

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 782681 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentsökan - Patent application 782681

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D 0/

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 01.09.1978

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 01.09.1978

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 20.03.1979

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

19.09.1977 US 83434377

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **MERCK & CO INC**, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **ANDERSON PAUL STANLEY**, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • **Christy, Marcia Elizabeth**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • **EVANS BEN EDWARD**, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • **REMY DAVID CARROLL**, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 • **KARADY SANDOR**, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

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

Dibenzo(a,d)cyklookten-5,12-(och 6,12)iminer

Merck & Co., Inc, 126 E. Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey, Yhdysvallat

Dibentso[*a,d*]syklo-okteeni-5,12-(ja 6,12)-imiinejä - Dibenzo[*a,d*]syklookten-5,12-(och 6,12)-iminer

Tämä keksintö koskee dibentso[*a,d*]syklo-okteeni-5,12-(ja 6,12)-imiinejä, niiden johdannaisia, optisia isomeerejä ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jotka ovat hyödyllisiä tuskaisuutta lievittävinä ja luurankolihaksia rentouttavina aineina sekä ekstrapyramidaalisten sairauksien, kuten Parkinsonin taudin, hoidossa.

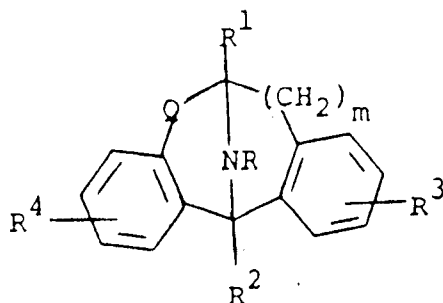
Tiedetään, että rakenteeltaan vastaavilla yhdisteillä on samanlaatuisia käyttöominaisuuksia. Esimerkiksi US-patenttijulkaisussa n:o 3 892 756 selostetaan 10,11-dihydro-5H-dibentso[*a,d*]syklohepteeni-5,10-imiiniä ja sen johdannaisia ja belgialaisessa patenttijulkaisussa n:o 829 075 selostetaan 9,10-dihydroantraseeni-9,10-imiinejä ja niiden johdannaisia.

Tämä keksintö tarjoaa uuden yhdisteryhmän, jonka jäsenet ovat dibentso[*a,d*]syklo-okteeni-5,12-(ja 6,12)-imiinejä, näiden yhdisteiden uusia synteesimenetelmiä, farmaseuttisia seoksia,

joissa nämä yhdisteet ovat vaikuttavana aineosana, ja uuden hoito-
menetelmän, jos on todettu, että tarvitaan tuskaisuutta lievittä-
vää ainetta, lihaksia rentouttavaa ainetta tai ekstrapyramidaali-
sen sairauden hoitoa.

Lisäksi tämä keksintö koskee oleellisia välituotteita, jot-
ka ovat 5,6-dikloori-5,12-dihydro-12-oksodibentso[*a,d*]syklo-oktee-
ni ja 6-kloori-5,12-dihydro-12-oksodibentso[*a,d*]syklo-okteeni.

Tämän keksinnön sisältämien uusien yhdisteiden ja niiden
farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen rakennekaava on seuraava



jossa

m on 0 tai 1,

Q on $-\text{CH}_2-$, kun m on 1, tai

Q on $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ tai $-\text{CH}=\text{CH}-$, kun m on 0,

R on (1) vety,

(2) alempi alkyyli, varsinkin C_{1-3} -alkyyli,

(3) alempi alkenyyli, varsinkin C_{2-3} -alkenyyli,

(4) fenyylialempialkyyli, varsinkin fenyyli- C_{1-3} -alkyyli,
mielellään bentsyyli, tai

(5) alempi sykloalkyyli, varsinkin C_{3-6} -sykloalkyyli,

(6) alempi(sykloalkyyli)alkyyli, varsinkin C_{3-6} -sykloalkyy-
li- C_{1-3} -alkyyli, tai

(7) di(alempialkyyli)aminoalempialkyyli, varsinkin dimetyy-
liaminopropyli,

R^1 on (1) vety,

(2) alempi alkyyli, varsinkin C_{1-3} -alkyyli,

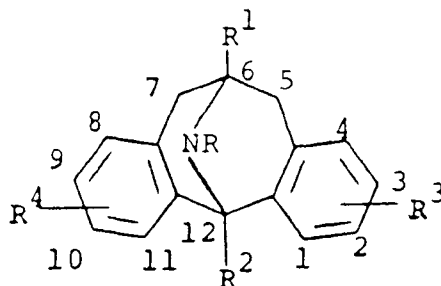
(3) alempi alkenyyli, varsinkin C_{2-3} -alkenyyli,

- (4) fenyylialempialkyyli, varsinkin fenyyli- C_{1-3} -alkyyli, mielellään bentsyyli,
- (5) alempi sykloalkyyli, varsinkin C_{3-6} -sykloalkyyli,
- R^2 on (1) vety,
- (2) alempi alkyyli, varsinkin C_{1-3} -alkyyli,
- (3) alempi aleknyyli, varsinkin C_{2-3} -alkenyyli,
- (4) fenyylialempialkyyli, varsinkin fenyyli- C_{1-3} -alkyyli, mielellään bentsyyli, tai
- (5) alempi alkoksi, varsinkin C_{1-3} -alkoksi, tai
- (6) di(alempialkyyli)aminoalempialkyyli, varsinkin dimetyyliaminopropyli, ja
- kukin ryhmistä R^3 ja R^4 voi toinen toisestaan riippumatta olla
- (1) vety,
- (2) halogeeni, varsinkin fluori, kloori tai bromi, mielellään bromi,
- (3) alempi alkoksi, varsinkin C_{1-3} -alkoksi,
- (4) trifluorimetyylitio,
- (5) syano,
- (6) karboksi tai
- (7) hydroksi.

Edullisia tämän keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä ovat ne, joissa R on vety, alempi alkyyli tai bentsyyli, R^1 on vety tai alempi alkyyli, R^2 on vety tai alempi alkyyli ja R^3 ja R^4 ovat vetyatomeja.

Hyvin edullisia tämän keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä ovat ne, joissa R on vety, alempi alkyyli tai bentsyyli, R^2 on alempi alkyyli, varsinkin metyyli tai etyyli, ja jokainen ryhmistä R^1 , R^3 ja R^4 on vety.

Tämän keksinnön sisältämien uusien yhdisteiden, joissa m on 1, rakennekaava on seuraava:



Nämä yhdisteet voidaan valmistaa useilla menetelmillä, jotka riippuvat jossain määrin siitä, miten lopputuote on substituoitu.

Yhdisteet, joissa on 12-halogeenisubstituentti, ovat hyödyllisiä välituotteita, kun valmistetaan yhdisteitä, joissa R^2 on vety, alkoksi tai alkyyli.

12-bromi- tai 12-klooriyhdisteet muunnetaan 12-vety-yhdisteiksi hydrogenolysoimalla metallihydridillä, kuten litiumalumiinihydridillä tai natriumboorihydridillä, tai katalyyttisellä hydruksella. Hydridireaktiot suoritetaan vedettömissä olosuhteissa hapen vaikutukselta suojattuna, mielellään eetteriliuotuksessa, kuten eetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tms., lämpötilassa, joka on noin -10° ja 30°C välillä.

Jos R^2 on alempi alkoksi, yhdisteet voidaan helposti valmistaa käsittelemällä 12-bromi- tai 12-klooriyhdiste vastaavalla alemmalla natrium- tai kaliumalkoksidilla siten, että palautusjäähdytetään noin 4-10 tuntia vastaavassa alemmassa alkanolissa.

Ne yhdisteet, joissa R^2 on alempi alkyyli, voidaan valmistaa käsittelemällä vastaava 12-bromi- tai 12-klooriyhdiste kyseisellä alkyylililitiumilla. Reaktio suoritetaan vedettömässä liuotuksessa, kuten bentseenissä, eetterissä tms., reaktioajan ollessa noin 1-4 tuntia ja reaktiolämpötilan ollessa noin $-10 - +10^{\circ}\text{C}$.

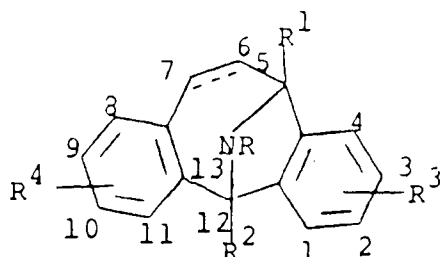
Monet uusista yhdisteistä ja varsinkin ne, joissa R^2 on alempi alkyyli, fenyylialempi alkyyli tai alempi alkenyyli, valmistetaan muodostamalla imiinisilta. Reaktiossa käsitellään 6-substituotuihin 12-alempialkyleeniyhdistettä vahvalla emäksellä, kuten natrium- tai kaliumhydroksidilla, hydroksyyliipitoisessa liuotuksessa, kuten etyleeniglykolissa, $150-250^{\circ}\text{C}$:ssa 12-36 tuntia. 6-aminoryhmän substituentteiksi sopivat mitkä tahansa ryhmän R määritelmässä mainitut, asetyyli mukaan luettuna. Renkaansulkeutumisen etenee hyvin myös orgaanisen metalliyhdisteen, kuten butyyllilitiumin, vaikutuksesta eetteriliuotuksessa, kuten tetrahydrofuraanissa, 1,2-dimetoksietaanissa tms., reaktiolämpötilan ollessa välillä noin $0-35^{\circ}\text{C}$, mielellään huoneen lämpötilassa, ja reaktioajan ollessa noin $1/2 - 5$ tuntia.

6-hydroksiamino-12-alkyleeniyhdiste syklisoituu vastaavasti 12-alkyyli-6,12-N-hydroksi-imiiniksi. Tämä puolestaan pelkistyy N-substituomattomaksi 12-alkyyli-6,12-imiiniyhdisteeksi, kun kä-

sitellään ensin ilman lämpötilansäätöä syntyvällä vedyllä, joka edullisessa tapauksessa saadaan sinkistä etikkahapossa, ja sen jälkeen 1-5 tuntia 50-80°C:ssa.

Nämä N-substituoimattomat imiinit voidaan sen jälkeen substituoida R-ryhmällä, kun käsitellään vastaavalla R-halidilla, kuten kloridilla, bromidilla tai jodidilla, liuottimessa, kuten dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa tai eetterissä, happoakseptorin, kuten epäorgaanisen emäksen, esim. natriumkarbonaatin, orgaanisen emäksen, esim. pyridiinin, tai emäksisen hartsin läsnäollessa palautusjäähdytyslämpötilassa 2-5 vuorokautta.

Niiden tämän keksinnön mukaisten uusien yhdisteiden, joissa m on 0 ja Q on $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ tai $-\text{CH}=\text{CH}-$, rakennekaava on seuraava:



Nämä yhdisteet voidaan valmistaa useilla menetelmillä, jotka riippuvat jossain määrin siitä, miten lopputuote on substituoitu.

Yhdisteet, joissa on 12-halosubstituentti, ovat hyödyllisiä välituotteita valmistettaessa yhdisteitä, joissa R^2 on vety, alkoksi tai alkyli.

12-bromi- tai 12-klooriyhdisteet tai 6-klooriyhdisteet muunnetaan vastaaviksi 12- ja 6-vety -yhdisteiksi hydrogenolysoimalla metallihydridillä, kuten litiumalumiinihydridillä tai natriumboorihydridillä, tai hydraamalla katalyyttisesti. Hydridireaktiot suoritetaan vedettömissä olosuhteissa hapen vaikutukselta suojattuina mielellään eetteriliuottimessa, kuten eetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tms., reaktiolämpötilan ollessa välillä noin -10 - +30°C.

6-kloori- $\Delta^{6,7}$ -5,12-imiinien tapauksessa katalyyttinen hyd-
raus pelkistää kaksoissidoksen ja hydrogenolysoi klooriryhmän.
Toisaalta hydridit ainoastaan hydrogenolysoivat klooriryhmän.

Yhdisteet, joissa R^2 on alkyyli, voidaan valmistaa käsitte-
lemällä vastaava 12-bromi- tai 12-klooriyhdiste tarvittavalla al-
kyylililitiumilla. Reaktio suoritetaan vedettömässä liuottimessa,
kuten bentseenissä, eetterissä tms., reaktiolämpötilan ollessa vä-
lillä noin $-10 - +10^{\circ}\text{C}$ ja reaktioajan noin 1-4 tuntia.

Monet uusista yhdisteistä ja varsinkin ne, joissa R^2 on al-
kyyli tai substituoitu alkyyli, valmistetaan muodostamalla imi-
nisilta. Eräässä reaktiossa käsitellään 5-substituoituamino-12-
alkyleeniyhdistettä vahvalla emäksellä, kuten kalium- tai natrium-
hydroksidilla, hydroksyyliipitoisessa liuottimessa, kuten etyleeni-
glykolissa, $150-250^{\circ}\text{C}$:ssa 12-36 tuntia. 5-aminoryhmän substituent-
teja voivat olla mitkä tahansa ryhmän R määritelmässä mainitut ryh-
mät asetyyli mukaan luettuna. Renkaansulkeutuminen edistyy hyvin
myös orgaanisen metalliyhdisteen, kuten butyyllilitiumin, vaiku-
tuksesta eetteriliuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, 1,2-di-
metoksietaanissa tms., reaktiolämpötilan ollessa välillä noin
 $0-35^{\circ}\text{C}$, mielellään huoneen lämpötilassa, ja reaktioajan ollessa
välillä noin 1/2 - 5 tuntia.

Uudet yhdisteet, joissa on substituentti bentseenirenkaas-
sa, valmistetaan yleensä vastaavan bromiyhdisteen metateesilla.
Esimerkiksi käsittely natrium- tai kaliumalempialkoksidilla kupa-
ripölyn läsnäollessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa,
 $50-150^{\circ}\text{C}$:ssa 1-10 tuntia tuottaa vastaavan alempialkoksiiyhdisteen.

Nämä alempialkoksiiyhdisteet muunnetaan hydroksianalogeiksi
de-eetteröimällä, mielellään kuumentamalla pyridiinihydrokloridin
kanssa $200-220^{\circ}\text{C}$:ssa 3-10 tuntia.

Vastaava syanoyhdiste saadaan, kun bromiyhdistettä käsitel-
lään kupari(1)syanidilla liuottimessa, kuten dimetyyliformamidis-
sa, palautusjäähdytyslämpötilassa 1-10 tuntia.

Kun edellä mainitut syanoyhdisteet hydrolysoidaan epäor-
gaanisella hapolla, kuten suolahapolla, palautusjäähdytyslämpöti-
lassa, saadaan vastaavat karboksisubstituoidut yhdisteet.

Kun bromiyhdisteitä käsitellään bis(trifluorimetyylitio)-
elohopealla ja kuparipölyllä liuottimessa, kuten dimetyyliformami-

dissa, palautusjäähdytyslämpötilassa 1-10 tuntia, saadaan trifluorimetyyli-*litio*johdannaisia.

Näitä menetelmiä noudattamalla voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

2-(tai 3)-R³-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]-syklo-okteeni-6,12-imiini ja

2-(tai 3)-R³-12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]-syklo-okteeni-6,12-imiini, joissa R³ on alempi alkoksi, hydroksi, syano, karboksi tai trifluorimetyyli-*litio*.

Lähtöaineita ja edellä kuvatuissa menetelmissä käytettyjen välituotteiden valmistusmenetelmiä on kuvattu yksityiskohtaisesti esimerkeissä.

Tämän keksinnön piiriin kuuluu myös uusien yhdisteiden myrkyttömien farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistus. Imiiniyhdisteiden happoadditiosuolat muodostetaan sekoittamalla imiiniliuos farmaseuttisesti hyväksyttävän myrkkyyvaikutuksettoman hapon, kuten suolahapon, fumaarihapon, maleiinihapon, meripihkahapon, etikkahapon, sitruunahapon, viinihapon, hiilihapon, fosforihapon tms. liuokseen. Keksintö kattaa myös natrium-, kalium- ja kalsiumsuolojen valmistuksen, jos uudessa yhdisteessä on karboksyylihapporyhmä.

Keksinnön mukaisesti valmistetut 5,12-imiinit ja 6,12-imiinit, joissa on substituentti bentseenirenkaassa, voidaan erottaa optisesti isomeereiksi muodostamalla diastereomeerisia pareja optisesti aktiivisen hapon kanssa, suorittamalla sen jälkeen fraktionaalinen kiteytys ja regeneroimalla optisesti aktiiviset vapaat emäkset.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat käyttökelpoisia tuskaisuutta lievittävinä aineina, antidepressiivisinä aineina, kouristuksen estoaineina, lihaksia rentouttavina aineina ja käsiteltäessä yhdistynyttä tuskaisuus-masennustilaa, pikkuaivojen toimintahäiriötä ja ekstrapyramidaalisia sairauksia kuten Parkinson'in tautia.

Uusilla imiineillä voidaan lievittää tuskaisuutta kuitenkin aiheuttamatta ylenmääräistä rauhoittavaa tai nukuttavaa vaikutusta, kun annetaan uutta dibentsosyklo-okteeni-6,12-imiiniä noin 0,01 - 50 mg ruumiinpainon kiloa kohti tai mieluummin noin 0,05 - 10 mg ruumiinpainon kiloa kohti 1-4 kertaa vuorokaudessa. On selvää, että hoidettavan eläimen tai ihmisen tapauksen laatu

määrää tarkan annostuksen, joka puolestaan on jätettävä hoitavan lääkärin arvioinnin varaan edellä mainittujen annosrajojen sisällä.

Tämän keksinnön mukaisia imiinejä sisältävät farmaseuttiset seokset kuuluvat myös tämän keksinnön kattamaan alaan. Nämä seokset voivat mielellään olla noin 0,1 - 100 mg vaikuttavaa ainetta sisältävinä yksikköannoksina, kuten tabletteina, pillereinä, kapselina, jauheina, rakeina, steriileinä parenteraaleina liuoksina tai suspensioina tai suun kautta, ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti tai peräsuolen kautta annettavina lääkepuikkoina.

Tämän keksinnön sisältämiä tuotteita, valmistusmenetelmiä, hoitotapoja ja seoksia kuvataan seuraavissa esimerkeissä, joita ei ole tarkoitettu keksintöä rajoittaviksi.

Esimerkki 1

12-bromi-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiini

Vaihe A: 8,8-dikloori-2,3,5,6-dibentsobisyklo[5.1.0]oktan-4-onin valmistus

Liekillä kuivattuun, typellä huuhdottuun pyörökolviin (500 ml), joka oli varustettu tiputussuppilolla, sekoittajalla ja kalsiumkloridikuivausputken sisältävällä jäähdyttimellä, laitettiin 5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-onia (20,52 g, 0,1 moolia), natriummetoksidia (50 g, 0,952 moolia) ja 150 ml kuivaa bentseeniä. Seosta sekoitettiin jäähähteella. 3-4 tunnin aikana lisättiin tiipottain etyyli-*trans*-2-klooriasetaattia (165 g, 0,85 moolia) samalla voimakkaasti sekoittaen. Lisäyksen jälkeen seosta sekoitettiin vielä viisi tuntia 0°C:ssa ja sen jälkeen yön yli huoneen lämpötilassa. Seos hydrolysoitiin lisäämällä 150 ml vettä. Bentseenifaasi ja vesifaasin bentseeniuute yhdistettiin ja liuotin poistettiin alipaineessa höyryhauteella. Kun tummanruskeaa jäännöstä hierrettiin, tapahtui nopea kiteytyminen. Kiinteä tuote kerättiin talteen ja pestiin kylmällä metanolilla. Kun uudelleenkiteytettiin metanolista, saatiin 17,65 g (61 %) tuotetta, sp. 132-133°C.

Vaihe B: 5,6-dikloori-5,12-dihydro-12-oksodibentso[*a,d*]-syklo-okteenin valmistus

Seosta, jossa oli 37 g 8,8-dikloori-2,3,5,6-dibentsobisisyklo[5.1.0]oktan-4-onia ja 200 ml nitrobentseeniä, palautusjäähdytettiin neljä tuntia. Kun liuotin höyrytislattiin ja jäännös kiteytettiin kahdesti asetonitriilistä, saatiin 28 g 5,6-dikloori-5,12-dihydro-12-oksodibentso[*a,d*]-syklo-okteenia, sp. 123-125°C.

Vaihe C: 6-kloori-5,12-dihydro-12-oksodibentso[*a,d*]-syklo-okteenin valmistus

Liuos, jossa oli 14,4 g diklooriketonia vaiheesta B 75 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 125 ml eetteriä, lisättiin tipoittain yhden tunnin aikana suspensioon, jossa oli 3,8 g litiumalumiinihydridiä 400 ml:ssa eetteriä. Saatua seosta palautusjäähdytettiin 10 minuuttia. Ylimääräinen litiumalumiinihydridi hajotettiin lisäämällä tipoittain 13 ml vettä samalla sekoittaen. Seos suodatettiin ja epäorgaaninen jäännös pestiin eetterillä. Kun yhdistetyt suodokset kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, saatiin 13,8 g öljyä. Öljy liuotettiin 500 ml:aan asetonia ja sen jälkeen lisättiin tipoittain 40 minuutin aikana 5°C:ssa samalla sekoittaen 40 ml kromitrioksidin 1,4 M rikkihappovesiliuosta (70 g CrO_3 + 61 ml H_2SO_4 laimennettu 500 ml:ksi vedellä). Seosta sekoitettiin vielä yksi tunti huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen lisättiin isopropanolia oranssin värin hävittämiseksi. Asetoni dekantoitiin ja jäännös (A) pestiin asetonilla. Yhdistetyt asetoniliuokset haihdutettiin kuiviin (B). Jäännös (A) liuotettiin 200 ml:aan vettä ja uutettiin 300 ml:lla eetteriä. Eetteriuute lisättiin jäännökseen (B) ja liuos uutettiin vedellä. Vesiuute uutettiin takaisin eetterillä (2 x 200 ml). Yhdistetyt eetteriliuokset pestiin 200 ml:lla vettä ja vesi uutettiin takaisin 150 ml:lla eetteriä. Kun yhdistetyt eetterifaasit kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, saatiin 12,7 g epäpuhdasta tuotetta, josta metanolista uudelleenkiteyttämällä saatiin 10,6 g (83 %) 6-kloori-5,12-dihydro-12-oksodibentso[*a,d*]-syklo-okteenia, sp. 109-110°C.

Vaihe D: 6,12-diokso-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

Seosta, jossa oli 40 g vaiheessa C saatua monoklooriketonia ja 240 ml *n*-butyyliamiinia, palautusjäähdytettiin 23 tuntia vedettömissä olosuhteissa samalla sekoittaen. Seos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotettiin 800 ml:aan 0,5 N suolahappoa, suodatettiin ja suodosta kuumennettiin kaksi tuntia höyryhauteella. Kun jäähdytettiin, sakka otettiin talteen, pestiin pienellä määrällä vettä ja kuivattiin, saatiin 35 g 6,12-diokso-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia, sp. 158-160°C.

Kun noudatetaan oleellisilta osiltaan esimerkin 1 vaiheita A-D, mutta vaiheessa A käytetty 5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-oni korvataan ekvimolaarisella määrällä 3-bromi-5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-onia, 3-kloori-5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-onia tai 3-fluori-5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-onia ja vaiheessa B käytetään liuottimena *o*-klooribromibentseeniä, saadaan vastaavasti 2-bromi-6,12-diokso-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia, sp. 133-138°C, 2-kloori-6,12-diokso-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia, sp. 148-149°C ja 2-fluori-6,12-diokso-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia.

Vaihe E: 12-hydroksi-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imini

Seosta, jossa oli 4,72 g (0,02 moolia) diketonia vaiheesta D ja liuos, jossa oli 3,93 g metyyliamiinia 270 g:ssa tetrahydrofuraania, sekoitettiin vedettömissä olosuhteissa huoneen lämpötilassa viisi tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin 10°C:seen, lisättiin 3,6 g (0,06 moolia) etikkahappoa ja 3,77 g (0,06 moolia) natriumsyanoboorihydridiä ja saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 tuntia. Päällimmäinen kerros dekantoitiin ja sakka pestiin bentseenillä ja eetterillä. Erilleen dekantoitu kerros ja pesuliuokset yhdistettiin, haihdutettiin vakuuissa ja jäännös jaettiin bentseenin ja suolahapon 1N vesiliuoksen (200 ml) välille. Vesikerros erotettiin, tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidin vesiliuoksella, tuote suodatettiin talteen ja pestiin vedellä. Kun uudelleenkiteytettiin bentseenistä, saatiin 3,9 g 12-hydroksi-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-iminiä, sp. 237-239°C.

Kun noudatetaan oleellisilta osiltaan esimerkin 1 vaiheen E menettelyä, mutta 6,12-diokso-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni korvataan vastaavalla määrällä 2-bromi- tai 2-kloori-6,12-diokso-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia, saadaan vastaavasti 2-bromi- tai 2-kloori-12-hydroksi-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä.

Vaihe F: 12-bromi-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

Suspensio, jossa oli 2,5 g vaiheessa E saatua karbinolia 50 ml:ssa tolueenia, käsiteltiin 1,0 ml:lla fosforitribromidia ja palautusjäähdytettiin kuusi tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin jäähauteen lämpötilassa seokseen, jossa oli 250 ml vettä, 300 ml bentseeni-eetteriseosta (1:1 tilav/tilav) ja 25 ml natriumhydroksidin 5-%:ista (paino/tilav) vesiliuosta. Kun orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kylmällä vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, saatiin 2,7 g epäpuhdasta tuotetta, sp. $135-139^\circ\text{C}$. Kun tämä materiaali kromatografoitiin 150 g:lla silikageeliä käyttämällä eluenttina ammoniumhydroksidilla kyllästettyä kloroformia, saatiin 2,0 g 12-bromi-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä, sp. $142-144^\circ\text{C}$, ja kun uudelleenkiteytettiin sykloheksaanista, saatiin sulamispisteeksi $147-149^\circ\text{C}$.

Noudattamalla oleellisilta osin esimerkin 1 vaiheen F menetelmää, voidaan myös valmistaa 2-bromi- tai 2-kloori-12-bromi-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiini.

Esimerkki 2

12-etyyli-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridi

Liuos, jossa oli 3,1 g 12-bromiyhdistettä esimerkin 1 vaiheesta F, 270 ml absoluuttista eetteriä ja 30 ml bentseeniä, lisättiin tipoitain 70 minuutin aikana typpiatmosfäärissä sekoittaen ja ulkoista jäähaudetta käyttäen 30 ml:aan etyyllilitium bentseeniliuosta (noin 0,95 M). Seosta sekoitettiin vielä yksi tunti jäähdystystä käyttäen ja sen jälkeen ylimääräinen etyyllilitium tuhottiin lisäämällä muutama tippa vettä. Eetteriliuos pestiin vedellä neutraaliksi, kuivattiin (Na_2SO_4), suodatettiin ja haihdutet-

tiin kuiviin. Kun jäännös hierrettiin 50 ml:lla heksaania, dekantoi-
toitiin ja haihdutettiin kuiviin, saatiin 1,95 g viskoosia keltais-
ta öljyä. Öljy krotatografoitiin 200 g:lla silikageeliä käyttämäl-
lä eluenttina seosta, joka sisälsi 10 tilavuusosaa 95-%:ista eta-
nolia ja 90 tilavuusosaa tolueenia, 4 ml:n jakeiksi, jotka yhdis-
tettiin ohutkerroskromatografisten vertailujen perusteella. Ja-
keissa 43-70 kolmantena eluoitunut materiaali käsitti 650 mg öljy-
mäistä kiinteää ainetta. Tämä materiaali (650 mg) liuotettiin 5
ml:aan lämmintä metanolia ja käsiteltiin 0,3 ml:lla suolahapon 9N
etanoliliuosta. Kun laimennettiin 15 ml:lla absoluuttista eetteriä,
550 mg hydrokloridisuolaa kiteytyi, sp. 267-269°C (haj.), ja kun
uudelleenkiteytettiin metanoli-asetoniseoksesta, saatiin 12-etyyli-
13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiini-
hydrokloridia, sp. 273-274°C.

Vastaavasti voidaan valmistaa 2-bromi- ja 2-kloori-12-etyy-
li-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-
imiinihydrokloridi.

Esimerkki 3

12-metoksi-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syk-
lo-okteeni-6,12-imiini

Seosta, jossa oli 1,6 g 12-bromi-13-metyyli-5,6,7,12-tetra-
hydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinia (esimerkki 1), 0,3 g
natriummetoksidia ja 30 ml metanolia, palautusjäähdytettiin kuusi
tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin, jäännökseen lisättiin 100 ml
eetteriä ja sekoitettiin 30 minuuttia. Kun seos suodatettiin ja
suodos haihdutettiin kuiviin, saatiin 0,78 g 12-metoksi-13-metyy-
li-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä, sp.
70-90°C, jonka sulamispisteeksi tuli 91-93°C, kun uudelleenkitey-
tettiin metanoli-vesiseoksesta.

Esimerkki 4

13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-
6,12-imiinioksalaatti

Vaihe A: 12-kloori-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso-
[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

Seosta, jossa oli 0,7 g 12-hydroksiyhdistettä esimerkin 1
vaiheesta E 10 ml:ssa tionyylikloridia, palautusjäähdytettiin yk-

si tunti. Seos haihdutettiin kuiviin vakuuimissa ja jäännös puolestaan haihdutettiin kuiviin kuivan bentseenin kanssa. Kun jäännös hierrettiin kahdesti eetterin kanssa, saatiin valkoinen kiinteä aine, joka käytettiin välittömästi seuraavassa vaiheessa.

Vaihe B: 13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinioksaalaatin valmistus

Vaiheen A tuote suspendoitiin seokseen, jossa oli 10 ml kuivaa eetteriä ja 20 ml kuivaa tetrahydrofuraania, ja sen jälkeen lisättiin typpi-atmosfäärissä sekoittaen pienissä erissä 0,8 g litiumalumiinihydridin mineraaliöljysuspensiota (51 paino-%). Saatua seosta palautusjäähdytettiin yksi tunti ja sen jälkeen sekoitettiin yön yli 20-25°C:ssa. Seokseen lisättiin 1,5 ml vettä ja päällimmäinen kerros dekantoitiin. Jäännös uutettiin hyvin eetterillä ja yhdistetyt utteet kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös jaettiin bentseenin ja suolahapon 1N vesiliuoksen välille ja bentseeni uutettiin vielä perusteellisesti 1N suolahappoliuoksella. Yhdistetyt utteet tehtiin emäksisiksi 10N natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin hyvin bentseenillä. Bentseeni pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös (0,63 g) liuotettiin seokseen, jossa oli 7 ml asetonia ja 7 tippaa etanolia, ja sen jälkeen lisättiin liuos, jossa oli 0,27 g oksaalihappoa 1 ml:ssa asetonia. Kun tuote (0,72 g, 176-178°C) otettiin talteen ja uudelleenkiteytettiin kahdesti metanolista, saatiin 13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinioksaalaattia, sp. 178-180°C.

Samoin valmistettiin 2-bromi- ja 2-kloori-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiini.

Esimerkki 5

12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridi

Vaihe A: 6,6-spiro(etyleenidioksi)-12-okso-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

Seosta, jossa oli 40 g 6,12-diokso-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia, 35 ml etyleeniglykolia, 250 mg p-tolueenisulfonihappoa ja 600 ml bentseeniä, palautusjäähdytettiin

Dean-Stark -laitteessa 22 tuntia. Kun seos jäähdytettiin ja kiinteä aine pestiin vedellä, saatiin kiinteä aine A. Orgaaninen suodos kuivatettiin (Na_2SO_4), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Kun jäännös pestiin pienellä määrällä kylmää bentseeniä ja heksaanilla, saatiin jäännös B. Kun A ja B yhdistettiin, saatiin 44,3 g 6,6-spiro(etyleenidioksi)-12-okso-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]-syklo-okteenia, sp. 195-198°C.

Vaihe B: 12-metyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]-syklo-okten-6-onin valmistus

125 ml metyyllilitiumin 2,0 M eetteriliuosta lisättiin ti-poittain samalla sekoittaen suspensioon, jossa oli 44,3 g vaiheessa A saatua etyleenidioksiyhdistettä 1 litrassa eetteriä. Seosta sekoitettiin yön yli ja sen jälkeen se kaadettiin jääveteen. Eetteri erotettiin, pestiin vedellä (2 x 200 ml), kuivatettiin (Na_2SO_4), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin 400 ml kloroformia ja 200 ml suolahapon 4N vesiliuosta ja palautusjäähdytettiin 18 tuntia. Orgaaninen faasi pestiin vedellä (2 x 150 ml) ja vesi uutettiin takaisin 150 ml:lla kloroformia. Kloroformikerrokset yhdistettiin, kuivatettiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Kun kiteinen jäännös pestiin heksaanilla, saatiin 34,5 g (94 % diketonista) 12-metyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]-syklo-okteeni-6-onia, sp. 68-70°C.

Vaihe C: 6-metyyliamino-12-metyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]-syklo-okteenin ja sen hydrokloridisuolan valmistus

Vaiheen B tuote (2,0 g) lisättiin liuokseen, jossa oli 6,5 g metyyliamiinia 200 ml:ssa tetrahydrofuraania. Kuivaustarkoituksessa lisättiin hieman molekyyliseulaa ja seosta sekoitettiin yksi tunti. Seos jäähdytettiin 5°C:seen, lisättiin 3 g etikkahappoa ja 15 minuutin kuluttua tästä lisättiin 3 g natriumsyanoborihydridiä ja seosta sekoitettiin viikonlopun yli (noin 72 tuntia). Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin 150 ml vettä ja pH säädettiin väkevällä suolahapolla välille 1-2. Yhden tunnin kuluttua seos pestiin 100 ml:lla eetteriä ja eetteri heitettiin pois. Seos tehtiin emäksiseksi ammoniakkin vesiliuoksella ja uutettiin eetterillä (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin (Na_2SO_4), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Kun jäännös

pestiin heksaanilla, saatiin 1,9 g tuotetta vapaana emäksenä. Tämä liuotettiin 20 ml:aan kloorivedyn 4N metanoliliuosta ja haihdutettiin kuiviin. Kun jäännös hierrettiin eetteriin ja uudelleenkitytettiin asetonitriilistä, saatiin 1,9 g 6-metyyliamino-12-metyleni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenihydrokloridia, sp. 238-242°C (haj.).

Vaihe D: 12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridin valmistus

Seosta, jossa oli 7,1 g sekundääristä amiinia vaiheesta C, 4,6 g kiinteää kaliumhydroksidia ja 150 ml etyleeniglykolia, palautusjäähdytettiin typpi-atmosfäärissä 18 tuntia. Etyleeniglykolia (100 ml) tislattiin seoksesta 62°C/0,3 mm Hg, reaktioseos kaadettiin 600 ml:aan vettä ja uutettiin eetterillä (3 x 250 ml). Uutteen yhdistettiin, pestiin 200 ml:lla vettä, kuivattiin (Na₂SO₄), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin 350 ml vettä, jossa oli 15 ml väkevää suolahappoa, pestiin 100 ml:lla eetteriä, tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoniakin vesiliuoksella ja uutettiin eetterillä (3 x 150 ml). Kun eetteriuutteet yhdistettiin, kuivattiin (Na₂SO₄), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, saatiin 5,8 g epäpuhdasta tuotetta. Epäpuhdas materiaalia liuotettiin 75 ml:aan asetonia ja lisättiin liuos, jossa oli 2,0 g oksaali-happoa 25 ml:ssa kuumaa asetonia. Jäähdytettäessä erottui 6,0 g oksalaattisuolaa, josta metanolista uudelleenkitytettäessä saatiin 5,2 g oksalaattisuolaa. Tämä liuotettiin seokseen, jossa oli 200 ml ammoniakin vesiliuosta ja 250 ml eetteriä. Eetteri erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin 50 ml:aan metanolia ja lisättiin 3,5 ml kloorivedyn 11 N etanoliliuosta. Seos haihdutettiin kuiviin. Jäännös suspendoitiin 200 ml:aan eetteriä ja kiinteä aine (4,6 g) suodatettiin talteen. Kun kiinteää ainetta palautusjäähdytettiin 100 ml:ssa asetonia, jäähdytettiin pakastimessa ja suodatettiin, saatiin 3,7 g tuotetta, sp. 249-254°C. Kun uudelleenkitytettiin 350 ml:sta asetonia siten, että väkevöitiin 150 ml:ksi, saatiin 3,1 g 12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridia, sp. 252-254°C.

Vaihe D (vaihtoehtoinen): 12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinivetyoksalaatin valmistus

Huoneen lämpötilassa typpiatmosfäärissä sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2,1 g (7,3 mmoolia) 6-metyyliamino-12-metyleenin-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenihydrokloridia 75 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 6,5 ml butyyllilitiumin 1,6 M heksaaniliuosta. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia, lisättiin 2 ml jäävettä ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin 50 ml vettä ja uutettiin eetterillä (3 x 25 ml). Kun yhdistetyt eetteriliuokset pestiin vedellä, kuivattiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa, saatiin 12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä keltaisena öljynä.

Kun öljy liuotettiin 2 ml:aan asetonia, lisättiin 0,96 g (0,01 moolia) oksaalihappoa asetonissa ja jäädytettiin, saatiin 12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinivetyoksalaattia (2,4 g, 96 %) valkoisena jauheena. Kun uudelleenkiteytettiin metanolista, saatiin 1,2 g (48 %) tuotetta, sp. 181,5 - 183,5°C (haj.).

Esimerkki 6

12-etyyli-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridi

Vaihe A: 6,6-spiro(etyleenidioksi)-12-etylideeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli etyyli-trifenyylifosfoniumbromidia (40,9 g, 0,11 moolia) eetterissä (400 ml), lisättiin n-butyylilitiumia heksaanissa (50,3 ml, 2,17 M). Näin saatuun liuokseen lisättiin liuos, jossa oli 6,6-spiro(etyleenidioksi)-12-okso-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia (29 g, 0,10 moolia) kuivassa tetrahydrofuraanissa (300 ml). Seosta palautusjäädytettiin 10 tuntia, liuotin haihdutettiin ja jäännös jaettiin veden (300 ml) ja kloroformin (500 ml) välille. Kloroformiliuos kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Kun jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttämällä kloroformia eluenttina, saatiin 20,3 g 6,6-spiro(etyleenidioksi)-12-

etylideeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia, sp. 84-86°C.

Vaihe B: 12-etylideeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-6-onin valmistus

6,6-spiro(etyleenidioksi)-12-etylideeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia (15,4 g, 0,053 moolia) sekoitettiin kloroformiin (400 ml), lisättiin 200 ml suolahapon 4N vesiliuosta ja palautusjäähdytettiin kolme tuntia. Kloroformiliuos erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Kuivausaine suodatettiin talteen ja suodos haihdutettiin. Kun jäännös uudelleen kiteytettiin asetonitriilistä, saatiin 11,8 g 12-etylideeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-6-onia, sp. 145-147°C.

Kun noudatetaan oleellisilta osin esimerkin 5 vaiheita C ja D, mutta korvataan vaiheessa C käytetty 12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-6-oni, saadaan

Vaiheessa C: 12-etylideeni-6-metyyliamino-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenihydrokloridi ja

Vaiheessa D: 12-etyyli-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridi tai -vetyoksaatti.

Esimerkki 7

12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiini

Vaihe A: 6-hydroksi-imino-12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

Seosta, jossa oli 5,8 g 12-metyyleeni-6-okso-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia, 2,4 g hydroksyyliamiinihydrokloridia, 4,8 g natriumasetaattitrihydraattia ja 130 ml eetteriä, sekoitettiin 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Päällimmäinen kerros dekantoitiin kiinteästä aineesta ja jäännös pestiin hyvin eetterillä. Kun eetteriliuokset yhdistettiin, pestiin vedellä (3 x 75 ml), kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, saatiin 6,2 g valkoista kiteistä 6-hydroksi-imino-12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia, sp. 119-123°C.

Vaihe B: 6-hydroksyyliamino-12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

Liuosta, jossa oli 6,2 g oksiimia vaiheesta A, 4,5 ml kloorivedyn 7N etanoliliuosta ja 200 ml metanolia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa ja siihen lisättiin 20 minuutin aikana pienissä erissä 2,1 g natriumsyanoboorihydridiä. 30 minuutin kuluttua lisättiin vielä 2 ml kloorivedyn 7N etanoliliuosta ja sekoitusta jatkettiin tämän jälkeen vielä 1,5 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja jäännös jaettiin kloroformin ja natriumhydroksidin 5-%:isen (paino/tilav) vesiliuoksen välille. Kun kloroformiuute pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, saatiin 6,3 g väritöntä lasimaista 6-hydroksyyliamino-12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia.

Vaihe C: 13-hydroksi-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

Liuos, jossa oli 5 g hydroksyyliaminoyhdistettä vaiheesta B ja 200 ml kuivaa ksyleeniä, lisättiin tipoittain ja sekoitusta käyttäen 80 minuutin aikana 200 ml:aan palautusjäähdytettyä, kuivaa ksyleeniä. Kun palautusjäähdytystä jatkettiin vielä 1,5 tuntia, liuotin haihdutettiin vakuumissa ja jäännös kiteytettiin 50 ml:sta 95-%:ista etanolia, saatiin 2,6 g 13-hydroksi-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä, sp. 186-192°C.

Vaihe D: 12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

Sinkkipölyä (20,0 g) lisättiin pienissä erissä 25 minuutin aikana sekoitettuun liuokseen, jossa oli 17,95 g imiiniä vaiheesta C 70 ml:ssa jäätikkää. Eksotermisen reaktion tapahduttua seos jäähdytettiin noin 60°C:seen ja sen jälkeen sitä sekoitettiin 2,5 tuntia 60-65°C:ssa. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, suodatettiin ja sakka pestiin etikkahapolla. Suodos ja pesuliuokset haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös jaettiin eetterin ja natriumhydroksidin 10-%:isen (paino/tilav) vesiliuoksen välille. Kun yhdistetyt eetterikerrokset pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin, saatiin 16,4 g 12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä, sp. 102-104°C.

Esimerkki 8

13-bentsyyli-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]-syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridi

Seosta, jossa oli 2,6 g 12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]-syklo-okteeni-6,12-imiiniä, 1,55 g bentsyylikloridia, 3,2 g vedetöntä natriumkarbonaattia ja 50 ml dioksaania, sekoitettiin viisi vuorokautta palautusjäähdytyslämpötilassa. Kun seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuumissa, saatiin 4,0 g öljyä. Kun öljy liuotettiin 50 ml:aan absoluuttista etanolia, lisättiin 1,6 ml kloorivedyn 7N etanoliliuosta ja laimennettiin 70 ml:lla absoluuttista eetteriä, saostui 3,55 g tuotetta, sp. 265-270°C. Kun tämä materiaali uudelleenkiteytettiin 25 ml:sta absoluuttista etanolia, saatiin 2,2 g tuotetta, sp. 242-262°C, ja kun se yhdistettiin 300 mg:aan samaa materiaalia ja uudelleenkiteytettiin seoksesta, jossa oli 8 ml metanolia ja 20 ml eetteriä, saatiin 2,15 g 13-bentsyyli-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]-syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridia, sp. 245°C (haj.).

Esimerkki 9

6,12,13-trimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]-syklo-okteeni-6,12-imiini

Vaihe A: 6-hydroksi-6-metyyli-12-metyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]-syklo-okteenin valmistus

Magnesiumkierteet (3,03 g, 0,125 moolia) peitettiin 18 ml:lla eetteriä. Valmistettiin liuos, jossa oli 7.8 ml (17,9 g, 0,126 moolia) metyylijodidia 37 ml:ssa eetteriä, ja noin 3,5 ml tätä liuosta lisättiin magnesiumseokseen. Seosta lämmitettiin varovaisesti Grignard-reaktion käynnistämiseksi ja loput jodidiliuoksesta lisättiin sellaisella nopeudella, että refluksoituminen jatkui tasaisesti. Seosta pidettiin koko ajan typpi-ilmakehässä.

Lisäyksen loputtua seosta palautusjäähdytettiin yksi tunti ja sen jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Sekoitettuun Grignard-liuokseen lisättiin sen jälkeen viiden minuutin aikana liuos, jossa oli 15,1 g (0,065 moolia) 12-metyleeni-6-okso-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]-syklo-okteenia 100 ml:ssa eetteriä. Saatua seosta sekoitettiin yksi tunti huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen sammutettiin lisäämällä 1 litra jäävettä, joka sisälsi 5 g ammo-

niumkloridia. Saatu suspensio uutettiin kolme kertaa eetterillä (200 ml) ja yhdistetyt eetterikerrokset pestiin kerran laimealla natriumbisulfiitin vesiliuoksella, kerran laimealla natriumbikarbonaattiliuoksella ja kahdesti vedellä. Kun pesty eetteriliuos kuivattiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, saatiin 6-hydroksi-6-metyyli-12-metyleen-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia värittömänä öljynä, 17,7 g.

Vaihe B: 6,12-dimetyyli-6-hydroksi-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

Liuos, jossa oli 17,7 g epäpuhdasta metyleeniyhdistettä vaiheesta A 100 ml:ssa absoluuttista etanolia, käsiteltiin 1 g:lla aktiivihiiltä ja suodatettiin. Lisättiin 80 ml etanolia ja 0,5 g Pd/hiili-katalyyttiä (10 %) ja seosta hydrattiin 345 kPa paineessa. Hydrausta jatkettiin, kunnes vedynkulutus lakkasi äkkiä yhden mooliekvivalentin imeytyttyä. Kun seos suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, saatiin 15,8 g epäpuhdasta 6,12-dimetyyli-6-hydroksi-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia, sp. 100-135°C, kahden isomeerin seoksena.

Vaihe C: 6-asetyyliamino-6,12-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

11,5 g (0,046 moolia) dimetyylikarbinolia vaiheesta A liuotettiin 120 ml:aan asetonitriiliä ja saatu seos lisättiin tipoitain jäähauteessa sekoittaen 50 ml:aan 95-%:ista rikkihappoa. Lisäysnopeus määräytyi sen perusteella, että seoksen lämpötila pysyi 15°C:ssa. Lisäyksen jälkeen seosta sekoitettiin kolme tuntia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen sammutettiin 700 ml:lla jäävettä. Syntynyttä suspensiota sekoitettiin 15 minuuttia ja suodatettiin. Suodos uutettiin kahdesti kloroformilla ja suodatettu kiinteä aine sekoitettiin samaan liuottimeen (kokonaistilavuus noin 400 ml). Yhdistetyt kloroformijakeet pestiin kahdesti vedellä, kerran natriumbikarbonaattiliuoksella ja vielä kerran vedellä, kuivattiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa. Kun saatua kiinteää ainetta kuivattiin yön yli vakuumissa 40°C:ssa, saatiin 13,2 g 6-asetyyliamino-6,12-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia, sp. 185-224°C (isomeeriseos). Kun

uudelleenkiteytettiin etanolista, saatiin materiaali, jonka sulamispiste oli 232 - 233,5°C.

Vaihe D: 6-(N-asetyyli-N-metyyliamino)-6,12-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni

Liuosta, jossa oli 7,6 g (0,075 moolia) di-isopropyyliamiinia 75 ml:ssa molekyyliseulalla kuivattua tetrahydrofuraania, sekoitettiin jäähauteella typpi-atmosfäärissä samalla, kun lisättiin tipoittain metyyllilitiumin eetteriliuosta (42 ml 1,8 M liuosta, 0,076 moolia). Seosta sekoitettiin puoli tuntia jäähauteessa ja sen jälkeen se siirrettiin ruiskulla tiputussuppiloon, joka oli asennettu erilliseen reaktioastiaan.

Reaktioastiaan laitettiin 12,7 g (0,043 moolia) amidiyhdistettä vaiheesta C ja liuos, jossa oli 50 mg trifenyylimetaania 150 ml:ssa tetrahydrofuraania. Amidiliuosta sekoitettiin typpi-atmosfäärissä ja litiumdi-isopropyyliamidiliuos lisättiin tipoittain niin hitaasti, että reaktiolämpötila pysyi alle 10°C:ssa. Lisäystä jatkettiin, kunnes trifenyylimetidianionin oranssi väri säilyi. Seosta sekoitettiin 15 minuuttia ja sen jälkeen lisättiin liuos, jossa oli 17 ml metyylijodidia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, sellaisella nopeudella, että sisäinen lämpötila pysyi alle 10°C:ssa. Seosta sekoitettiin yksi tunti jäähauteella ja toinen tunti huoneen lämpötilassa.

Liuos sammutettiin 1,5 litraan jäävettä ja uutettiin kolme kertaa kloroformilla. Kun yhdistetyt kloroformiuutteet pestiin kahdesti vedellä, kerran 1N suolahapolla, kahdesti laimealla natriumbisulfiittiliuoksella ja kahdesti vedellä, kuivattiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuuissa, saatiin 11,2 g (0,036 moolia) 6-(N-asetyyli-N-metyyliamino)-6,12-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia, sp. 118-187°C (isomeeriseos). Kun kromatografoitiin silikageelillä käyttäen eluenttina kloroformia ja uudelleenkiteytettiin asetoni-heksaaniseoksesta, saatiin materiaali, jonka sulamispiste oli 150 - 151,5°C.

Vaihe E: 6-(N-asetyyli-N-metyyliamino)-6-metyyli-12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

11,9 g (0,039 moolia) N-metyyliamidiyhdistettä vaiheesta E, 11 g (0,048 moolia) 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinonia ja

1,1 litraa bentseeniä sekoitettiin keskenään ja palautusjäähdytettiin typpi-atmosfäärissä 40 tuntia. Kun seos jäähdytettiin, pestiin kolmesti 1N natriumhydroksidiliuoksella ja kahdesti vedellä, kuivatettiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, saatiin 11,4 g 6-(N-asetyyli-N-metyyliamino)-6-metyyli-12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia ruskeana öljynä.

Vaihe F: 6,12,13-trimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

Seokseen, jossa oli 8,6 g (0,033 moolia) N-metyyliamidia vaiheesta E 86 ml:ssa etyleeniglykolia, lisättiin 2,9 g (0,052 moolia) kaliumhydroksidia ja seosta palautusjäähdytettiin typpi-atmosfäärissä 24 tuntia. Liuos jäähdytettiin, sammutettiin yhteen litraan jäävettä ja syntynyt suspensio uutettiin kolmesti kloroformilla.

Kun kloroformiuutteet yhdistettiin, pestiin vedellä, kuivatettiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, saatiin 6,5 g oranssinruskeaa öljyä. Öljy käsiteltiin ylimäärällä kloorivedyn etanoliliuosta ja haihdutettiin vakuumissa. Kun jäännös hierrettiin kahdesti eetterillä ja haihdutettiin uudelleen, saatiin 10,4 g epäpuhdasta harmaata kiinteää ainetta. Kun uudelleen kiteytettiin etanolista, saatiin 6,12,13-trimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridia, sp. 287-288°C.

Esimerkki 10

2-metoksi-12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiini

Seosta, jossa on 0,00905 moolia 2-bromi-12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä, 0,181 moolia natriummetoksidia, 5,56 g elektrolyyttistä kuparipölyä ja 87 ml dimetyyliformamidia (DMF) kuumennetaan 2,5 tuntia höyryhauuteella samalla sekoittaen. Seos jäähdytetään, lisätään 150 ml vettä ja 150 ml eetteriä, sekoitetaan ja suodatetaan piimaakerroksen läpi. Eetterifaasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaattilla, suodatetaan ja eetteri poistetaan kierto-haihduttimessa. Jäännös liuotetaan lämpimään asetonitriiliin. Seisotettaes-

sa liuokseen erottuu kiteitä. Kiteytymisessä jäljelle jäänyt liuos, joka sisältää halutun tuotteen, dekantoidaan erilleen. Kun liuotin haihdutetaan, saadaan 2-metoksi-12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiini.

Esimerkki 11

13-etyyli-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiini

Vaihe A: 13-asetyyli-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

Asetyylikloridia (1,45 g) lisättiin tipoittain sekoitettuun ja jäällä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi 3,5 g 12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä ja 2,0 g trietyyliamiinia 60 ml:ssa absoluuttista eetteriä. Kun reaktio oli tapahtunut 20 tuntia huoneen lämpötilassa, seos laimennettiin eetterillä ja suodatettiin. Kun suodos haihdutettiin ja kiinteä jäännös uudelleenkiteytettiin etanoli-vesiseoksesta, saatiin 2,25 g valkoista kiteistä ainetta, sp. 143-144°C. Sakka suspendoitiin veteen ja uutettiin eetterillä. Kun pesty ja kuivattu eetteriuute haihdutettiin vakuumissa, saatiin 1,6 g valkoista kiteistä ainetta, sp. 142-144°C. Kun saadut tuotteet yhdistettiin ja lisättiin 0,35 g samanlaista materiaalia ja uudelleenkiteytettiin 50-%:isesta etanolista, saatiin 4,1 g 13-asetyyli-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä, sp. 143-144°C.

Vaihe B: 13-etyyli-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

10 ml dibraanin 0,98 M tetrahydrofuraaniliuosta lisättiin tipoittain typpiatmosfäärissä sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2,8 g amidia vaiheesta A 30 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitettiin yön yli, lisättiin vettä ja tetrahydrofuraani tislattiin pois vakuumissa. Jäännös erotettiin eetterin ja laimean natriumhydroksidiliuoksen välille. Eetterikerros erotettiin, pestiin vedellä ja uutettiin 1N suolahapolla. Happouute tehtiin emäkseksi natriumhydroksidin 5-%:isella (paino/tilav) vesiliuoksella ja uutettiin eetteri-bentseeniseoksessa (1:1). Kun pesty ja kuivattu orgaaninen uute haihdutettiin vakuumissa, saatiin 1,75 g tuo-

tetta, sp. 152-158°C. Kun uudelleenkiteytettiin kahdesti 95-%:ises-
ta etanolista, saatiin 1,35 g valkoista kiteistä 13-etyyli-12-me-
tyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä,
sp. 159-161°C.

Esimerkki 12

13-bentsyyli-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]-
syklo-okteeni-6,12-imiini

Liuokseen, jossa oli 2,35 g 12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydro-
dibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä, 1,1 g bentsaldehydiä ja
100 ml tetrahydrofuraania, lisättiin 1 ml etikkahappoa ja 1,0 g
NaCNBH₃. Seosta sekoitettiin kaksi vuorokautta, suodatettiin ja
suodos haihdutettiin. Jäännös sekoitettiin ammoniumhydroksidin 1N
vesiliuokseen ja uutettiin kloroformilla. Kloroformiuute kuivat-
tiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Kun jäännös
kiteytettiin etanolista, saatiin 13-bentsyyli-12-metyyli-5,6,7,12-
tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä.

Esimerkki 13

13-allyyli-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syk-
lo-okteeni-6,12-imiini

Seosta, jossa oli 2,6 g 12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodi-
bentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä, 1,8 g allyylibromidia, 3 g
vedetöntä natriumkarbonaattia ja 50 ml kuivaa bentseeniä, sekoi-
tettiin 20 tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa. Kun seos suodatet-
tiin ja suodos haihdutettiin kuiviin, saatiin 1,6 g kiinteää ainet-
ta, sp. 90-107°C. Kun tämä tuote yhdistettiin 0,275 g:aan samaa ma-
teriaalia ja uudelleenkiteytettiin kahdesti 95-%:isesta etanolista,
saatiin 1,6 g valkoista kiteistä 13-allyyli-12-metyyli-5,6,7,12-
tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä, sp. 112-114°C.

Esimerkki 14

13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-
5,12-imiinihydrokloridi

Vaihe A: cis- ja trans-2,3;5,6-dibentso-8,8-dikloori-4-(N-
metyyliamino)bisyklo[5.1.0]oktaanihydrokloridi

Metyyliamiinin annettiin kuplia 150 ml:aan huoneen lämpöti-
lassa sekoitettua bentseeniä, kunnes 3,1 g (0,1 moolia) oli absor-

boitunut. Sekoitettuun liuokseen lisättiin ensin 7,5 g (0,026 moolia) 2,3;5,6-dibentso-8,8-diklooribisyklo[5.1.0]oktan-4-onia ja sen jälkeen liuos, jossa oli 0,013 moolia (2,47 g, 1,43 ml) titaanitetrakloridia 20 ml:ssa bentseeniä. Punaista suspensiota sekoitettiin yön yli. Seos väkevöitiin vakuuissa ja lisättiin ensin 75 ml asetonitriiliä ja sen jälkeen 2,3 g (0,036 moolia) natrium-syanoboorihydridiä. Suspensiota sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli.

Seokseen lisättiin 100 ml 1N natriumhydroksidiliuosta ja 150 ml vettä ja uutettiin kolme kertaa eetterillä (100 ml). Kun eetteriuutteet pestiin kolme kertaa vedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuuissa, saatiin 8,9 g vaaleanoranssia öljyä. Öljy liuotettiin 50 ml:aan metanolia, käsiteltiin ylimäärällä kloorivedyn etanoliliuosta ja annettiin seisoa. Kun syntynyt kiteinen aine suodatettiin talteen ja uudelleenkiteytettiin seoksesta, joka sisälsi 250 ml metanolia ja 150 ml etanolia, saatiin trans-2,3;5,6-dibentso-8,8-dikloori-4-(N-metyyliamino)bisyklo[5.1.0]oktaanihydrokloridia valkoisina kiteinä, sp. 280-285°C (haj.).

Kun emäliuos väkevöitiin vakuuissa 150 ml:ksi ja annettiin seisoa, saatiin cis-2,3;5,6-dibentso-8,8-dikloori-n-(N-metyyliamino)bisyklo[5.1.0]oktaanihydrokloridia valkoisina kiteinä, sp. 340°C.

Vaihe B: 6-kloori-13-metyyli-5,12-dihydrodibentso[*a*,*d*]syklo-okteeni-5,12-imiinihydrokloridin valmistus

Seosta, jossa oli 2,3;5,6-dibentso-8,8-dikloori-4-(N-metyyliamino)bisyklo[5.1.0]oktaanihydrokloridia (isomeerisekoitus, pääasiassa trans-muotoa), eetteriä ja ylimäärin kaliumhydroksidin vesiliuosta, sekoitettiin, kunnes se oli homogeenista. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin kahdesti eetterillä. Kun yhdistetyt eetterikerrokset pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuuissa, saatiin 2,3;5,6-dibentso-8,8-dikloori-4-(N-metyyliamino)bisyklo[5.1.0]oktaania (isomeerisekoitus).

Seosta, jossa oli 20 g (0,066 moolia) tätä amiinia ja 100 ml tetrametyyliureaa, palautusjäähdytettiin kaksi tuntia 200°C:ssa käyttäen kuivausputkella varustettua jäähdytintä. Seos jäähdytettiin, lisättiin 400 ml vettä ja 65 ml 1N natriumhydroksidiliuosta

ja uutettiin kolmesti eetterillä. Kun yhdistetyt eetterijakeet pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, saatiin 19,4 g epäpuhdasta ruskeaa kiinteää ainetta. Kun kiinteä aine liuotettiin 300 ml:aan lämmintä metanolia, lisättiin 35 ml kloorivedyn 8,3 N etanoliliuosta ja jäähdytettiin kaksi tuntia, saatiin reagoimatonta cis-2,3;5,6-dibentso-8,8-dikloori-4-(N-metyyliamino)-bisyklo[3.1.0]oktaanihydrokloridia vaaleanruskeana kiinteänä aineena (5,56 g, 0,016 moolia, 25 %).

Emäliuos haihdutettiin vakuumissa öljymäiseksi jäännökseksi, lisättiin 600 ml asetonia ja annettiin seisoa kaksi tuntia huoneen lämpötilassa. Valkoinen kiinteä aine suodatettiin (1,4 g) ja suodos haihdutettiin ruskeaksi kiinteäksi aineeksi ja, kun tähän lisättiin 250 ml asetonia, jäähdytettiin ja raaputettiin, saatiin 6-kloori-13-metyyli-5,12-dihydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-5,12-imiinihydrokloridia (10,8 g, 0,035 moolia, 53 %), sp. 224-229°C (haj.).

Vaihe C: 13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-5,12-imiinihydrokloridin valmistus

9,0 g (29,9 mmoolia) 6-kloori-13-metyyli-5,12-dihydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-5,12-imiinihydrokloridia, 10 g (102 mmoolia) kaliumasetaatia, 1,0 g Pd/hiili (10 %) ja 200 ml 95-%:ista etanolia sekoitettiin keskenään ja seosta ravisteltiin 345 kPa vetypaineessa, kunnes vedyn imeytyminen lakkasi. Seos suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa. Jäännös käsiteltiin ylimäärällä 1M natriumhydroksidiliuosta ja uutettiin kolme kertaa eetterillä. Kun eetteriuute pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, saatiin 6,6 g väritöntä öljyä. Öljy liuotettiin 100 ml:aan asetonia, lisättiin 3,5 ml kloorivedyn 8,4 M etanoliliuosta ja haihdutettiin vakuumissa. Lisättiin kahdesti asetonia, joka poistettiin vakuumissa, ja kun jäännöstä raaputettiin asetonissa, saatiin valkoinen kiinteä aine. Kun uudelleenkiteytettiin asetonitriilistä, saatiin 13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-5,12-imiinihydrokloridia, sp. 246,5 - 248,5°C.

Esimerkki 15

13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-5,12-imiinivetyoksalaatti

Vaihe A: 13-metyyli-5,12-imino-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-12-olin valmistus

Seosta, jossa oli 5 g (22,5 mmoolia) 5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-12-onia, 3,8 g (23,8 mmoolia) bromia ja 10 mg dibentsoyyliperoksidia 100 ml:ssa hiilitetrakloridia, palautusjäähdytettiin 24 tuntia säteilyttämällä samanaikaisesti 275 watin General Electric[®] -aurinkolampulla. Kun seos jäähdytettiin, pestiin ensin laimealla natriumbisulfiittiliuoksella ja sitten vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, saatiin 8,5 g ruskeaa öljyä. Öljy yhdistettiin 8 g:aan (0,258 moolia) nestemäistä ruostumattomassa teräspommissa kondensoitua metyyliamiinia ja kuumennettiin 1,5 tuntia 50°C:ssa. Pommi jäähdytettiin, avattiin varovasti ja huuhdottiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin kahdesti vedellä ja uutettiin sen jälkeen kolmesti 0,5 M sitruunahapolla. Yhdistetyt happojakeet pestiin kloroformilla, tehtiin emäksisiksi 1M natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin kolme kertaa eetterillä. Kun eetterijae pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, saatiin 1,4 g vaaleanruskeaa kiinteää ainetta. Kun uudelleenkiteytettiin 95-%:isesta etanolista, saatiin 0,6 g 13-metyyli-5,12-imino-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-12-olia, sp. 170 - 171,8°C.

Vaihe B: 13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-5,12-imiinivetyoksalaatin valmistus

Seosta, jossa oli 13-metyyli-5,12-imino-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-12-olia (1,2 g, 4,8 mmoolia) 15 ml:ssa palautusjäähdytettyä tionyylikloridia, kuumennettiin 20 minuuttia. Seos jäähdytettiin, haihdutettiin vakuumissa, lisättiin 30 ml toluenia ja haihdutettiin jälleen vakuumissa. Jäännökseksi saatu 12-kloori-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-5,12-imiini pestiin petrolieetterillä (dekantoimalla) ja kuivatettiin typpivirrassa. Jäännös liuotettiin 20 ml:aan tetrahydrofuraa-

nia ja lisättiin tipoittain typpi-atmosfäärissä sekoitettuun suspensioon, jossa oli 1 g (0,026 moolia) litiumalumiinihydridiä 20 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta palautusjäähdytettiin 40 minuuttia, jäähdytettiin ja hydrolysoitiin lisäämällä varovasti tipoit-
tain vettä. Saatu massa suodatettiin ja kiinteä aine pestiin lai-
mealla natriumhydroksidiliuoksella ja eetterillä.

Suodos laimennettiin 200 ml:lla vettä, tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin kolme kertaa eetterillä. Yhdistetyt eetterijakeet pestiin vedellä ja uutettiin kolme kertaa 1N suolahapolla. Yhdistetyt happojakeet tehtiin emäksisiksi nat-
riumhydroksidiliuoksella ja uutettiin kahdesti eetterillä. Eetteri-
kerrokset yhdistettiin, pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaa-
tilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa.

Jäännös (800 mg) kromatografoitiin 65 g:lla silikageeliä käyttämällä eluenttina kloroformia ja metanolin 2-, 4-, 6- ja 10-
%:ista kloroformiliuosta. Kun tuotejakeet haihdutettiin, saatiin 450
mg (1,92 mmoolia) öljymäistä jäännöstä. Öljy liuotettiin 3 ml:aan
asetonia ja lisättiin liuos, jossa oli 1,92 mmoolia (173 mg) ok-
saalihappoa 1 ml:ssa asetonia. Liuos haihdutettiin vakuumissa ja
kahdesti lisättiin eetteriä ja haihdutettiin. Kun jäännös kitey-
tettiin 30 ml:sta asetonia, saatiin 270 mg vaaleanruskeaa kiinteää
ainetta, sp. 186,5 - 188°C.

Esimerkki 16

12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-ok-
teeni-5,12-imiinihydrokloridi

Vaihe A: 12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-
okten-6-onin valmistus

Seosta, jossa oli 31,4 g (0,134 moolia) 12-metyyleeni-5,6,7,12-
tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-6-onia ja 270 mg Pd/hiiltä
(10 %) 225 ml:ssa 95-%:ista etanolia, ravisteltiin 345 kPa vety-
paineessa. Kun vedynkulutus lakkasi noin 1 mooliekvivalentin imey-
dyttyä, seos suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa ja saatiin
31,1 g valkoista kiinteää ainetta, sp. 152-155°C.

Vaihe B: 12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-6-olin valmistus

Liuokseen, jossa oli 12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-6-onia (3,6 g, 15,3 mmoolia) 25 ml:ssa metanolia, lisättiin ensin useita tippoja 1M natriumhydroksidiliuosta ja sen jälkeen 0,58 g (15,3 mmoolia) natriumboorihydridiä 5 ml:ssa vettä. Seosta palautusjäähdytettiin 20 minuuttia, jäähdytettiin ja haihdutettiin vakuumissa. Jäännös sekoitettiin veteen ja uutettiin kolme kertaa kloroformilla. Kun kloroformijakeet pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, saatiin 3,7 g valkoista kiinteää ainetta, sp. 142-145°C.

Vaihe C: 12-metyyli-7,12-dihydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

Liuokseen, jossa oli 12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-6-olia (2,7 g, 0,011 moolia) 50 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin 15 ml fosforioksikloridia. Seosta palautusjäähdytettiin 45 minuuttia, jäähdytettiin ja kaadettiin varovasti 600 ml:aan sekoitettua jäävettä. Saatu seos uutettiin kolme kertaa eetterillä ja yhdistetyt eetterikerrokset pestiin kerran vedellä, kerran 1N suolahapolla ja kahdesti vedellä. Kun pesty eetteriliuos kuivatettiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, saatiin 1,9 g väritöntä öljyä.

Vaihe D: 5-(N-asetyyliamino)-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

Liuos, jossa oli 12-metyyli-7,12-dihydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia (5 g, 22,7 mmolia) 70 ml:ssa asetonitriiliä, lisättiin tipoitain sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2,5 ml vettä 18 ml:ssa väkevää rikkihappoa, niin että reaktioseoksen lämpötila pysyi alle 30°C:ssa. Lisäyksen jälkeen seosta sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa. Ohutkerroskromatografia (silikageeli, kloroformieluointi) osoitti, että lähtöaineena käytettyä olefiinia oli vielä huomattavasti jäljellä.

Lisättiin vielä 30 ml väkevää rikkihappoa ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa vielä kolme tuntia. Liuos kaadettiin 1 litraan jäävettä ja uutettiin 3 kertaa kloroformilla. Kun kloroformiuutteet yhdistettiin, pestiin ensin kahdesti laimealla natrium-

bikarbonaattiliuoksella ja sen jälkeen kahdesti vedellä, kuivat-
tiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumis-
sa, saatiin 8,7 g oranssia öljyä, josta petrolieetterin kanssa
hiertämällä saatiin 6,0 g vaaleanruskeaa kiinteää ainetta. Kun
kloroformi-heksaaniseoksesta kiteytettiin näyte, sen sulamispis-
teeksi saatiin 164,5 - 166°C.

Vaihe E: 5-(N-asetyyli-N-metyyliamino)-12-metyyli-5,6,7,12-
tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

Jäähauteessa typpi-atmosfäärissä sekoitettuun liuokseen, jos-
sa oli 10 g (99 mmoolia) di-isopropyyliamiinia 100 ml:ssa kuivaa
tetrahydrofuraania, lisättiin 61 ml (97,6 mmoolia) metyyllilitiumin
1,6M eetteriliuosta. Lisäyksen jälkeen liuosta sekoitettiin 15
minuuttia ja sen jälkeen se siirrettiin ruiskulla byrettiin.

Seokseen, jossa oli 18,1 g (64,9 mmoolia) 5-(N-asetyyliami-
no)-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia 200
ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 0,3 g trifenyylimetaa-
nia ja näin saatua seosta sekoitettiin jäähauteella typpi-atmosfää-
rissä. Amidiliuosta lisättiin byretistä tipoittain sellaisella no-
peudella, että lämpötila pysyi alle 15°C:ssa, kunnes trifenyyli-
metidianionin väri säilyi. Seosta sekoitettiin 15 minuuttia jää-
hauteella ja sen jälkeen lisättiin 20 ml (45,6 g, 314 mmoolia)
metyylijodidia nopeasti (<5 min). Saatua seosta sekoitettiin kak-
si tuntia ja lämpötila pidettiin alle 30°C:ssa käyttämällä tar-
vittaessa jääjäähdytystä ja sen jälkeen lisättiin 30 ml vettä.
Seoksen läpi annettiin kuplia typpeä yön yli ja näin syntynyt nes-
te haihdutettiin vakuumissa. Jäänökseen lisättiin 300 ml vettä
ja uutettiin kolme kertaa kloroformilla. Kun kloroformiuutteet
pestiin kerran laimealla natriumbisulfiittiliuoksella ja kahdesti
vedellä, kuivatettiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdu-
tettiin vakuumissa, saatiin 33 g punaista öljyä. Kun öljy pestiin
neljä kertaa petrolieetterillä ja haihdutettiin vakuumissa, saatiin
16,0 g vaahtoa, joka liuotettiin 10 ml:aan lämmintä tolueenia,
laimennettiin 250 ml:lla dietyylieetteriä ja pidettiin jääkaapissa
yön yli reagoimattoman lähtöaineamidin saostamiseksi. Kun liuos
suodatettiin ja suodos haihdutettiin vakuumissa, saatiin 5-(N-
asetyyli-N-metyyliamino)-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso-
[*a,d*]syklo-okteenia (10,5 g) oranssina öljynä.

Vaihe F: 5-(N-asetyyli-N-metyyliamino)-12-metyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

10,5 g (34 mmoolia) 5-(N-asetyyli-N-metyyliamino)-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia, 9,5 g (98 %, 41 mmoolia) diklooridisyanobentsokinonia ja 750 ml bentseeniä sekoitettiin keskenään ja saatua seosta palautusjäähdytettiin typpi-atmosfäärissä 3,5 tuntia. Kun seos jäähdytettiin, pestiin neljä kertaa 1M natriumhydroksidiliuoksella ja kahdesti vedellä, kuivatettiin kaliumkarbonaatilla, lisättiin noin 0,5 g aktiivihiiltä, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, saatiin 10,5 g ruskeaa öljyä.

Vaihe G: 12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-5,12-imiinihydrokloridin valmistus

Seokseen, jossa oli 9,5 g (32,6 mmoolia) 5-(N-asetyyli-N-metyyliamino)-12-metyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia 166 ml:ssa etyleeniglykolia, lisättiin 7,6 g (0,136 mmoolia) kaliumhydroksidia. Liuosta palautusjäähdytettiin 22 tuntia typpi-atmosfäärissä, jäähdytettiin ja sammutettiin 2 litraan jäätettä. Syntynyt suspensio uutettiin kolme kertaa kloroformilla ja kloroformiuutteet pestiin vedellä. Kloroformiliuos uutettiin neljä kertaa 0,5 M sitruunahapolla. Yhdistetyt sitraattijakeet tehtiin emäksiseksi 1M natriumhydroksidilla ja uutettiin kolme kertaa kloroformilla. Kun kloroformiuutteet pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, saatiin 3,5 g keltaista öljyä.

Öljyyn lisättiin 8 ml etikkahappoanhydridiä, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 minuuttia ja laimennettiin 100 ml:lla vettä. Seos tehtiin emäksiseksi 1M natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin kolme kertaa kloroformilla. Yhdistetyt uutteet pestiin vedellä ja uutettiin kolme kertaa 0,5 M sitruunahapolla. Yhdistetyt happojakeet pestiin kloroformilla, tehtiin emäksiseksi 1M natriumhydroksidilla ja uutettiin kolme kertaa kloroformilla. Kun yhdistetyt uutteet pestiin kerran vedellä, kuivattiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa, saatiin 2,6 g keltaista öljyä.

Öljy liuotettiin 95-%:iseen etanoliin ja lisättiin ylimäärin

kloorivedyn etanoliliuosta. Liuos haihdutettiin vakuuissa, käsiteltiin kahdesti etanolilla välillä haihduttamalla. Kun jäännökseen lisättiin eetteriä, haihdutettiin ja uudelleenkiteytettiin asetonista, saatiin valkoinen kiinteä aine, sp. 243 - 244,5°C.

Esimerkki 17

13-metyyli-5,12-dihydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-5,12-imiinihydrokloridi

1,28 g (19,7 mmoolia) litiumalumiinihydridin 58,6 %:sta mineraaliöljysuspensiota pestiin kahdesti petrolieetterillä ja liuotin poistettiin dekantoimalla. Jäännökseen lisättiin 30 ml tetrahydrofuraania ja sen jälkeen tipoittain ja samalla sekoittaen liuos, jossa oli 0,8 ml (1,38 g, 7,3 mmoolia) titaanitetrakloridia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania. Saatua seosta sekoitettiin 15 minuuttia ja sen jälkeen lisättiin 2,0 g (6,6 mmoolia) 6-kloori-13-metyyli-5,12-dihydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-5,12-imiinihydrokloridia (esimerkin 15 vaiheesta C) kiinteänä aineena pienissä erissä. Seosta palautusjäähdytettiin typpi-atmosfäärissä neljä tuntia, jäähdytettiin ja hydrolysoitiin lisäämällä varovasti 0,75 ml vettä, 0,75 ml natriumhydroksidin 15-%:ista vesiliuosta ja 2,25 ml vettä. Seosta sekoitettiin 15 minuuttia, suodatettiin ja kiinteä aine pestiin lämpimällä kloroformilla. Suodos haihdutettiin vakuuissa, lisättiin 50 ml 1M natriumhydroksidiliuosta ja sekoitettiin kaksi tuntia. Seos uutettiin kolme kertaa kloroformilla, kaikki kloroformijakeet yhdistettiin, pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin vakuuissa. Öljyyn lisättiin ylimäärin kloorivedyn 9N etanoliliuosta ja haihdutettiin vakuuissa. Lisättiin kahdesti asetonia, joka haihdutettiin vakuuissa. Kun jäännös uudelleenkiteytettiin asetonista, saatiin 13-metyyli-5,12-dihydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-5,12-imiinihydrokloridia, sp. 244-254°C (haj.).

Esimerkki 18

Tablettivalmiste

Tabletit, jotka sisältävät vastaavasti 1,0, 2,0, 25,0, 26,0, 50,0 ja 100,0 mg 12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridia, valmistetaan seuraavasti:

Taulukko annoksille, jotka sisältävät 1-25 mg vaikuttavaa ainetta

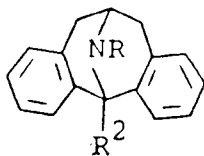
	määrä (mg)		
12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso- [a,d]syklo-okteeni-6,12-imiinihydro- kloridi	1,0	2,0	25,0
Mikrokiteinen selluloosa	49,25	48,75	37,25
Modifioitu elintarvikemaissitärkkelys	49,25	48,75	37,25
Magnesiumstearaatti	0,50	0,50	0,50

Taulukko annoksille, jotka sisältävät 26-100 mg vaikuttavaa ainetta

12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso- [a,d]syklo-okteeni-6,12-imiinihydro- kloridi	26,0	50,0	100,0
Mikrokiteinen selluloosa	52,0	100,0	200,0
Modifioitu elintarvikemaissitärkkelys	2,21	4,25	8,5
Magnesiumstearaatti	0,39	0,75	1,5

Vaikuttava aine, laktoosi ja osa maissitärkkelystä rakeistetaan 10-%:iseksi maissitärkkelystahnaksi. Saatu raemassa seulotaan ja siihen sekoitetaan loput maissitärkkelyksestä ja magnesiumstearaatti. Saatu massa puristetaan sen jälkeen tableteiksi, jotka sisältävät 1,0, 2,0, 25,0, 26,0, 50,0 tai 100,0 mg vaikuttavaa ainetta tablettia kohti. Ekvivalenttisista määristä laimentimia ja ekvivalenttisista määristä tämän keksinnön sisältämiä uusia yhdisteitä voidaan samoja menetelmiä käyttämällä valmistaa muita tabletteja.

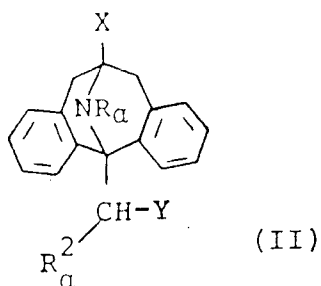
Lisämenetelmiä, joilla voidaan valmistaa kaavan I mukainen yhdiste



(I)

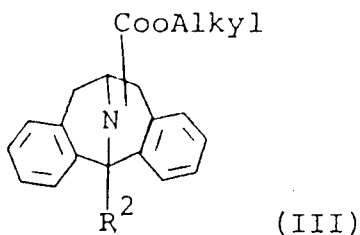
jossa R on vety, metyyli, etyyli tai bentsyyli ja R^2 on vety, metyyli tai etyyli, ovat seuraavat:

a) Pelkistetään kaavan II mukainen yhdiste



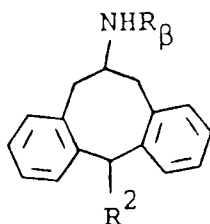
jossa kukin ryhmistä X ja Y voi toinen toisesta riippumatta olla vety, kloori tai bromi, R_α on vety, hydroksi, metyyli, etyyli, alkoksikarbonyyli, bentsyyli tai bentsoyyli ja R_α^2 on vety tai metyyli, litiumalumiinihydridillä (LiAlH_4) tai n-butyylitinahydridillä ($\text{n-Bu}_4\text{SnH}$) eetterissä, kuten dietylieetterissä, tetrahydrofuraanissa, 1,2-dimetoksietaanissa tai di(2-metoksietyyli)eetterissä, tai inertissä aromaattisessa liuottimessa, kuten tolueenissa, bentseenissä tai ksyleenissä, mielellään dietylieetterissä, typpiatmosfäärissä, noin $35-165^\circ\text{C}$:ssa, mielellään kyseisen liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa, reaktioajan ollessa niin pitkä, että reaktio tapahtuu käytännöllisesti katsoen täydellisesti, tavallisesti noin 1-24 tuntia, mielellään 2-4 tuntia.

b) Kaavan III mukaista N-alkoksikarbonyylijohdannaista



jossa alkyyli tarkoittaa C₁₋₄-alkyyliä, kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä tai tert.-butyyliä, käsitellään vahvan epäorgaanisen emäksen, kuten kaliumhydroksidin tai natriumhydroksidin, mielellään kaliumhydroksidin, vesiliuoksella (25-50 paino-%) inertissä polaarisessa liuottimessa, kuten alemmassa alkanolissa, joita ovat esim. etanoli ja n-butanoli, vesiliukoisessa eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tai dimetoksietaanissa, tai di(alempialkyyli)ketonissa, kuten asetonissa tai metyylietyylike-tonissa, mielellään n-butanolissa, noin 25-100°C:ssa, mielellään käytetyn liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa, inertissä kaa-suatmosfäärissä, kuten typpi-atmosfäärissä, kunnes hydrolyysi on tapahtunut käytännöllisesti katsoen kokonaan, tavallisesti noin 2-24 tuntia, mielellään 10-12 tuntia.

c) Seuraavan rakennekaavan mukaista yhdistettä



jossa R_3 on vety, metyyli tai etyyli, käsitellään kloorausreagenssilla, kuten natriumhypokloriitilla, tert.-butyylihypokloriitilla tai N-kloorisukkinimidillä, mielellään natriumhypokloriitilla tai N-kloorisukkinimidillä, inertissä liuottimessa, kuten di(alempi-alkyyli)eetterissä, joita ovat mm. dietyylieetteri tai 1,2-dimetoksietaani, tai kloorialempialkaanissa, kuten metyleenikloridissa tai hiilitetrakloridissa, tai inertissä aromaattisessa liuottimessa, kuten bentseenissä, tai syklo(alempialkaanissa), kuten sykloheksaanissa, mielellään dietyylieetterissä tai metyleenikloridissa, noin $-5 - 80^{\circ}\text{C}$:ssa, mielellään $5-25^{\circ}\text{C}$:ssa, kunnes N-klooraus on tapahtunut käytännöllisesti katsoen täydellisesti, tavallisesti 0,5 - 12 tuntia, mielellään 1-3 tuntia, ja sen jälkeen näin saatua tuotetta säteilytetään 125 watin $\text{GE}^{\text{®}}$ -aurinkolam-

pulla 75-95 paino-%:isessa, mielellään 25-30°C:ssa, kunnes fotosyklisoituminen on tapahtunut käytännöllisesti katsoen täydellisesti, tavallisesti noin 3-24 tuntia, mielellään 6-8 tuntia.

Esimerkeissä 19-20 kuvataan vaihtoehtoisten prosessien a-b mukaista 12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin tai sen hydrokloridisuolan valmistusta.

Esimerkki 19

Vaihe A: 12-atsido-12-jodimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-6-onin valmistus

Liuos, jossa oli 12-metyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-6-onia (40 mmoolia) asetonitriilissä (35 ml) lisättiin tipoittain jodiatsidiliuokseen, joka oli valmistettu lisäämällä tipoittain 45 mmoolia jodimonokloridia typpi-atmosfäärissä metanoli-jäähauteessa jäähdytettyyn suspensioon, jossa oli 90 mmoolia natriumatsidia 40 ml:ssa asetonitriiliä. Seoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilassa ja sekoitettiin yön yli. Seos kaadettiin 300 ml:aan jäävettä ja uutettiin eetterillä (3 x 50 ml). Kun eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin ensin 5-%:isella natriumtiosulfaattiliuoksella (1 x 50 ml) ja sen jälkeen vedellä (3 x 50 ml), kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, saatiin 12-atsido-12-jodimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-6-onia.

Vaihe B: 6-hydroksi-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

10 mmoolia 12-atsido-12-jodimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-6-onia ja 0,25 g Pd/hiilikatalyyttiä (10 %) sekoitetaan 70 ml:aan etanolia ja näin saatua seosta ravistellaan vetyatmosfäärissä (345 kPa) Paar-ravistimessa. Kun seos suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa, saadaan 6-hydroksi-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä.

Vaihe C: 6-kloori-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

15 mmoolia 6-hydroksi-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä ja 30 ml tionyylikloridia sekoitetaan keskenään ja seosta palautusjäähdytetään puoli tuntia tyypiatmosfäärissä. Seos jäähdytetään ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja jäännös sekoitetaan eetteriin (50 ml) ja tehdään emäksi lisäämällä varovasti ylimäärin 1M natriumhydroksidiliuosta. Kerrokset erotetaan ja vesikerros pestään eetterillä (2 x 50 ml). Kun eetterikerrokset yhdistetään, pestään vedellä (3 x 50 ml), kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin, saadaan 6-kloori-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä.

Vaihe D: 12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridin valmistus

20 mmoolia 6-kloori-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä liuotetaan 100 ml:aan eetteriä ja näin saatu liuos lisätään tipoittain tyypiatmosfäärissä sekoitettuun suspensioon, jossa on 22 mmoolia litiumalumiinihydridiä 100 ml:ssa eetteriä. Seosta palautusjäähdytetään kolme tuntia, jäähdytetään ja lisätään 2,5 ml jäävettä. Suspensio suodatetaan ja kiinteä aine pestään eetterillä. Suodos ja eetteripesuliuokset pestään vedellä (2 x 100 ml), kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan etanoliin (10 ml) ja lisätään ylimäärin kloorivedyn 8N etanoliliuosta ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Kun jäännös uudelleenkiteytetään etanolista, saadaan 12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridia.

Esimerkki 20

Liuosta, jossa on 0,005 moolia 13-etoksikarbonyyli-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä, ja 1,0 g kaliumhydroksidia 50 ml:ssa *n*-butyylialkoholia, palautusjäähdytetään tyypiatmosfäärissä 12 tuntia samalla sekoittaen. Liuotin haihdutetaan ja jäännös jaetaan tolueenin ja veden välille. Tolupeenifaasi erotetaan, pestään vedellä ja uutetaan 0,5 N suolahapol-

la. Happouute tehdään emäksiseksi natriumhydroksidin 5-%:isella vesiliuoksella ja seos uutetaan eetterillä. Kun eetteriuute pestään vedellä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja suodos haihdutetaan, saadaan 12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä.

Esimerkeissä 21-24 kuvataan edellä mainittuja lisämenetelmiä a ja c, joilla voidaan valmistaa 12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiini tai sen hydrokloridi.

Esimerkki 21

Vaihe A: 12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6-amiinin valmistus

7,0 g sinkkipölyä lisätään pienissä erissä sekoitettuun liuokseen, joka sisältää 0,035 moolia 12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6-(N-hydroksyyliamiinia) 35 ml:ssa jääetikkaa. Kun eksoterminen reaktio on lakannut, seosta sekoitetaan 60-65°C:ssa kaksi tuntia. Sakka suodatetaan ja suodos väkevöidään. Jäännös jaetaan eetterin ja natriumhydroksidin 10-%:isen vesiliuoksen välille. Kun eetterifaasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja suodos haihdutetaan, saadaan 12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6-amiinia.

Vaihe B: N-etoksikarbonyyli-12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6-amiinin valmistus

Seosta, jossa on 12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6-amiinia (0,02 moolia), vedetöntä natriumkarbonaattia (3 g), etyyliklooriformaattia (3 ml) ja tolueenia (30 ml), palautusjäähdytetään kaksi tuntia samalla sekoittaen. Kun seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan, saadaan 12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6-(N-etoksikarbonyyliamiinia).

Vaihe C: 13-etoksikarbonyyli-12-fenyyliselenyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

0,01 moolia 12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6-(N-etoksikarbonyyliamiinia) liuotetaan 30 ml:aan kuivaa metyleenikloridia ja näin saatua liuosta sekoitetaan -10°

C:ssa. Tämän jälkeen lisätään tipoittain liuos, jossa on 0,011 moolia fenyylliselenyylikloridia 20 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta pidetään vielä 30 minuuttia -10°C :ssa ja kaksi tuntia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen se sammutetaan jääveteen. Vesikerros erotetaan ja uutetaan metyleenikloridilla. Kun yhdistetyt metyleenikloridifaasit pestään vedellä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja suodos haihdutetaan, saadaan 13-etoksikarbonyyli-12-fenyylliselenyyli-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä.

Vaihe D: 13-etoksikarbonyyli-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

Seosta, jossa on 13-etoksikarbonyyli-12-fenyylliselenyyli-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä (0,01 moolia) ja trifenyylitinahydridiä (0,02 moolia) kuivassa tolueenissa (75 ml), palautusjäähdytetään kaksi tuntia samalla sekoittaen. Seos sammutetaan jääveteen. Toluene erotetaan, pestään vedellä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttäen kloroformia eluenttina. Kun eluaatti haihdutetaan, saadaan 13-etoksikarbonyyli-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä.

Vaihe E: 12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

Liuos, jossa on 13-etoksikarbonyyli-12-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä (0,005 moolia) absoluuttisessa eetterissä (15 ml), lisätään tipoittain huoneen lämpötilassa sekoitettuun liuokseen, jossa on 0,005 moolia litiumalumiinihydridiä 15 ml:ssa vedetöntä eetteriä. Sekoitusta jatketaan huoneen lämpötilassa kuusi tuntia. Seos hydrolysoidaan lisäämällä perättäisesti tipoittain 0,2 ml vettä, 0,3 ml natriumhydroksidin 10-%:ista vesiliuosta ja 0,5 ml vettä ja suodatetaan. Kun suodos haihdutetaan, saadaan 12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä.

Esimerkki 22

Vaihe A: 12-metyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6-(N-kloori-N-metyyliamiinin) valmistus

5°C:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 12-metyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6-(N-metyyliamiinia) (0,03 moolia) metyleenikloridissa (100 ml), lisätään 0,03 moolia N-kloorisukkinimidiä. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia 5°C:ssa ja sen jälkeen yksi tunti huoneen lämpötilassa, liuos pestään vedellä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja suodatetaan. Kun suodos väkevöidään, saadaan 12-metyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6-(N-kloori-N-metyyliamiinia).

Vaihe B: 12-kloorimetyyli-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

0,01 moolia 12-metyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6-(N-kloori-N-metyyliamiinia) liuotetaan 50 ml:aan 70-%:ista etikkahappoa, liuos jäähdytetään 0°C:seen ja sitä sekoitetaan tyypiatmosfäärissä samalla, kun siihen lisätään hitaasti ti-poittain 10 ml titaanitrikloridin 15-%:ista vesiliuosta. Seosta sekoitetaan vielä 30 minuuttia 0°C:ssa, sen jälkeen laimennetaan vedellä ja sekoitetaan 10 minuuttia ilmavirrassa ja suodatetaan. Suodos uutetaan muutama kertaan eetterillä. Yhdistetyt eetteriuutteet pestään vedellä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja suodos väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan sili-kageelillä käyttäen eluenttina etanoli-tolueeniseosta (5:95). Kun eluaatti haihdutetaan, saadaan 12-kloorimetyyli-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä.

Vaihe C: 12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

Liuokseen, jossa on 0,005 moolia 12-kloorimetyyli-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä vedettömässä dietyylieetterissä, lisätään 0-10°C:ssa tyypiatmosfäärissä 0,006 moolia tri-n-butyylitinahydridiä. Reaktioseosta palautusjäähdytetään kolme tuntia ja sen jälkeen se sammutetaan jääve-teen. Eetterikerros erotetaan, pestään vedellä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja suodatetaan. Kun suodos haihdutetaan,

saadaan 12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä.

Esimerkki 23

Vaihe A: 12-bromimetyyli-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

Liuosta, jossa on 0,02 moolia N-metyyli-12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6-amiinihydrokloridia 75 ml:ssa vettä, sekoitetaan huoneen lämpötilassa ja siihen lisätään tipoittein 3,2 g (0,02 moolia) bromia. 10 minuutin kuluttua lisätään kerralla 5,5 g (0,04 moolia) kaliumkarbonaattia ja sen jälkeen 50 ml tetrahydrofuraania. Seosta sekoitetaan 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Vesifaasi erotetaan ja uutetaan useaan kertaa kloroformilla. Yhdistetyt kloroformi- ja tetrahydrofuraanifaasit uutetaan 1N suolahapolla. Jäähdytetty happouute tehdään emäksiseksi ja uutetaan kloroformilla. Kloroformiuute pestään vedellä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatetaan ja suodos väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttämällä eluenttina etanoli-tolueeniseosta (5:95). Kun eluaatti haihdutetaan, saadaan 12-bromimetyyli-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiiniä.

Vaihe B: 12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinin valmistus

Kun 12-bromimetyyli-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiini (0,01 moolia) pelkistetään käytännöllisesti katsoen esimerkin 22 vaiheen C menetelmällä, saadaan 12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiini.

Esimerkki 24

Vaihe A: 12-metyyli-6-metyyliamino-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

Seosta, jossa on 10 mmoolia 6-metyyliamino-12-metyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia ja 200 mg Pd/hiiltä (10 %) 50 ml:ssa etanolia, ravistellaan vetyatmosfäärissä (345 kPa, Paar-ravisteliija), kunnes 1 ekvivalentti on adsorboitunut. Kun seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin, saadaan 12-

metyyli-6-metyyliamino-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia.

Vaihe B: 12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridin valmistus

Seosta, jossa on 20 mmoolia 12-metyyli-6-metyyliamino-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia 25 ml:ssa eetteriä, sekoitetaan jäähauteella. 3-5 minuutin kuluessa lisätään tipoit-
tain 25 ml natriumhypokloriitin 1M vesiliuosta. Seosta sekoitetaan puoli tuntia jäähdytettynä ja sen jälkeen seos erotetaan ja vesi-
faasi uutetaan eetterillä (2 x 25 ml). Yhdistetyt eetterikerrokset pestään vedellä (2 x 25 ml), kuivataan natriumsulfaatilla ja haih-
dutetaan kuiviin vakuumissa.

Jäännökseen lisätään 40 ml kylmää 85-%:ista rikkihappoa ja säteilytetään kvartsikolvissa typpi-atmosfäärissä 125 watin GE[®]-aurinkolampulla, kunnes klooriamiini on kulunut. Seos lisätään 600 ml:aan sekoitettua jäävettä, tehdään emäksiseksi väkevällä nat-
riumhydroksidiliuoksella ja uutetaan eetterillä (3 x 80 ml). Eet-
terikerrokset yhdistetään, pestään vedellä (3 x 80 ml), kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vakuumis-
sa. Jäännös käsitellään ylimäärällä kloorivedyn 8N etanoliliuosta ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Kun jäännös uudelleenkitetyt-
tään etanolista, saadaan 12,13-dimetyyli-5,6,7,12-tetrahydrodi-
bentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridia.

Esimerkki 25

Vaihe A: 12-metyylimetyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso-
[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

Liuos, jossa oli 30 mmoolia 5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okten-12-onia 100 ml:ssa eetteriä, lisätään tipoit-
tain sekoitettuun liuokseen, jossa on 40 moolia trifenyylifosfiinia, 40 moolia etyylibromidia ja 40 moolia natriumhydridiä eetterissä.
Liuosta palautusjäähdytetään neljä tuntia, jäähdytetään, dekantoi-
daan ja jäännös pestään eetterillä (2 x 30 ml). Kun yhdistetyt eet-
terikerrokset pestään suolahapon 0,5 N vesiliuoksella ja vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa, saadaan 12-metyylimetyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibent-
so[*a,d*]syklo-okteenia.

Vaihe B: 12-isosyanato-12-etyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

60 mmoolia hopeasyanaattia lisätään liuokseen, jossa on 20 mmoolia 12-metyylimetyyleeni-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia 50 ml:ssa eetteriä. Suspensiota sekoitetaan, jäähdytetään ja lisätään 60 mmoolia jodia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yön yli ja sen jälkeen se kaadetaan jääveteen (200 ml) ja kerrokset erotetaan. Vesikerros uutetaan eetterillä (2 x 50 ml) ja eetteriuutteet yhdistetään alkuperäiseen eetterijakeeseen. Yhdistetyt eetterikerrokset pestään 5-%:isella natriumtiosulfaattiliuoksella (1 x 50 ml) ja vedellä (3 x 50 ml), kuivataan natriumsulfaattilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa.

Jäännös sekoitetaan etanoliin (200 ml), lisätään Pd/hiiltä (10 %) ja ravistellaan vetyarvosfäärissä (345 kPa) Paar-ravistelijassa. Kun seos suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin, vakuuissa, saadaan 12-isosyanato-12-etyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia.

Vaihe C: 12-etyyli-12-metyyliamino-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenin valmistus

Liuos, jossa on 20 mmoolia 12-isosyanato-12-etyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia 100 ml:ssa tetrahydrofurania, lisätään tipoittain huoneen lämpötilassa tyypiatmosfäärissä sekoittaen seokseen, jossa on 20 mmoolia litiumalumiinihydridiä eetterissä. Seosta palautusjäähdytetään kolme tuntia, jäähdytetään ja lisätään tipoittain 2 ml jäävettä. Suspensio suodatetaan ja kiinteä aine pestään eetterillä (3 x 50 ml). Kun suodos ja eetteriuutteet yhdistetään, pestään vedellä (2 x 75 ml), kuivataan natriumsulfaattilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa, saadaan 12-etyyli-12-metyyliamino-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteenia.

Vaihe D: 12-etyyli-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridin ja 12-etyyli-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridin valmistus

Noudattamalla oleellisilta osin esimerkin 24 vaiheen B menetelmää 12-etyyli-12-metyyliamino-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni muunnetaan 12-etyyli-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-6,12-imiinihydrokloridin ja 12-etyyli-13-metyyli-5,6,7,12-tetrahydrodibentso[*a,d*]syklo-okteeni-5,12-imiinihydrokloridin seokseksi.

Esimerkki 26

(+)-5-metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso-/a,d/syklohepteeni-5,10-imiinin optinen hajottaminen

Vasemmalle kiertävä isomeeri: Liuokseen, jossa oli 66,1 g (0,299 moolia) raseemista 5-metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni-5,10-imiiniä 107 ml:ssa lämmintä asetonia, lisättiin 115,4 g (0,299 moolia) di-p-toluoyyli-d-viinihappoa liuotettuna 163 ml:aan asetonia. Liuosta sekoitettiin kunnes se tuli homogeeniseksi, annettiin seistä 18 tuntia 25°C:ssa ja sitten jäähdytettiin 0°C:een 4 tunniksi. Muodostunut suola poistettiin suodattamalla, pestiin kerran kylmällä asetonilla, otettiin talteen ja kuivattiin 50°C:ssa (vakuumiuuni), jolloin saatiin 82,97 g yhdistettä A valkoisena aineena, $[\alpha]_{589}^D = -125,9^\circ$ (abs. EtOH), s.p. 141-146°C (vaah-to). Kiintoaineen A suodos väkevöitiin kuiviin vakuuissa ja kiinteätä jäännöstä B käytettiin oikealle kiertävän isomeerin valmistamiseksi.

Suola A liuotettiin 3450 ml:aan kiehuvaa asetonia, suodatettiin, väkevöitiin tilavuuteen 1500 ml, annettiin seistä 18 tuntia 25°C:ssa ja sen jälkeen jäähdytettiin 0°C:een 4 tunniksi. Sakka poistettiin suodattamalla, pestiin kerran kylmällä asetonilla, otettiin talteen ja kuivattiin 60°C:ssa (vakuumiuuni), jolloin saatiin 45,5 g yhdistettä C valkoisena aineena, $[\alpha]_{589} = -131,9^\circ$ (abs. EtOH), s.p. 142-144°C (vaahto).

Uudelleen liuotettua suolaa C (44,8 g, 0,0737 moolia) käsiteltiin 300 ml:lla 10 prosenttista natriumhydroksidia ja 300 ml:lla dietyylieetteriä ja seosta sekoitettiin kunnes kiinteä aine oli liuennut. Eetterikerros erotettiin, kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin 16,0 g homogeenista väritöntä öljyä tlc:n (silika GF eluoituna metanoli/kloroformilla suhteessa 1:9) avulla. Kiteyttämällä 40 ml:sta sykloheksaania saatiin 14,16 g (-)-5-metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso-/a,d/syklohepteeni-5,10-imiiniä valkoisena aineena, $[\alpha]_{589} = -160,8^\circ$, (C = 0,032 g/2 ml etanolia), s.p. 68,5-69,5°C

Oikealle kiertävä isomeeri: Vasemmalle kiertävän isomeerin valmistuksesta saatu jäännös B muutettiin vapaaksi emäkseksi sekoittamalla 300 ml:n kanssa 10 prosenttista natriumhydroksidia ja 300 ml:n kanssa dietyylieetteriä siihen saakka kunnes kiintoaine oli liuennut. Eetterikerros kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja

liuotin poistettiin vähennetyssä paineessa, jolloin saatiin 37,9 g oranssinväristä öljyä, joka liuotettiin 61 ml:aan lämmintä asetonia ja käsiteltiin liuoksella, jossa oli 69,3 g (0,171 moolia) di-p-toluoyyli-1-viinihappo-monohydraattia 98 ml:ssa asetonia. Liuosta sekoitettiin kunnes se tuli homogeeniseksi, annettiin seistä 18 tuntia 25°C:ssa ja sitten jäähdytettiin 0°C:een 4 tunniksi. Muodostunut suola poistettiin suodattamalla, pestiin kerran kylmällä asetonilla, otettiin talteen ja kuivattiin 60°C:ssa (vakuumiuuni), jolloin saatiin 68,8 g yhdistettä D valkoisena aineena, $[\alpha]_{589} = +127,1^{\circ}$ (abs. EtOH), s.p. 136-144°C (vaahto).

Suola D liuotettiin 2900 ml:aan kiehuvaa asetonia, suodatettiin, väkevöitiin tilavuuteen 900 ml, annettiin seistä 18 tuntia 25°C:ssa ja sen jälkeen jäähdytettiin 0°C:een 4 tunniksi. Sakka poistettiin suodattamalla, pestiin kerran kylmällä asetonilla, otettiin talteen ja kuivattiin 60°C:ssa (vakuumiuuni), jolloin saatiin 36,5 g yhdistettä E valkoisena aineena, $[\alpha]_{589} = +132,0^{\circ}$ (abs. EtOH), s.p. 142-144°C (vaahto).

Uudelleen liuotettua suolaa E (36,5 g, 0,0601 moolia) käsiteltiin 300 ml:lla 10 prosenttista natriumhydroksidia ja 300 ml:lla dietyyli-eetteriä ja seosta sekoitettiin kunnes kiinteä aine oli liuennut. Eetterikerros erotettiin, kuivattiin MgSO_4 :llä, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin 12,6 g homogeenista väritöntä öljyä tlc:n (silika GF eluoituna metanoli/kloroformilla suhteessa 1:9) avulla. Kiteyttämällä 25 ml:sta sykloheksaania saatiin 11,26 g (+)-5-metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni-5,10-imiiniä valkoisena aineena, $[\alpha]_{589}^{20} = +161,4^{\circ}$, (C = 0,038 g/2 ml etanolia), s.p. 68,5-69,0°C.

Esimerkki 27

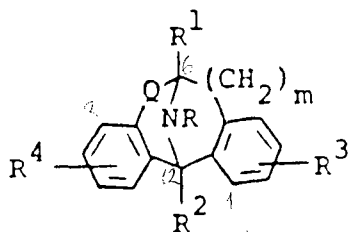
(+)-5-metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni-5-imiini-vetymaleaatti

Liuos, jossa oli 10,05 g (0,0454 moolia) (+)-5-metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni-5,10-imiiniä 25 ml:ssa absoluuttista etanolia, suodatettiin pulloon ja suodatin pestiin absoluuttisella etanolilla lopulliseen suodostilavuuteen 40 ml saakka. Liuos, jossa oli 5,27 g (0,0454 moolia) maleiinihappoa 20 ml:ssa absoluuttista etanolia, suodatettiin samaan pulloon. Yhdistetyt suodokset sekoitettiin, kideympätettiin, pidettiin lyhyen aikaa huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen jäähdytettynä yli yön. Kiteinen

aine otettiin talteen ja kuivattiin, jolloin saatiin (+)-5-metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso/a,d/syklohepteeni-5,10-imiini-vetymaleaatti, s.p. 208,5-210°C; $[\alpha]_D^{20} + 114^\circ$, (C = 0,0128 g/2 ml etanolia).

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä, jolla voidaan valmistaa seuraavan rakennekaavan mukainen yhdiste tai sen farmaseuttinen suola



jossa

m on 0 tai 1,

Q on CH_2 , kun m on 1, tai

Q on $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ tai $-\text{CH}=\text{CH}-$, kun m on 0,

R on (1) vety,

(2) alempi alkyyli,

(3) alempi alkenyyli,

(4) fenyylialempialkyyli,

(5) alempi sykloalkyyli,

(6) alempi(sykloalkyyli)alkyyli tai

(7) di(alempialkyyli)aminoalempialkyyli,

R^1 on (1) vety,

(2) alempi alkyyli,

(3) alempi alkenyyli,

(4) fenyylialempialkyyli tai

(5) alempi sykloalkyyli,

R^2 on (1) vety,

(2) alempi alkyyli,

(3) alempi alkenyyli,

(4) fenyylialempialkyyli,

(5) alempi alkoksi tai

(6) di(alempialkyyli)aminoalempialkyyli ja

kukin ryhmistä R^3 ja R^4 voi toinen toisestaan riippumatta olla

- (1) vety,
- (2) halogeeni,
- (3) alempi alkoksi,
- (4) trifluorimetyylitio,
- (5) syano,
- (6) karboksi tai
- (7) hydroksi,

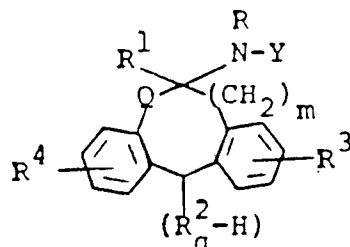
t u n n e t t u siitä, että

(A) hydrogenolysoidaan 12-bromi- tai 12-klooriyhdiste niin, että saadaan yhdiste, jossa R^2 on vety,

(B) 12-bromi- tai 12-klooriyhdiste käsitellään alemmalla natrium- tai kaliumalkoksidilla niin, että saadaan yhdiste, jossa R^2 on alempi alkoksi,

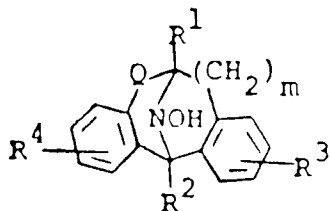
(C) 12-bromi- tai 12-klooriyhdiste käsitellään alempialkyyllilitiumilla niin, että saadaan yhdiste, jossa R^2 on alempi alkyyli,

(D) käsitellään seuraavan kaavan mukainen yhdiste



jossa Y on vety tai asetyyli ja $-(R^2-H)$ on alempi alkyleeni, fenyy-lialempialkyleeni, alempi alkenyleeni tai di(alempialkyyli)amino-alempialkyleeni, vahvalla emäksellä 150-250°C:ssa tai litiumalkyy-lillä eetteriliuottimessa, kun Y on vety, niin että saadaan yhdis-te, jossa R^2 on alempi alkyyli, fenyyllialempialkyyli, alempi alke-nyyli, alempisykloalkyylialkyyli tai di(alempialkyyli)aminoalempi-alkyyli,

(E) pelkistetään seuraavan kaavan mukainen yhdiste



niin, että saadaan yhdiste, jossa R on vety,

(F) alkyloidaan yhdiste, jossa R on vety, käsittelemällä kaavan R-halogenidi mukaisella alkyylihalogenidilla niin, että saadaan yhdiste, jossa R on alempi alkyyli, fenyylialempialkyyli, alempi alkenyyli, alempisykloalkyylialkyyli tai di(alempialkyyli)-aminoalempialkyyli,

(G) alkyloidaan yhdiste, jossa R on vety, suorittamalla ensin alkanoylointi ja sen jälkeen pelkistys niin, että saadaan yhdiste, jossa R on alempi alkyyli, fenyylialempialkyyli, alempialkenyyli, alempisykloalkyylialkyyli tai di(alempialkyyli)aminoalempialkyyli,

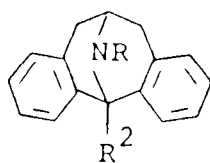
(H) suoritetaan pelkistävä alkylointi yhdisteelle, jossa R on vety, käsittelemällä karbonyyliyhdisteellä ja pelkistimellä,

(I) käsitellään yhdiste, jossa R^3 ja/tai R^4 on bromi, alemmalla natrium- tai kaliummalkoksidilla, kupari(1)syanidilla tai bis(trifluorimetyylitio)elohopealla ja kuparipölyllä niin, että saadaan vastaavasti yhdisteet, joissa R^3 ja/tai R^4 on alempi alkoksi, syano tai trifluorimetyyli,

(J) hydrolysoidaan yhdiste, jossa R^3 ja/tai R^4 on syano tai alempi alkoksi niin, että saadaan vastaavasti yhdiste, jossa R^3 ja/tai R^4 on karboksi tai hydroksi.

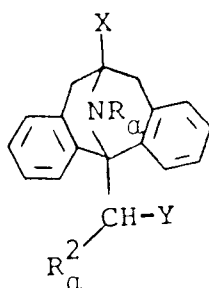
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kukin ryhmistä R^1 , R^3 ja R^4 on vety.

3. Menetelmä, jolla voidaan valmistaa seuraavan rakennekaavan mukainen yhdiste



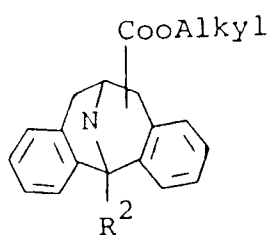
jossa R on vety, metyyli, etyyli tai bentsyyli ja R^2 on metyyli tai etyyli, tunnettu siitä, että

(a) yhdiste, jonka kaava on



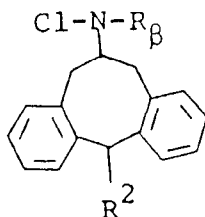
jossa kukin ryhmistä X ja Y voi toinen toisesta riippumatta olla vety, kloori tai bromi, R_X on vety, hydroksi, metyyli, etyyli, bentsyyli tai bentsoyyli ja R_X^2 on vety tai metyyli, pelkistetään ja sen jälkeen haluttaessa, jos R on vety, N-alkyloidaan niin, että saadaan yhdiste, jossa R on metyyli, etyyli tai bentsyyli,

(b) yhdiste, jonka kaava on



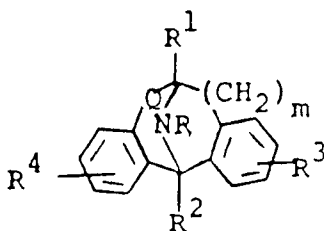
jossa alkyyli on C_{1-4} -alkyyli, hydrolysoidaan yhdisteeksi, jossa R on vety, ja sen jälkeen haluttaessa N-alkyloidaan niin, että saadaan yhdiste, jossa R on metyyli, etyyli tai bentsyyli,

(c) yhdiste, jonka kaava on



jossa R_β on vety, metyyli tai etyyli, fotosyklisoidaan ja sen jälkeen haluttaessa, jos R on vety, N-alkyloidaan niin, että saadaan yhdiste, jossa R on metyyli, etyyli tai bentsyyli.

4. Farmaseuttinen tuskaisuutta lievittävä, lihaksia rentouttava ja Parkinsonintaudin hoitoon sopiva seos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää farmaseuttista kanninta ja hoidollisesti tehokkaan määrän seuraavan rakennekaavan mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa



jossa

m on 0 tai 1,

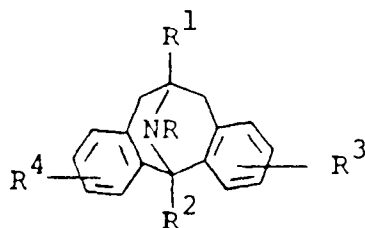
Q on $-CH_2-$, kun m on 1, tai

Q on $-CH_2-CH_2-$ tai $-CH=CH-$, kun m on 0,

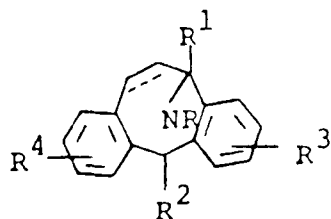
R on (1) vety,

- (2) alempi alkyyli,
 (3) alempi alkenyyli,
 (4) fenyylialempialkyyli,
 (5) alempi sykloalkyyli,
 (6) alempi sykloalkyylialkyyli tai
 (7) di(alempialkyyli)aminoalempialkyyli,
- R^1 on (1) vety,
 (2) alempi alkyyli,
 (3) alempi alkenyyli,
 (4) fenyylialempialkyyli tai
 (5) alempisykloalkyyli,
- R^2 on (1) vety,
 (2) alempi alkyyli,
 (3) alempi alkenyyli,
 (4) fenyylialempialkyyli,
 (5) alempi alkoksi tai
 (6) di(alempialkyyli)aminoalempialkyyli ja
- kukin ryhmistä R^3 ja R^4 voi toinen toisestaan riippumatta olla
- (1) vety,
 (2) halogeeni,
 (3) alempi alkoksi,
 (4) trifluorimetyylitio,
 (5) syano,
 (6) karboksi tai
 (7) hydroksi.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen farmaseuttinen seos,
 tunnettu siitä, että se sisältää seuraavan rakennekaavan mu-
 kaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa

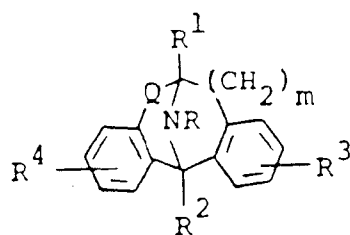


6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen seos, tunnettu siitä, että se sisältää seuraavaa rakennekaavan mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa



Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med strukturformeln



varvid

m är 0 eller 1,

Q är CH₂ då m är 1, eller

Q är -CH₂-CH₂- eller -CH=CH- då m är 0;

R är (1) väte,

(2) lägre alkyl,

(3) lägre alkenyl,

(4) fenyl-lägre alkyl,

(5) lägre cykloalkyl,

(6) lägre(cykloalkyl-alkyl), eller

(7) di(lägre alkyl)amino-lägre alkyl;

R¹ är (1) väte,

(2) lägre alkyl,

(3) lägre alkenyl,

(4) fenyl-lägre alkyl, eller

(5) lägre cykloalkyl;

R² är (1) hydrogen,

(2) lägre alkyl,

(3) lägre alkenyl,

(4) fenyl-lägre alkyl,

(5) lägre alkoxi, eller

(6) di(lägre alkyl)amino-lägre alkyl; och

R³ och R⁴ är oberoende av varandra

- (1) väte,
- (2) halogen,
- (3) lägre alkoxi,
- (4) trifluormetyltio,
- (5) cyano,
- (6) karboxi, eller
- (7) hydroxi;

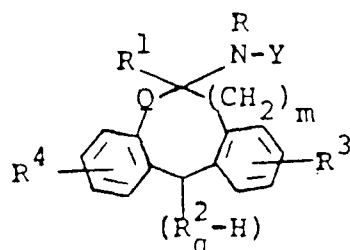
k ä n e t e c k n a t därav, att

(A) hydrerar en 12-brom- eller klorförening för producerande av föreningen, vari R^2 är väte;

(B) behandlar en 12-brom eller klorförening med en natrium eller kaliumlägre alkoxid för producerande av föreningen, vari R^2 är lägre alkoxi;

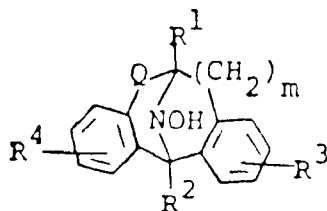
(C) behandlar en 12-brom- eller klorförening med ett lägre alkylitium för producerande av föreningen, vari R^2 är lägre alkyl;

(D) behandlar en förening med formeln



vari Y är väte eller acetyl och $-(R^2-H)$ är lägre alkylen, fenyl-lägre alkylen, lägre alkenylen eller di(lägre alkyl)amino-lägre alkylen, med en stark bas vid 150-250°C eller med en litiumalkyl i ett eterlösningsmedel då Y är väte, för producerande av föreningen, vari R^2 är lägre alkyl, fenyl-lägre alkyl, lägre alkenyl, lägre(cykloalkyl-alkyl) eller di(lägre alkyl)-amino-lägre alkyl;

(E) reducerar föreningen med formeln



för producerande av föreningen, vari R är väte;

(F) alkylerar föreningen, vari R är väte, genom behandling med en alkylhalogenid med formeln R-halogenid, för producerande av föreningen vari R är lägre alkyl, fenyllägre alkyl, lägre alkenyl, lägre(cykloalkyl-alkyl) eller di(lägre alkyl) amino-lägre alkyl;

(G) alkylerar föreningen, vari R är väte, genom alkanoylering och reducerar för producerande av föreningen, vari R är lägre alkyl, fenyllägre alkyl, lägre alkenyl, lägre(cykloalkyl-alkyl) eller di(lägre alkyl)-amino-lägre alkyl;

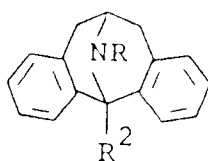
(H) reduktivt alkylerar föreningen, vari R är väte, genom behandling med en karbonylförening och ett reduktionsmedel;

(I) behandlar föreningen, vari R³ och/eller R⁴ är brom, med en natrium- eller kalium-lägre alkoxid, med kuprocyanid eller med bis(trifluormetyl-tio)kvicksilver och kopparpuder för producerande av föreningar, vari R³ och/eller R⁴ är respektive alkoxi, cyan eller trifluormetyltio;

(J) hydrolyserar föreningen, vari R³ och/eller R⁴ är cyan eller lägre alkoxi, för producerande av föreningen, vari R₃ och/eller R⁴ är respektive karboxi eller hydroxi.

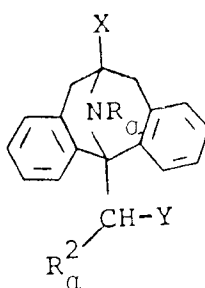
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att R¹, R³ och R⁴ är väte.

3. Förfarande för framställning av en förening med strukturformeln



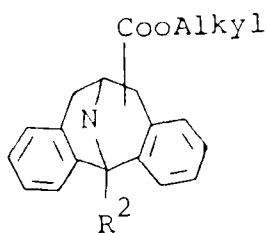
vari R är väte, metyl, etyl eller bensyl; och R^2 är metyl eller etyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

(a) reducerar en förening med formeln



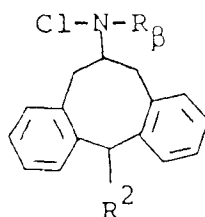
vari X och Y oberoende av varandra är väte, klor eller brom; R_a är väte, hydroxi, metyl, etyl, bensyl eller benoyl; och R^2_a är väte eller metyl, varefter man, ifall önskvärt, då R är väte N-alkylerar för producerande av föreningen, vari R är metyl, etyl eller bensyl;

(b) hydrolyserar en förening med formeln



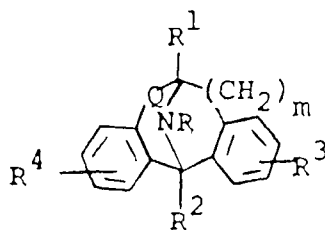
vari alkyl betecknar C_{1-4} -alkyl, till föreningen, vari R är väte, varefter man, ifall önskvärt, N-alkylerar för producerande av föreningen, vari R är metyl, etyl eller bensyl;

(c) fotocykliserar en förening med formeln



vari R_β är väte, metyl eller etyl, varefter man, ifall önskvärt, N-alkylerar för producerande av föreningen, vari R är metyl, etyl, eller bensyl.

4. Farmaceutisk anti-anxiety-, muskelrelaxant- och anti-parkinsonkomposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar en farmaceutisk bärare och en effektiv mängd av en förening med strukturformeln



eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav, varvid

m är 0 eller 1,

Q är $-CH_2-$, då m är 1, eller

Q är $-CH_2-CH_2-$ tai $-CH=CH-$, då m är 0,

R är (1) väte,

- (2) lägre alkyl,
- (3) lägre alkenyl
- (4) fenyl-lägre alkyl,
- (5) lägre cykloalkyl,
- (6) lägre(cykloalkyl-alkyl), eller
- (7) di(lägre alkyl)amino-lägre alkyl;

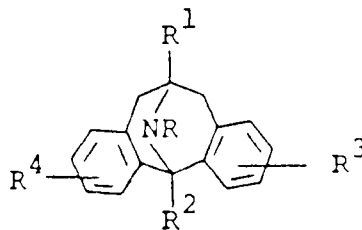
R^1 är (1) väte,
 (2) lägre alkyl,
 (3) lägre alkenyl,
 (4) fenyl-lägre alkyl, eller
 (5) lägre cykloalkyl;

R^2 är (1) hydrogen,
 (2) lägre alkyl,
 (3) lägre alkenyl,
 (4) fenyl-lägre alkyl,
 (5) lägre alkoxi, eller
 (6) di(lägre alkyl)amino-lägre alkyl; och

R^3 och R^4 är oberoende av varandra

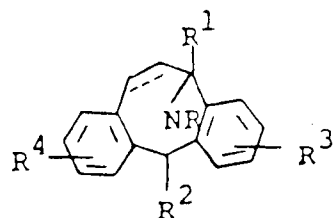
- (1) väte,
- (2) halogen,
- (3) lägre alkoxi,
- (4) trifluormetyltio,
- (5) cyano,
- (6) karboxi, eller
- (7) hydroxi.

5. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 4, k ä n-
 n e t e c k n a d därav, att föreningen har strukturformeln



eller är ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

6. Komposition enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att föreningen har strukturformeln



eller är ett farmaceutiskt salt därav.