdistettua tuotetta,
tuote puhdistetaan tislamalla tai mikäli tämä on asiaan-
kuuluvaa, kiteyttämällä.

Kaavan (II) mukaisen yhdisteen muuntaminen bentsaldehydiksi suoritetaan sekoittamalla imiiniä minkä tahansa riittävän vahvan hapon kanssa C=N-sidoksen hydrolyysin aikaansaamiseksi. Tämän keksinnön yhteydessä katsotaan mineraalihappojen, orgaanisten happojen ja muiden näitä vastaavien happojen olevan riittävän vahvoja happoja. Esimerkiksi kaikki hapoista metaanisulfonihappo, tolueenisulfonihappo, trifluori-etikkahappo, bentsoehappo, etikkahappo, hydrofluorihappo, hydrokloorihappo, hydrobromihappo, hydrojodihappo, rikkihappo, typpihappo ja fosforihappo, ovat soveltuvia. Edullisia ovat mineraalihatot. Erityisen edullinen on hydrokloorihappo.

Edullisessa menetelmässä hydrolysoidaan tuotetta (II) sisältävä reaktioseos suoraan lisäämällä reaktioseokseen happoa. Reaktioseos lisätään tavallisesti jäähdytettyyn happoliuokseen ja sen annetaan tämän jälkeen lämmetä huoneenlämpötilaan. Reaktioseosta voidaan seurata halutun bentsaldehydin muodostumisen toteamiseksi, kuten käyttämällä analyyttistä kromatografiaa, mutta reaktioseosta sekoitetaan tyypillisesti noin 1 h - 24 h. Tämän jälkeen tuote eristetään tavanomaisin menetelmin, kuten uuttotoimenpitein.

Parannettu menetelmä kaavan (II) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi käsittää sen, että katalyyttinen määrä orgaanista amiinia lisätään reaktioseokseen ennen emäksen lisääystä erityisesti silloin kun emäksenä käytetään alkyylilitium-reagenssia. Saannot ovat suuremmat, kun seoksessa käytetään katalyyttistä määrää orgaanista amiinia, verrattuna siihen, että amiinia ei käytettäisi tai käytettäisiin täyttää mooliekvivalenttia amiinia. Sopiva orgaaninen amiini on sekundäärinen amiini. Edustavia amiineja ovat dietyyliamiini, diisopropyyliamiini, disykloheksyyliamiini, piperidiini, 2,6-dimetyylipiperidiini ja 2,2,6,6-tetrametyylipiperidiini. Erityisen sopivia ovat di-isopropyyliamiini, disykloheksyyliamiini ja 2,2,6,6-tetrametyylipiperidiini. Katalyyttinen määrä voi olla noin 0,01 - noin 0,3 mooliekvivalenttia

orgaanista amiinia karbimiinin perusteella ilmoitettuna. Noin 0,01 - noin 0,15 mooliekvivalenttia on sopiva määrä. Noin 0,01 - 0,1 mooliekvivalenttia on tyypillistä, sen mukaan mitä amiinia käytetään. Di-isopropyliamiinin ja 2,2,6,6-tetrametyylipiperidiinin ollessa kyseessä on esimerkiksi käyttökelpoista käyttää noin 0,01 - noin 0,05 ekvivalenttia.

Vielä yksi tämän keksinnön ominaispiirre on parannettu menetelmä kaavan (II) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää sen, että valmistetaan kaavan (III) mukaisen karbimiinin natrium- tai kaliumsuola ja saatetaan tämä tuote reagoimaan kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa. Esimerkiksi kaavan (III) mukaista 2-metyylifenyylikarbimiinia voidaan käsitellä emäksellä, kuten N-butyylilitiumilla tai litiumdi-isopropyliamidilla, litiumsuolan muodostamiseksi ja käsitellä vielä natrium- tai kalium emäksellä tai suolalla halutun suolan muodostamiseksi metallinvaihtoreaktiolla. Edustavia emäksiä/suoloja ovat natrium- tai kaliumalkoksidi tai natrium tai kaliumtrifluoriasetaatti. Karbimiinisuolan reaktiolla vastaavan kaavan (IV) mukaisen yhdisteen, kuten 7-fenyyliheptyylikloridin, kanssa saadaan alkyloituminen tapahtumaan matalammissa lämpötiloissa ja vähäisemmällä sivureaktiolla kuin mitä saadaan aikaan käytettäessä tähän verrattavaa karbimiinin litiumsuolaa. Kaliumsuolan käyttö on erityisen soveltuvaa.

Seuraavat esimerkit kuvaavat yhdisteiden valmistusta ja käyttöä ja menetelmiä, joista tämä keksintö koostuu.

Esimerkit

Näissä esimerkeissä käytetään kemian alan yleisiä nimityksiä ja lyhenteitä. Ellei toisin ole mainittu hankittiin reagenssit kaupallisilta toimittajilta ja niitä käytettiin pidemmälle puhdistamatta. Tetrahydrofuraani, mikäli sitä on käytetty reaktion liuottimena, kuivattiin 0,4 nm:n (4Å) molekyyliseulojan päällä, mikäli tämä oli tarpeen. Kaikki

muut liuottimet hankittiin kaupallisilta toimittajilta reagenssilaatuluokkaisina tuotteina ja niitä käytettiin pidemmälle puhdistamatta. Kaikki vedettömät reaktiot suoritettiin kuivassa typpiatmosfäärissä. Sulamispisteet määritettiin Thomas-Hover-kapillaarisulamispistelaitteella ja ne ovat korjaamattomia arvoja. Nestekromatografia suoritettiin Whatman Partisil® 5 ODS 3 RAC II -laitteella. Kaasukromatografianalyysi suoritettiin käyttäen DB-1 30 m X 0,53 mm kapillaarikolonnia. IR-spektrit otettiin Perkin-Elmer -yhtiön mallin 283 infrapunaspektrofotometrillä. FT-IR-spektrit otettiin Nicolet 6000 -FT-infrapunaspektrometrillä. Polttoanalyysit suoritettiin Perkin-Elmer-yhtiön 240 C -alkuaineanalyysilaitteella. Ellei toisin ole mainittu, otettiin kaikki ¹H-NMR (protonin magneettinen resonanssi) -spektrit 400 MHz:n taajuudella käyttäen Bruker Instruments WM 400 -spektrometriä deuterokloroformiliuoksessa. ¹³C-NMR-spektrit otettiin 100 MHz:n taajuudella. Kemialliset siirtymät on raportoitu miljoonasosina (δ) tetrametyylisilaanista kentän suuntaan alaspäin. ¹H-NMR:n lyhenteet ovat: s, singletti; d, dupletti; t, tripletti; br, leveä; m, multipletti; J, kytkentävakio Hertseinä.

Esimerkki 1

1-bromi-7-fenyylimheptaanin valmistus

Seokseen, joka sisälsi 1 500 ml (0,15 mol) 0,1 M Li₂CuCl₄:ää ja 1,6-dibromiheksaania (456,8 g, 1,87 mol, 1,25 eq) tetrahydrofuraanissa -5 - 0 °C:ssa, lisättiin seosta samalla sekoittaen bentsyylimagnesiumkloridiliuos (750 ml, tetrahydrofuraanin suhteen 2 M, 1,5 mol) 90 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 90 minuuttia, jonka jälkeen reaktio lopetettiin varovasti 2,0 l:lla kylläistä vesipitoista ammoniumkloridia. Reaktioseoksen sisäinen lämpötila pidettiin 20 °C:n alapuolella lopetuksen aikana. Seosta sekoitettiin yksi tunti huoneenlämmössä ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin 20-%:sella vesipitoisella natriumkloridilla (4 x 500 ml). Orgaaninen kerros kuivatettiin (magnesiumsulfaatti), suodatettiin ja väkevöitiin

vakuumissa 45 - 50 °C:ssa kellanruskeaksi öljyksi. Puhdistuksesta jakotislauksella vakuumissa 12-tuumaisella vakuumi-
 vaipalla varustetun Vigreux-kolonnin läpi saatiin haluttu
 tuote värittömänä öljynä (198,2 g, 52 %). Analyysinäyte
 valmistettiin uudelleentislaamalla (kp 123 - 124 °C (1,5 mm
 Hg); FT-IR (laimentamaton kalvo) 3100 - 3000, 3000 - 2800,
 2000 - 1700, 1604, 1496, 748, 699, 644 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃,
 400 MHz) δ 7,29 - 7,16 (m, 5 H), 3,40 (t, 2 H), 2,60 (t,
 2 H), 1,88 - 1,81 (m, 2 H), 1,63 - 1,60 (m, 2 H), 1,43 -
 1,32 (m, 6 H), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 142,7, 128,4, 128,2,
 125,6, 35,9, 34,0, 32,8, 31,4, 29,1, 28,6, 28,1. Analyysi,
 laskennallinen tulos yhdisteen C₁₃H₁₉Br suhteen: C, 61,19; H,
 7,50; Br, 31,31. Havaittu tulos: C, 61,25; H, 7,59, Br,
 31,47.

Esimerkki 2

7-kloori-1-fenyyliheptaanin valmistus

a) 1-bromi-6-kloori heksaani

Seosta, joka sisälsi 1,6-heksaanidiolia (30 kg, 254 mol),
 48 % hydrobromihappoa (51,0 kg, 302 mol) ja tolueenia, kuu-
 mennettiin palautusjäähdyttäen. Vesi (34,5 kg) poistettiin
 atseotrooppisissa olosuhteissa. Kun tislautuminen lakkasi,
 seos jäähdytettiin -20 °C:een ja se uutettiin väkevän suola-
 hapon (69,9 kg) ja veden (60 l) seoksella. Faasit erotettiin
 ja orgaaninen faasi kuivattiin kuumentamalla seos uudelleen
 ja poistamalla vesi atseotrooppisella tislauksella. Seos
 jäähdytettiin 65 °C:een ja siihen lisättiin dimetyyli-
 formamidia (1,11 kg). Seokseen lisättiin tionyylikloridia
 (31,41 kg, 264 mol) 45 minuutin aikana säilyttäen samalla
 seoksen lämpötila 65 - 68 °C:n välissä. Seos kuumennettiin
 109 °C:een 1,25 h aikana ja jäähdytettiin 20 °C:een. Tämän
 jälkeen se pestiin peräkkäin 20-%:sella natriumhydroksidi-
 liuoksella (100 l) ja vedellä (2 x 150 l, 1 x 100 l). To-
 lueeni (400 l) poistettiin vakuumissa, mistä saatiin bromi-
 klooriheksaania tolueeniliuoksena (85,5 kg, 55% w/w määri-
 tettynä, ja saanto oli 93 %).

b) 7-kloori-1-fenyyliheptaani

Liuos, joka sisälsi litiumtetrakloorikupraattia [THF 33 l, litiumkloridia (0,87 kg, 19,3 mol), kuparikloridia (1,4 kg, 10,4 mol)] lisättiin liuokseen, joka sisälsi bentsyyli-
 5 magnesiumkloridia (160 l 1,86-molaarista liuosta, 298 mol) tetrahydrofuraanissa 15 °C:ssa, ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Seokseen lisättiin bromiklooriheksaania to-
 lueenissa (85,5 kg liuosta, 55 % w/w määrityksen mukaan, 47,1 kg, 236 mol) kolmen tunnin aikana säilyttäen lämpötila
 10 samalla 15 - 20 °C:n välissä. Sekoitusta jatkettiin vielä 1,25 tuntia. Seokseen lisättiin 10-%:ista ammoniumkloridi-
 liuosta (263 l) 1 h aikana säilyttäen lämpötila alle 30 °C:ssa. Faasit erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin
 15 vielä ammoniumkloridiliuoksella (170 l) ja 20-%:sella natriumkloridiliuoksella (3 x 197 l). Orgaaninen liuos kon-
 sentroitiin vakuuimissa, mistä jäi jäljelle öljyä (56,8 kg, 77-%:sesti puhdasta HPLC-määrityksellä, korjattu saanto
 88 %), joka tislattiin (kp 129 - 132 °C, 200 Pa (2 milli-
 baaria), josta saatiin otsikon mukaista yhdistettä (70 %, 20
 99-%:sesti puhdasta GC-määrityksellä).

Esimerkki 3

N-[(2-metyylifenyyli)metyleenil-1,1-dimetyylietaaniamiinin
 valmistus

25 Liuosta, joka sisälsi o-tolualdehydiä (25 g, 0,21 mol) ja t-
 butyyliamiinia (27,75 g, 0,38 mol) tolueenissa (250 ml),
 palautusjäähdytettiin seosta samalla sekoittaen tavan-
 omaisissa Dean-Stark-olosuhteissa 20 h. Liuos haihdutettiin
 öljyksi, jolle suoritettiin vakuumitislauus (kp. 70 - 73 °C,
 30 0,6 mm Hg), mistä saatiin 33,9 g (93 %) tuotetta: IR
 (laimentamaton) 2980, 1645, 1460, 1375, 1210, 960, 910 cm⁻¹;
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 153,7, 137,1, 135,1, 130,5, 129,6,
 127,1, 126,4, 57,5, 29,8, 19,2; GC RT 7,6 min (DB-1, 30 m x
 0,53 mm, ohjelma: 100 °C 5 min, 100 - 260 °C nopeudella
 35 15 °C/min, pidetään 260 °C:ssa 12 min).

Esimerkki 42-metyylibentsaldehydidimetyylihydratsonin valmistus

Liuosta, joka sisälsi o-tolualdehydiä (25,0 g, 0,21 mol) ja 1,1-dimetyylihydratsiinia (25,2 g, 0,42 mol) palautus-
 5 jäähdytettiin tolueenissa (200 ml) 24 h. Liuos konsentroidtiin vakuuissa ja jäljelle jääneelle öljylle suoritettiin vakuumittilaus (51 - 60 °C, 0,2 mm Hg), mistä saatiin otsonin mukaista yhdistettä (31,98 g, 94 %): IR (laimentamaton) 2950, 2850, 1580, 1550, 1455, 1025, 745 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃,
 10 400 MHz) δ 7,8 - 7,6 (m, 1 H), 7,4 - 7,3 (m, 1 H), 7,1 - 6,9 (m, 3 H), 2,9 (s, 6 H), 2,4 (s, 3 H).

Esimerkki 5N-[(2-(8-fenyylimoktyyli)fenyyli)metyleeni]-1,1-dimetyyli-
 15 etaaniamiinin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi di-isopropyliamiinia (29,14 g, 0,289 mol) tetrahydrofuraanissa (450 ml) ja joka oli jäähdytetty -5 °C:een, lisättiin N-butyylilitiumia (2,5 M, 114,3 ml, 0,286 mol) nopeudella, jolla liuoksen lämpötila
 20 säilyi alle 10 °C:ssa. Kun lisäys oli suoritettu loppuun, liuosta sekoitettiin 15 minuuttia sitä samalla jäähdyttäen. Tähän liuokseen lisättiin N-[(2-metyylifenyyli)-metyleeni]-1,1-dimetyylietaaniamiinia (50,0 g, 0,286 mol) tetrahydrofuraanissa (65,0 ml) sellaisella nopeudella, että reaktiolämpötila pysyi alle 5 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin
 25 15 minuuttia sitä samalla jäähdyttäen ja siihen lisättiin sitten nopeasti 1-bromi-7-fenyliheptaania (72,9 g, 0,286 mol) tetrahydrofuraanissa (75 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 1 h sitä samalla jäähdyttäen ja sen annettiin tämän jälkeen lämmetä huoneenlämpöön ja sitä sekoitettiin vielä 14 h. Reaktioseoksesta määritettiin kaasukromatografiaa käyttäen tuotteena oleva imiini (retentioaika 19,8 min, DB-1, 30 m X 0,53 mm, ohjelma 100 °C 5 minuuttia 100 - 260 °C 15 °C/minuutti ja pito 260 °C:ssa 12 minuuttia.
 35 Tuote eristettiin laimentamalla reaktioseos vedellä ja metyleenikloridilla pesemällä orgaaninen seos nopeasti ve-

dellä ja konsentroimalla liuos öljyksi. Öljy puhdistettiin tislamalla.

Esimerkki 6

N-[(2-(8-fenyylioktyyli)fenyyli)-metyleeni]-1,1-dimetyyli-etaaniamiinin valmistus

Seosta, joka sisälsi 2-(8-fenyylioktyyli)bentsaldehydiä (10 g, 0,034 mol) ja t-butyyliaamiinia (4,96 g, 0,068 mol) tolueenissa (100 ml) palautusjäähdytettiin sitä samalla sekoittaen tavanomaisessa Dean-Stark-olosuhteissa 16 h. Liuos haihdutettiin öljyksi, jolle suoritettiin vakuumitislau (kp 260 °C, 0,15 mm Hg), mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä (11,1 g, 94 %): GC RT 19,8 min (DB-1, 30 m x 0,53 mm, ohjelma, 100 °C:ssa 5 min, 100 - 260 °C:een nopeudella 15 °C/min, pidetään 260 °C:ssa 12 min); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,58 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,29 - 7,13 (m, 8 H), 2,79 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,59 - 1,51 (m, 12 H), 1,30 (s, 9 H).

Esimerkki 7

2-(8-fenyylioktyyli)bentsaldehydin valmistus

Käyttäen N-[(2-(8-fenyylioktyyli)fenyyli)metyleeni]-1,1-dimetyylietaaniamiinin hydrolyysiä

Liuokseen, joka sisälsi N-[(2-(8-fenyylioktyyli)fenyyli)-metyleeni]-1,1-dimetyylietaaniamiinia (0,51 g, 0,0146 mol) tetrahydrofuraanissa (5 ml) lisättiin 10 %:ista vesipitoista hydrokloorihappoa (5 ml) ja seosta sekoitettiin 15 h huoneenlämmössä. Seokseen lisättiin metyleenikloridia (10 ml) ja vettä (10 ml) ja kerrokset erotettiin. Vesipitoinen kerros uutettiin metyleenikloridilla (1 x 15 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin (magnesiumsulfaatti), suodatettiin ja väkevöitiin vakuuissa öljyksi (0,405 g, 97,4-%:sesti puhdasta HPLC-määrityksellä, korjattu saanto 92 %); IR (laimentamaton) 2920, 2880, 1695, 1600, 1455 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,25 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H, J = 1,2 ja 7,7 Hz), 7,45 (m, 1 H), 7,33 - 7,13 (m,

7 H), 2,98 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,58 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 1,58 (m, 4 H), 1,30 (m, 8 H).

Esimerkki 8

5 2-(8-fenyylioktyyli)bentsaldehydin valmistus

Käyttäen 1 mooliekvivalenttia typpipitoista emästä ja 1-bromi-7-fenyyliheptaania

10 Liuokseen, joka sisälsi di-isopropyylimiinia (29,14 g, 0,289 mol) tetrahydrofuraanissa (450 ml), joka oli jäähdytetty -5 °C:een, lisättiin sitä samalla sekoittaen n-butyyllilitiumia (2,5 M, 114,3 ml, 0,286 mol) nopeudella, joka piti liuoksen lämpötilan alle 10 °C:ssa. Kun lisäys oli

15 suoritettu loppuun, liuosta sekoitettiin 15 minuuttia sitä samalla jäähdyttäen. Tähän liuokseen lisättiin N-[(2-metyylifenyyli)-metyleeni]-1,1-dimetyylietaaniamiinia (50,0 g, 0,286 mol) tetrahydrofuraanissa (65,0 ml) sellaisella nopeudella, että reaktion lämpötila pysyi alle 5 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia sitä samalla jäähdyttäen, jonka jälkeen siihen lisättiin nopeasti

20 1-bromi-7-fenyyliheptaania (72,9 g, 0,286 mol) tetrahydrofuraanissa (75 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 1 h sitä samalla jäähdyttäen ja sen annettiin sitten lämmetä huoneenlämpöön ja sitä sekoitettiin vielä 14 h. Reaktioseoksessa tapahtuva reaktio lopetettiin vesipitoisella 10-%:sella suolahappoliuoksella ja sitä sekoitettiin 1 h 0 °C:ssa ja tämän jälkeen ympäristön lämpötilassa 14 h. Reaktioseos yhdistettiin metyleenikloridiin (700 ml) ja seosta sekoitettiin 5 minuuttia. Orgaaninen kerros poistettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin metyleenikloridilla (2 x 700 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin 10-%:sella suolahapolla (2 x 500 ml) ja kylläisellä suolavedellä (1 x 350 ml) ja konsentroitiin sitten vakuuissa kullanväriseksi öljyksi. Raakatuote käsiteltiin Pope Still -laitteessa

35 (100 °C, 30 Pa) (0,2 mm Hg) ja jäännöstä käsiteltiin viiden minuutin ajan heksaanilla (400 ml) seosta samalla sekoittaen. Liuoksen annettiin laskeutua ja se dekantoitettiin.

Heksaanikäsittely toistettiin vielä kaksi kertaa ja yhdistetyt heksaanipesuliuokset suodatettiin sitten Celite®-kerroksen läpi ja konsentroitiin vaaleankeltaiseksi öljyksi (72,5 g, 92,4 %:sesti puhdasta HPLC määrityksen mukaisesti korjattu saanto 82 %). Analyysitarkoituksiin puhdistettiin pieni näyte vielä Kugelrohr-tislauksella (250 °C, 0,1 mmHg): IR (laimentamaton) 2910, 1695, 1600, 1450, 1210, 1190 cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,25 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H, J = 1,2 ja 7,7 Hz), 7,45 (m, 1 H), 7,33 - 7,13 (m, 7 H), 2,98 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,58 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 1,58 (m, 4 H), 1,30 (m, 8 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 192,2, 147,7, 142,8, 133,7, 133,6, 131,3, 130,9, 128,2, 126,3, 125,5, 35,9, 32,4, 32,4, 31,4, 29,5, 29,4, 29,3, 29,2; HPLC RT 5,8 min (Whatman Partisil® ODS 3 RAC II, 4,6 mm sisäläpimitta x 10 cm, 2 ml/min, 7 : 3 CH₃CN : H₂O, havaitseminen UV-määrityksellä 211 nm:n kohdalta).

Esimerkki 9

2-(8-fenylylioktyyli)bentsaldehydin valmistus

Valmistus tapahtui käyttäen 2 mooliekvivalenttia imiiniä ja typpiästä ja 1 mooliekvivalentti 1-kloori-7-fenylyheptaania

Liuos, joka sisälsi litiumdi-isopropyyliamidia THF:ssä (15,4 g, 0,024 mol), lisättiin THF:ään (30 ml) ja seos jäähdytettiin -10 °C:een typpiäsfäärissä. Seokseen lisättiin liuos, joka sisälsi N-[(2-metyylifenyyli)-metyleenil]-1,1-dimetyylietaaniamiinia (4,23 g, 0,024 mol) THF:ssä (5 ml) ja seosta sekoitettiin -10 °C:ssa 20 minuuttia. Seokseen lisättiin fenyyliheptyylikloridia (2,77 g, 0,012 mol) THF:ssä (5 ml) ja seos kuumennettiin 58 °C:een. GC-analyysillä havaittiin, että 3 h kulutta ei ollut jäljellä yhtään fenyyliheptyylikloridia. Seos jäähdytettiin 0 °C:een ja siihen lisättiin laimea HCl:ää (50 ml), siten että lämpötila säilyi alle 25 °C:ssa. Liuos kuumennettiin uudelleen 58 °C:een, jossa sitä pidettiin 16 h. Kun seos oli jäähdytetty 20 °C:een, siihen lisättiin metyleenikloridia (100 ml) ja

faasit erotettiin. Vesipitoinen faasi uutettiin vielä metyleenikloridilla (50 ml) ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin vedellä (100 ml). Kun seos oli kuivattu magnesiumsulfaatin päällä, suodatettu ja liuotin oli haihdutettu, saatiin tuote öljynä, jonka paino oli (6,96 g, 28,6-%:sesti puhdasta HPLC-määrityksen perusteella, korjattu saanto 57 %.

Edellä olevia olosuhteita käyttäen, mutta sekoittamalla reaktioseosta huoneenlämmössä 20 tuntia 3 h:n pituisen palautusjäähdytyksen sijaan saatiin korjatuksi saannoksi 59 %.

Käyttäen edellä olevia olosuhteita, mutta käyttäen yhtä mooliekvivalenttia karbimiinia ja amiiniemästä suhteessa fenyyliheptyylikloridiin saatiin korjatuksi saannoksi 42 %.

Esimerkki 10

2-(8-fenyylioktyyli)bentsaldehydin valmistus

Käyttämällä litiumin vaihtoa kaliumiksi emäksisenä vasta-ionina/ käyttäen eri imiinejä

a) N-[(2-metyylifenyyli)metyleenil]-1,1-dimetyylietaani-amiinia (5,00 g 29 mmol) lisättiin liuokseen, joka sisälsi litiumdi-isopropyliamidia [28,5 mmol; valmistettu di-isopropyliamiinista (4,0 ml, 2,89 g, 29 mmol) ja n-butyylilitiumista (2,5 M, 11,43 ml, 28,5 mmol)] THF:ssä (50 ml) -10 °C:ssä. Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu tässä lämpötilassa 75 minuuttia, siihen lisättiin kalium t-butoksidiliuos (1,49 M, 19,2 ml, 28,5 mmol) THF:ssä. Kun aikaa oli kulunut vielä 15 minuuttia, seokseen lisättiin 1-kloori-7-fenyyliheptaania (3,77 g, 17,9 mmol). Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön ja sitä sekoitettiin 16 h. Seokseen lisättiin hydrokloorihappoa (6 M, 5 ml) ja sitä palautusjäähdytettiin 90 minuuttia. Vesipitoinen kerros erotettiin ja uutettiin heksaanilla (2 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset fraktiot kuivattiin natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja liuottimet poistettiin haihduttamalla ali-

paineessa, mistä saatiin öljyä (7,44 g). Tästä materiaalista tehdyissä määrityksissä havaittiin, että se sisälsi 65 % w/w fenyylioktyylibentsaldehydiä (4,84 g, 16, mmol, 92 %).

- 5 b) Käyttäen kohdan (a) mukaista menetelmää lukuunottamatta sitä, että n-[(2-metyylifenyyli)metyleeni]-isopropyliamiini ja N-[(2-metyylifenyyli)metyleeni]-n-butyliamiini korvattiin, saatiin seuraavat tulokset:

		R ₃ :n imiini- substituentti	Imiini : PHC -suhde	Saanto (%)
10	i)	t-Bu	1,6 : 1	92
	ii)	i-Pr	2,0 : 1	31
	iii)	n-Bu	2,0 : 1	~10

Esimerkki 11

15 2-(8-fenyylioktyyli)bentsaldehydin valmistus

Käyttäen katalyyttistä määrää typpiästä/eri elektrofiilien vertailu

a) Fenyyliheptyylibromidi/fenyyliheptyylijodidi

20 i.) Liuokseen, joka sisälsi N-[(2-metyylifenyyli)metyleeni]-
1,1-dimetyylietaaniamiinia (5,0 g, 0,03 mol) ja N,N,N',N'-
tetrametyylietyleenidiamiinia (3,31 g, 0,03 mol) tetrahydro-
furaanissa (40 ml), lisättiin hitaasti n-butyylilitiumia
(2,5 M, 11,4 ml, 0,03 mol) 0 °C:ssa. Liuosta sekoitettiin
25 vielä 30 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin nopeasti
1-bromi-7-fenyyliheptaania (7,28 g, 0,03 mol) tetrahydro-
furaanissa (10 ml). Reaktioseoksen annettiin lämmitä
huoneenlämpöön ja sekoitusta jatkettiin 15 h. Reaktio-
seoksessa tapahtuva reaktio lopetettiin 10-%:sella vesi-
30 pitoisella suolahapolla (50 ml) ja seosta sekoitettiin
30 minuuttia. Kerrokset erotettiin, orgaaniseen kerrokseen
lisättiin metyleenikloridia (50 ml) ja orgaaniset faasit
pestiin kylläisellä suolaliuoksella (50 ml). Tämän jälkeen
orgaaniset faasit kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja väke-

vöitiin öljyksi, mistä saatiin 2-(8-fenyylioktyyli)bentsaldehydiä (3,8 g, 45 %): IR (laimentamaton kalvo) 2920, 2880, 1695, 1600, 1455 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,25 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H, $J = 1,2$ ja 7,7 Hz), 7,45 (m, 1 H), 7,33 - 7,13 (m, 7 H), 2,98 (t, 2 H, $J = 7,7$ Hz), 2,58 (t, 2 H, $J = 7,7$ Hz), 1,58 (m, 4 H), 1,30 (m, 8 H).

ii) Käyttäen kohdan (a)(i) mukaista menetelmää, lukuunottamatta sitä, että 1-bromi-7-fenyyliheptaanin tilalla käytettiin 1-jodi-7-fenyyliheptaania, valmistettiin 2-(8-fenyylioktyyli)bentsaldehydiä siten, että siitä saatava saanto oli 34 %.

b) 1-bromi-7-fenyyliheptaani/1-kloori-7-fenyyliheptaani
 Liuos, joka sisälsi N-[(2-metyylifenyyli)metyleen]-1,1-dimetyylietaaniamiinia (2,8 g, 0,016 mol) ja 2,2,6,6-tetrametyylipiperidiiniä (0,23 g, 0,0016 mol) tetrahydrofuraanissa (10 ml) jäähdytettiin -5°C :een. Tähän lisättiin n-BuLi:tä (1,6 M, 10 ml, 0,016 mol) 40 minuutin aikana säilyttäen lämpötila -5°C :ssa. Seokseen lisättiin nopeasti -5°C :ssa liuos, joka sisälsi 1-bromi-7-fenyyliheptaania (3,4 g, 0,0133 ml) tetrahydrofuraanissa (5 ml). Lämpötila nousi nopeasti 40°C :een ja kun seos oli jäähtynyt ympäristön lämpötilaan, sitä sekoitettiin 1 h. Seoksessa tapahtuva reaktio lopetettiin lisäämällä laimeaa suolahappoa ja sitä sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 16 h. Tuote eristettiin tavanomaiseen tapaan, sitä saatiin 5,0 g, se oli 75-%:sesti puhdasta ja korjattu saanto oli 96 %.

ii) Käyttäen kohdan (b)(i) mukaista menetelmää lukuunottamatta sitä, että 1-bromi-7-fenyyliheptaanin tilalla käytettiin 1-kloori-7-fenyyliheptaania, valmistettiin fenyylioktyylibentsaldehydiä siten, että korjatuksi saannoksi saatiin 87 %.

Esimerkki 122-(8-fenylylioktyyli)bentsaldehydin valmistus

Anionin muodostamiseen käytettävän lämpötilan muuttamisen vaikutus useiden erilaisten typpiemästen kyseessä ollessa

5

10

15

20

25

30

35

a) Liuos, joka sisälsi N-[(2-metyylifenyyli)metyleeni]-1,1-dimetyylietaaniamiinia (11,2 g, 0,064 mol) ja 2,2,6,6-tetrametyylipiperidiiniä (0,9 g, 0,0064 mol) tetrahydrofuraanissa (40 ml), jäähdytettiin -5 °C:een seosta samalla sekoittaen. Tähän lisättiin ruiskupumpusta n-BuLi:tä (1,6 M, 40 ml, 0,064 mol) 60 minuutin aikana siten, että lämpötila pysyi alle 0 °C:ssa. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja siihen lisättiin 1-kloori-7-fenylyiheptaaia (11,23 g, 0,053 mol) tetrahydrofuraanissa (20 ml). Reaktioseosta kuumennettiin 50 - 55 °C:ssa 2 h. Reaktioseos jäähdytettiin 40 °C:een ja reaktio lopetettiin lisäämällä seokseen hitaasti laimeaa suolahappoa (100 ml happoa laimennettuna 300 ml:lla vettä). Hydrolyysi vietiin loppuun kuumentamalla seosta 50 - 60 °C:ssa 2,5 h. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja orgaaninen faasi erotettiin. Vesipitoinen faasi uutettiin heksaanilla (100 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen pesiin vedellä (100 ml). Uutteen kuivatettiin magnesiumsulfaatin päällä ja suodatin kakun suodatuksen ja pesun jälkeen heksaanilla orgaaninen liuos konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin 2-(8-fenylylioktyyli)bentsaldehydiä öljynä (14,5 g, 68,3-%:sesti puhdasta HPLC-määrityksellä määritettynä, korjattu saanto 87 %.

b) Liuokseen, joka sisälsi N-[(2-metyylifenyyli)metyleeni]-1,1-dimetyylietaaniamiinia (21,0 g, 0,12 mol) tetrahydrofuraanissa (75 ml), lisättiin nBuLi:tä (1,54 M, 78 ml, 0,12 mol) 1 h aikana seosta samalla sekoittaen siten, että seoksen lämpötila pysyi 20 - 30 °C:ssa sitä jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja siihen lisättiin nopeasti 1-kloori-7-fenylyiheptaaia (21,05 g, 0,1 mol) tetrahydrofuraanissa (40 ml). Seosta kuumennettiin 50 °C:ssa 3 h ja reaktio lopetettiin lisäämällä seokseen hitaasti laimeaa

suolahappoa. Hydrolyysi vietiin loppuun kuumentamalla seosta 50 - 60 °C:ssa 2,5 h. Seos jäädytettiin ympäristön lämpötilaan ja orgaaninen faasi erotettiin. Vesipitoinen faasi uutettiin heksaanilla ja yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin vedellä. Utteet kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja suodatuksen ja suodatinkakun heksaanipesun jälkeen orgaaninen liuos konsentroidtiin vakuuissa, mistä saatiin 2-(8-fenylylioktyyli)bentsaldehydiä öljynä (34,56 g, 65,3-%:sesti puhdasta HPLC-määrityksellä määritettynä, korjattu saanto 77 %).

c) Käyttäen samaa menetelmää kuin kohdassa (a) tai kohdassa (b), lukuunottamatta sitä, että typpiemästä ja lämpötilaa, jossa anioni muodostettiin, vaihdeltiin, saatiin seuraavat tulokset:

	Amiini	Anioni lämpö- tila (°C)	Liuoksen saanto (%)	Epä- puhtaus (% PHE*)	Profiili (% PHC**)
i)	(i-Pr) ₂ NH	-5	55	7,2	17,3
ii)	(i-Pr) ₂ NH	25	94	1,8	0
iii)	DCA [†]	-5	48	8,6	14,9
iv)	DCA [†]	25	83	1,7	0,1
v)	TMP ^{††}	-5	87	0,6	0,4
vi)	TMP ^{††}	25	89	0,7	0,7
vii)	--	0	45	ei hav.	ei hav.
viii)	--	25	77	ei hav.	ei hav.

DCA[†] = disykloheksyyliamiini

PHE* = fenyylihepteeni

TMP^{††} = tetrametyylipiperidiini

PHC** = fenyyliheptyylikloridi

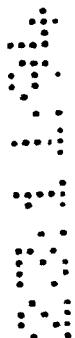
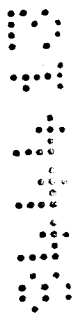
d) Käyttäen kohdan (a) tai (b) mukaista menetelmää, lukuunottamatta sitä, että niissä käytetyn yhdisteen tilalla käytettiin 1-bromi-7-fenyyliheptaania, saatiin seuraavat tulokset

	Amiini	Anioni lämpö- tila (°C)	Liuoksen saanto (%)	Epä- puhtaus (% PHE*)	Profiili (% PHC***)	
	i)	(i-Pr) ₂ NH	0	89	ei hav.	ei hav.
5	ii)	TMP	25	96	ei hav.	ei hav.
	ii)	SS/1195/ 119				

PHC^{***} = fenyyliheptyylibromidi

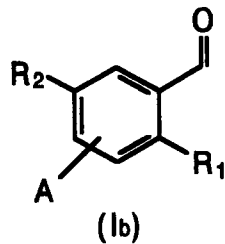
- 10 Näistä esimerkeistä on alan ammattikokemuksen perusteella havaittavissa useita eri muunnelmia eikä tämä keksintö rajoitu näihin esimerkkeihin, vaan siihen sisältyvät kaikki seuraavassa esitettyjen patenttivaatimusten kattamat muunnemat.

15



Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava (Ib)



jossa:

R_1 on $\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{L}_1)_p-(\text{CH}_2)_q-(\text{L}_2)_r-\text{CH}_2-(\text{T})_s-\text{Z}$;

L_1 ja L_2 ovat toisistaan riippumatta CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ tai $\text{C}\equiv\text{C}$;

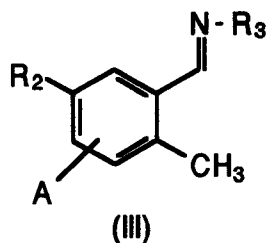
q on 0 - 8;

p , r ja s ovat toisistaan riippumatta 0 tai 1;

T on O, S, CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{C}\equiv\text{C}$; ja

Z on C_{1-4} -alkyyli, etynyly, trifluorimetyyli, isopropenyly, furanyly, tienyly, sykloheksyly tai fenyyli, joka on vaihtoehtoisesti monosubstituoitu CF_3 :lla, C_{1-4} -alkyyllilla, C_{1-4} -alkoksilla, metyyliitiolla tai trifluorimetyyliitiolla; ja

R_2 ja A ovat toisistaan riippumatta H, CF_3 , C_{1-4} -alkyyli, F, Cl, Br tai I; t u n n e t t u siitä, että se käsittää sen, että saatetaan yhdiste, jolla on kaava:



jossa:

R_2 ja A ovat edellä olevan kuvauksen mukaiset

R_3 on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_t$ -fenyyli tai $N(R')_2$;

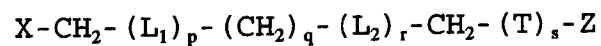
5

R' on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_t$ -fenyyli; ja

t on 0 tai 1;

10

reagoimaan emäksen ja yhdisteen kanssa, jolla on kaava:



(IV)

15

jossa

L_1 , L_2 , p , q , r , s , T ja Z ovat edellä olevan kaavan (Ib) kuvauksen mukaiset, ja X on syrjäytettävissä oleva ryhmä;

20

ja käsitellään tämän tuotetta hapolla.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että emäs lisätään kaavan (III) mukaiseen yhdis-
teeseen noin $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $35\text{ }^{\circ}\text{C}$:n välisessä lämpötilassa ja emäs
on litiumalkyyli- tai litiumdi-isopropyyliamidi.

25

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_2 ja A ovat H, R_3 on t-butyylili ja X on
bromi tai kloori.

30

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että happo on mineraalihappo.

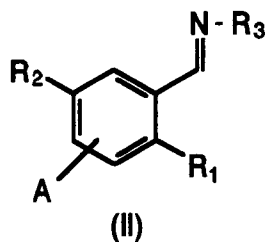
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että happo on suolahappo.

35

6. Menetelmä, t u n n e t t u siitä, että N-[(2-metyyli-fenyyli)metyleenil]-1,1-dimetyylietaaniamiini saatetaan rea-goimaan seoksen kanssa, joka sisältää n-butyylilitiumia ja katalyyttisen määrän orgaanista amiinia ja 1-kloori-7-fenyyliheptaania ja seosta käsitellään tämän jälkeen kloori-vetyhapolla.

7. Menetelmä, t u n n e t t u siitä, että N-[(2-metyyli-fenyyli)metyleenil]-1,1-dimetyylietaaniamiini saatetaan rea-goimaan seoksen kanssa, joka sisältää litiumdi-isopropyyli-amidia, kaliumbutoksidia ja 1-kloori-7-fenyyliheptaania, ja seosta käsitellään tämän jälkeen kloorivetyhapolla.

8. Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava:



jossa:

R_1 on $\text{CH}_2\text{CH}_2-(L_1)_p-(\text{CH}_2)_q-(L_2)_r-\text{CH}_2-(T)_s-Z$;

L_1 ja L_2 ovat toisistaan riippumatta CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ tai $\text{C}\equiv\text{C}$;

q on 0 - 8;

p , r ja s ovat toisistaan riippumatta 0 tai 1;

T on O, S, CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{C}\equiv\text{C}$; ja

Z on C_{1-4} -alkyyli, etynylyli, trifluorimetyyli, isopropenylyli, furanylyli, tienylyli, sykloheksylyli tai fenyyli, joka on vaihtoehtoisesti monosubstituoitu CF_3 -lla, C_{1-4} -alkyyllilla, C_{1-4} -alkoksilla, metyyliitiolla tai trifluorimetyyliitiolla; ja

R_2 ja A ovat toisistaan riippumatta H, CF_3 , C_{1-4} -alkyyli, F, Cl, Br tai I;

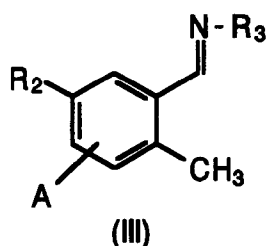
R_3 on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_t$ -fenyyli tai $N(R')_2$;

5

R' on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_t$ -fenyyli; ja

t on 0 tai 1;

10 joka käsittää sen, että saatetaan yhdiste, jolla on kaava (III):



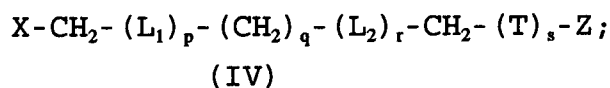
15

jossa:

A, R_2 ja R_3 ovat edellä olevan kuvauksen mukaiset;

20

reagoimaan emäksen kanssa, jolla on kaava (IV):



25 jossa L_1 , L_2 , T, Z, p, q, r ja s ovat edellä olevan kuvauksen mukaiset ; ja

X on syrjäytettävissä oleva ryhmä.

30

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että emäs on alkalimetallialkyyli, alkali-
metalliaryyli tai alkalimetalliamiini.

35

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että emäs on litiumalkyyli.

11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että emäs di-isopropyylimidi tai butyyllitium.

5 12. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että siinä käytetään katalyyttistä määrää or-
gaanista amiinia.

10 13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että orgaaninen amiini on di-isopropyyliamiini,
2,2,6,6-tetrametyylipiperidiini tai disykloheksyyliamiini ja
orgaanista amiinia on määrä, joka on noin 0,01 - 0,15 mooli-
ekvivalenttia kaavan (III) mukaisesta yhdisteestä.

15 14. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että emäs ja kaavan (III) mukainen yhdiste saa-
tetaan reagoimaan noin 15 °C - noin 35 °C:n lämpötilassa.

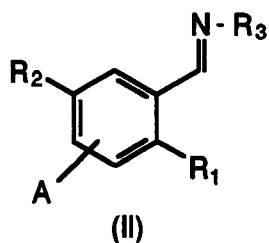
20 15. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että reaktioseokseen ennen kaavan (IV) mukaista
yhdisteen lisäystä lisätään natrium- tai kaliummalkoksidia.

16. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_3 on t-butyyl.

25 17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että X on bromi tai kloori.

30 18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että Z on fenyyli ja L_1 ja L_2 ovat toisistaan
riippumatta CH_2CH_2 .

19. Yhdiste, jolla on kaava



jossa:

R_1 on $CH_2CH_2-(L_1)_p-(CH_2)_q-(L_2)_r-CH_2-(T)_s-Z$;

5 L_1 ja L_2 ovat toisistaan riippumatta CH_2CH_2 , $CH=CH$ tai $C\equiv C$;

q on 0 - 8;

p , r ja s ovat toisistaan riippumatta 0 tai 1;

10

T on O, S, CH_2 , $CH=CH$, $C\equiv C$; ja

Z on C_{1-4} -alkyyli, etynyly, trifluorimetyyli, isopropenyly, furanyly, tienyly, sykloheksyly tai fenyly, joka on
15 vaihtoehtoisesti monosubstituoitu CF_3 :lla, C_{1-4} -alkyyllilla, C_{1-4} -alkoksilla, metyylylitiolla tai trifluorimetyylitiolla; ja

R_2 ja A ovat toisistaan riippumatta H, CF_3 , C_{1-4} -alkyyli, F, Cl, Br tai I;

20 R_3 on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_t$ -fenyly tai $N(R')_2$;

R' on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, $(CH_2)_t$ -fenyly; ja

25

t on 0 tai 1.

20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että R_3 on t-butyly.

30

21. Patenttivaatimuksen 19 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että L_1 ja L_2 ovat CH_2CH_2 ja Z on fenyly.

35

22. Patenttivaatimuksen 21 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että se on N-[(2-(8-fenylylioktyly)fenyly)-
metyleeni]-1,1-dimetyylietaaniamiini.