

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 925875 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 925875

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07F 9/6541

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 23.12.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 23.12.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 28.06.1993

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

27.12.1991 US 814741

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Sanofi**, 32/34 rue Marbeuf 75008 Paris, France, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Desai, Ranjit Chimanlal**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • **Court, John Joseph**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • **Hlasta, Dennis John**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • **Subramanyam, Chakrapani**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Menetelmä uusien proteolyyttisten entsyymien inhibiittoreina käyttökelpoisten 2-sakkarinyylimetyyli- ja
4,5,6,7-tetrahydro-2-sakkarinyylimetyylifosfaattien, -fosfonaattien ja -fosfinaattien valmistamiseksi**

**Förfarande för framställning av nya som inhibitorer av proteolytiska enzymer användbara 2-sackarinylmetyl- och
4,5,6,7-tetrahydro-2-sackarinylmetylfosfater, -fosfonater och -fosfinater**

Menetelmä uusien proteolyyttisten entsyymien inhibiittoreina käyttökelpoisten 2-sakkarinyylimetyyli- ja 4,5,6,7-tetrahydro-2-sakkarinyylimetyylifosfaattien, -fosfonaattien ja -fosfinaattien valmistamiseksi.

5

Keksintö koskee uusia 2-sakkarinyylimetyyli- ja 4,5,6,7-tetrahydro-2-sakkarinyylimetyylifosfaatteja, fosfonaatteja, ja fosfinaatteja, jotka inhiboivat proteolyyttisten entsyymien entsyymaattista aktiivisuutta, näitä sisältäviä koostumuksia ja menetelmiä niiden käyttämiseksi rappeuttavien tautien hoidossa ja menetelmiä niiden valmistamiseksi.

Proteolyyttisten entsyymien inhibointi myrkyttömällä reagensseilla on tärkeätä hoidettaessa rappeuttavia tauteja kuten ilmapöhöä, nivelreumaa ja haimatulehdusta, joissa proteolyysillä on merkittävä osa. Proteaasi-inhibiittoreita käytetään laajasti biolääketieteellisessä tutkimuksessa. Seriiniproteaasit ovat laajimmin levinnyt proteolyyttisten entsyymien luokka. Muutamille seriiniproteaaseille on tunnusomaista kymotrypsiinityyppinen tai elastaasityyppinen spesifisyys substraatin suhteen.

Kymotrypsiini ja kymotrypsiinityyppiset entsyymit katkaisevat yleensä proteiinien peptidisidokset kohdalla, jossa aminohappotähde karboksyylipuolella on tyypillisesti Trp, Tyr, Phe, Met, Leu tai muu aminohappotähde, joka sisältää aromaattisia tai suuria alkyyylisivuketjuja. Elastaasi ja elastaasityyppiset entsyymit katkaisevat yleensä peptidisidokset kohdalla, jossa aminohappotähde karboksyylipuolella on tyypillisesti Ala, Val, Ser, Leu tai vastaava pienempi amini happo. Sekä kymotrypsiinityyppisiä että elastaasityyppisiä entsyymejä löydetään korkeampien organismien leukosyyteistä, syöttösoluista ja haimanesteestä, ja niitä erittävät monenlaiset bakteerit, hiivat ja loiset.

JP-patenttijulkaisu 72/00 419 kuvaa joukon 2-sakkarinyylimetyyllibentsoaatteja, mukaan lukien 2-sakkarinyylimetyyllibentsoaatti per se ja 2-sakkarinyylimetyyli-2,4-diklooribentsoaatti ja 4-nitrobentsoaatti. Yhdisteillä väitetään olevan voimakas vaikutus riisinokea, riisitupenruostetta, riisin lehden helminthosporium-pilkkutautia ja riisin bakteeriruostetautia vastaan.

Sunkel et al., J. Med. Chem., 31, 1886 - 1890 (1988), kuvaavat joukon 2-sakkarinyyli-alempi-alkyyli-1,4-dihydropyridiini-3-karboksylaatteja, joilla on verihiutaleiden kasautumista estäviä ja hyytymistä estäviä vaikutuksia.

Chen, US-patentissa 4 263 393 kuvaa erilaisia 2-aroyylimetyyllisakkariineja jotka ovat käyttökelpoisia valokuvauslementteinä ja filmiyksikköinä.

Mulvey et al., US-patentissa 4 195 023 kuvaavat R_1 -2- R_2 CO-1,2-bentsoisotiatsol-3-oneja, joissa R_1 on halogeeni, alkoksi, alkyyliamino, dialkyyliamino, alkoksi-karbonyyli, amino, nitro tai vety bentseenirenkaassa ja R_2 on vety, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, sykloalkyyli, halogeenifenyyli, heteroaryyli tai substituoitu heteroaryyli, ja R_1 -2-A-CO-sakkariineja, joissa R_1 tarkoittaa samaa kuin bentseenirenkaan substituentit 1,2-bentsoisotiatsol-3-oneilla ja A on alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, sykloalkyyli, fluorifenyyli, heteroaryyli tai substituoitu heteroaryyli. Yhdisteillä väitetään olevan elastaasia estävä vaikutus ja niiden väitetään olevan käyttökelpoisia ilmapöhön hoidossa.

Zimmerman et al., J. Biol. Chem., 255 (20), 9848 - 9851 (1980) kuvaavat N-asyylisakkariineja, jossa asyyli-ryhmä on furoyyli, tienoyyli, bentsoyyli, syklopropanoyyli, etyylibutyryyli ja akryloyyli, joilla on seriiniproteaasia estävä vaikutus.

Chemical Abstracts 81, 22249n (1974) kuvaa 4-metyylifenyyli 2-sakkarinyylikarboksylaattia, jolla väitetään olevan bakterisidisiä ja fungisidisiä vaikutuksia.

Useiden yhdisteryhmien tiedetään olevan seriini-
 5 proteaasin estäjiä. Esimerkiksi Powers in US-patentissa
 4 659 855 kuvaa aryylisulfonyylifluoridijohdannaisia, jotka
 ovat käyttökelpoisia elastaasin estäjinä. Doherty et
 al., US-patentit 4 547 371 ja 4 623 645 kuvaa kefalosporiinisulfoneja ja -sulfoksiedeja, joiden väitetään olevan
 10 voimakkaita elastaasin estäjiä ja käyttökelpoisia hoidettaessa tulehdustiloja, erityisesti reumaa ja ilmapöhöä.

Teshima et al., J. Biol. Chem., 257 (9), 5085 -
 5091 (1982) kuvaavat seriiniproteaasitutkimusten tuloksia
 (ihmisen leukosyytti elastaasi, sian haiman elastaasi,
 15 katepsiini G ja naudan kymotrypsiini A₂) N-trifluoriase-
 tyylisantraniilaattien, 2-substituoitujen 4H-3,1-bentsoksatsin-4-onien,
 2-substituoitujen 4-kloorikinatsolinonien ja
 2-substituoitujen 4-kloorikinatsoliinien 4-nitrofenyyliesterien
 ja tioestereiden kanssa.

20 Cha, Biochem. Pharmacol., 24, 2177 - 2185 (1975)
 käsittelee kineettiseltä kannalta inhibiittoreiden sitoutumista
 makromolekyyleihin kuten entsyymeihin ja menetelmiä
 tällaisten parametrien määrittämiseksi inhibiittorina,
 reaktionopeuksina ja sitoutuneen ja sitoutumattoman
 25 entsyymin konsentraatioina.

Jones et al., US-patenttissa 4 276 298 kuvaavat
 2-R-1,2-bentsoisotiatsolinoni-1,1-dioksiedeja, joissa R on
 fenyyli jossa on substituenttina fluori, dinitro, trifluorimetyyli,
 syaani, alkoksikarbonyyli, alkyylisulfonyyli, alkyylisulfonyyli,
 30 karboksyyli, karbamoyyli, alkyylisulfonyyliamino, alkyylisulfonyyli,
 N,N-dialkyylisulfamoyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyylitio,
 trifluorimetyylisulfonyyli ja trifluorimetyylisulfonyyli,
 tai pyridyyli, joka on substituoitu samalla tavalla kuin R
 kun R on fenyyli, paitsi että pyridyyli
 35 myös voi olla mononitrosubstituoitu. Yhdisteillä

väitetään olevan proteaasientsyymiä estävä vaikutus, erityisesti elastaasia estävä vaikutus, ja niiden väitetään olevan käyttökelpoisia hoidettaessa ilmapöhhä, nivelreumaa ja muita tulehdusperäisiä sairauksia.

5 Powers et al, Biochem., 24, 2048 - 2058 (1985) kuvaavat neljän kymotrypsiinityyppisen entsyymin, katepsiini G:n, rotan syöttösolun proteaasi I:n ja II:n, ihmisen iho-kymaasin ja kymotrypsiini A₂:n, inhibitiota N-furoyylisakkariinin ja N-(2,4-disyaanifenyyli)sakkariinin avulla.

10 Svoboda et al., Coll. Czech. Chem. Commun., 51, 1133 - 1139 (1986) kuvaavat 4-hydroksi-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksylaattien valmistusta 2H-1,2-bentsoisotiatsol-3-oni-2-asetatti-1,1-dioksidiestereiden intramolekulaarisella Dieckmann-kondensaatiolla.

15 Reczek et al., US-patenteissa 4 350 752 ja 4 363 865 ja Vanmeter et al., US-patentissa 4 410 618 käsittelevät valokuvausreagensseja (Reczek 4 350 752 ja Vanmeter et al.) ja valokuvausvärejä (Reczek 4 363 865) ja kuvaavat erilaisia 2-substituoituja sakkariineja, jotka
20 ovat käyttökelpoisia tällaisiin sovellutuksiin, esimerkiksi valokuvausreagensseja, jotka on sidottu heteroatomin kautta imidometyylisalpaavaan ryhmään (Reczek 4 350 752), kantajalla diffundoituvia valokuvausvärejä, jotka on sidottu imidin typpiin 1,1-alkyleeniryhmän kautta
25 (Reczek 4 363 865) ja N-asyylimetyyli-imideja, jotka kuvataan salvattuina valokuvausreagensseina, ja joissa on orgaanisen valokuvausreagenssin tähde, jossa on heteroatomi, jonka kautta se on sidottu salpaavaan ryhmään (Vanmeter).

30 Freed et al., US-patentissa 3 314 960 kuvaa 2-(1,1,3-triokso-1,2-bentsoisotiatsol-2-yyli)glutarimideja, joiden todetaan olevan käyttökelpoisia rauhoittavina aineina.

35 2-kloorimetyylisakkariini kuvataan FR-patentissa 1 451 417 välituotteena valmistettaessa N-metyylisakkariini-d,1-trans-krysantemaattia, joka on käyttökelpoinen in-

sektisidina, ja Lo US-patenttissa 3 002 884 kuvaa 2-kloori-, 2-bromi- ja 2-jodimetyylisakkariineja, jotka ovat käyttökelpoisia fungisidisinä aineina.

5 Dunlap et al., PCT-hakemuksessa WO 90/13 549, kuvaa joukon 2-substituoituja sakkariineja, jotka ovat käyttökelpoisia proteolyyttisten entsyymien inhibiittoreina.

Keksintö koskee alla olevien kaavojen I, II ja IIA mukaisia 4-R₁-R₂-R₃-2-sakkarinyylimetyyli-, 4-R₄-4-R₅-6-R₆-4,5,6,7-tetrahydro-2-sakkarinyylimetyyli- ja 4,7-C-4,5,6-7-tetrahydro-2-sakkarinyylimetyylifosfaatteja, fosfonaatteja, ja -fosfinaatteja, jotka inhiboivat proteaasientsyymien aktiivisuutta ja jotka ovat käyttökelpoisia rappeuttavien tautien hoidossa.

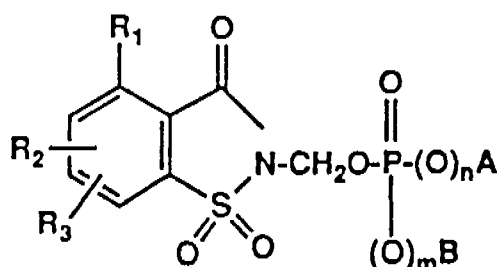
15 Keksintö koskee myös sellaisia koostumuksia rappeuttavien tautien hoitamiseksi, jotka koostuvat farmaseuttisesta kantajasta ja tehokkaasta määrästä proteolyyttistä entsyymiä inhiboivaa kaavan I, II tai IIA mukaista yhdistettä.

20 Keksintö koskee edelleen menetelmää kaavan I, II tai IIA mukaisen yhdisteen käyttämiseksi hoidettaessa rappeuttavia tauteja, jolloin tällaista hoitoa tarvitsevalle potilaalle annetaan lääkettä, joka sisältää tehokkaan määrän proteolyyttistä entsyymiä inhiboivaa kaavan I, II tai IIA mukaista yhdistettä.

25 Keksintö koskee myös menetelmää kaavojen I, II tai IIA mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jolle on tunnusomaista että 4-R₁-R₂-R₃-2-halogeenimetyylisakkariini, 4-R₄-4-R₅-6-R₆-4,5,6,7-tetrahydro-2-halogeenimetyylisakkariini tai 4,7-C-4,5,6,7-tetrahydro-2-halogeenimetyylisakkariini saatetaan happoa vastaanottavan aineen läsnä ollessa reagoimaan alla olevan kaavan III mukaisen fosfaatin, fosfonaatin tai fosfiinihapon kanssa.

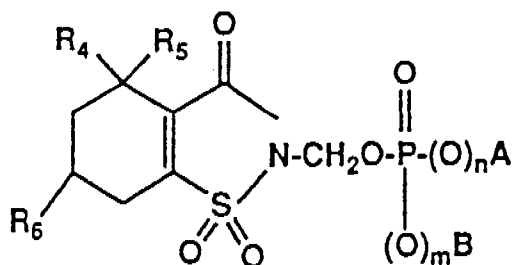
30 Keksintö koskee tarkemmin 4-R₁-R₂-R₃-2-sakkarinyylimetyyli- ja 4-R₄-4-R₅-6-R₆-4,5,6,7-tetrahydro-2-sakkari-

nyylimetyylifosfaatteja, fosfonaatteja ja fosfinaatteja, joiden kaavat ovat



I

ja



II

joissa:

R_1 on vety, halogeeni, alempi-alkyyli, perfluori-alempi-alkyyli, perkloori-alempi-alkyyli, alempi-alkenyyli, alempi-alkynyly, syaani, amino, alempi-alkyyliamino, di-alempi-alkyyliamino, karboksamido, alempi-alkoksi, bentsyylioksi, hydroksi, alempi-alkoksi-karbonyyli tai fenyyli;

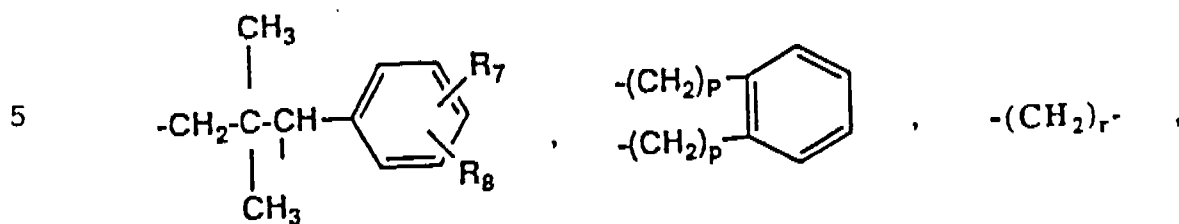
R_2 ja R_3 ovat itsenäisesti vety tai substituentti missä tahansa vapaassa 5-, 6- tai 7-asemassa, joka on valittu ryhmästä halogeeni, syaani, nitro, N=B, 1-alempi-alkyyli-2-pyrrolyyli, alempi-alkyyli-sulfonyyliamino, polyfluori-alempi-alkyyli-sulfonyyliamino, polykloori-alempi-alkyyli-sulfonyyliamino, aminosulfonyyli, alempi-alkyyli, polyfluori-alempi-alkyyli, polykloori-alempi-alkyyli, sykloalkyyli, alempi-alkoksi, hydroksi, karboksi, karboksamido, hydroksi-alempi-alkyyli, formyyli, aminometyyli, po-

lyfluori-alempi-alkyylisulfonyyli, polykloori-alempi-alkyylisulfonyyli, alempi-alkyylisulfonyyliamino-sulfonyyli, alempi-alkoksykarbonyyli-alempi-alkyyliamino, alempi-alkyylikarbonyyliamino, alempi-alkoksi-poly-alempi-alkyleenioksi, sykloalkyylioksi, hydroksi-alempi-alkoksi, polyhydroksialkoksi, tai sen asetaali tai ketaali, polyalkoksialkoksi, (alempi-alkoksi)₂P(O)O-, -SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -O-(C₁₋₁₀-alkyleeni)-COOR, -O-(C₁₋₁₀-alkyleeni)-COOH ja -O-(C₂₋₁₀-alkyleeni)-N=B, jossa R on alempi-alkyyli, fenyyli, bentsyyli tai naftyyli, tai fenyyli tai naftyyli, jossa substituenttina on 1 - 2 substituenttia valittuina ryhmästä alempi-alkyyli, alempi-alkoksi tai halogeeni, ja -N=B on kaikissa tapauksissa amino, alempi-alkyyliamino, di-alempi-alkyyliamino, 1-atsetidinyyli, 1-pyrrolidinyyli, 1-piperidinyyli, 4-morfolinyyli, 1-piperatsinyyli, 4-alempi-alkyyli-1-piperatsinyyli, 4-bentsyyli-1-piperatsinyyli, 1-imidatsolyyli tai (karboksi-alempi-alkyyli)amino;

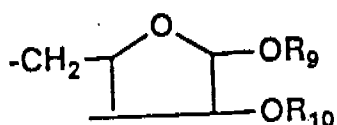
tai R₂ ja R₃ tarkoittavat yhdessä kolmen tai neljän atomin muodostamaa substituotonta tai metyloitua tyydytettyä siltaa, joka yhdistää 5,6- tai 6,7-asemissa olevat hiiliatomit, jolloin silta-atomit koostuvat yhdestä tai kahdesta hiiliatomista ja kahdesta samanlaisesta tai erilaisesta heteroatomista valittuina ryhmästä happi, rikki ja typpi;

R₄ on vety, alempi-alkyyli tai fenyyli;
R₅ on vety tai primäärinen alempi-alkyyli;
tai R₄ ja R₅ tarkoittavat yhdessä etyleeniä;
R₆ on vety tai alempi-alkoksi;

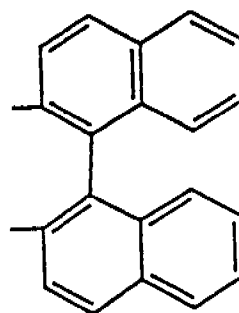
m ja n ovat itsenäisesti 0 tai 1;
kun m ja n ovat 1, A ja B ovat itsenäisesti vety, alempi-alkyyli, fenyyli, alempi-alkoksifenyyli tai bentsyyli, tai tarkoittavat yhdessä:



10



tai



15 joissa

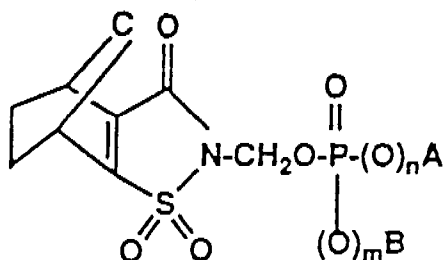
R_7 ja R_8 ovat itsenäisesti vety tai kloori, R_9 ja R_{10} ovat kumpikin vety tai tarkoittavat yhdessä isopropylideeniä, p on 0 tai 1 ja r on 2, 3 tai 4;

20 kun m on 1 ja n on 0, A ja B ovat itsenäisesti alempi-alkyyli, fenyyli, bentsyyli tai 2-pyridinyyli; ja

kun m ja n ovat 0, A ja B ovat itsenäisesti alempi-alkyyli, fenyyli tai alempi-alkoksifenyyli.

Keksintö koskee myös seuraavan kaavan mukaisia yhdisteitä

25



30

IIA

joissa C on metyleeni, etyleeni tai dimetyylimetyleeni, edullisesti metyleeni, ja A, B, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä kaavoissa I ja II.

35

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa

5 R_1 on vety, alempi-alkyyli, erityisesti C_{1-4} -alempi-alkyyli ja erityisemmin propyyli, isopropyyli tai sek-butyyl, tai alempi-alkoksi, erityisesti metoksi tai etoksi;

R_2 on alempi-alkoksi, erityisesti C_{1-3} -alempi-alkoksi ja erityisemmin metoksi tai isopropoksi, polyalkoksialkoksi, erityisesti 2,3-dimetoksipropoksi, alempi-alkoksi-poly-alempi-alkyleenioksi, erityisesti metoksi-alempi-alkyleenioksietoksi, tai polyhydroksialkoksi, tai sen ketaali tai asetaali, erityisesti dihydroksialkoksi, tai sen ketaali tai asetaali, ja erityisemmin 2,3-dihydroksipropoksi, tai sen dimetyyliketaali;

15 R_3 on vety tai alempi-alkoksi, erityisesti metoksi; m ja n ovat molemmat 0 tai 1;

kun m ja n ovat 1, A ja B ovat itsenäisesti vety, alempi-alkyyli, fenyyli, alempi-alkoksifenyyli tai bent-syyli; ja

20 kun m ja n ovat 0, A ja B ovat itsenäisesti alempi-alkyyli, fenyyli tai alempi-alkoksifenyyli.

Muita edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa

25 R_1 on vety, alempi-alkyyli, erityisesti C_{1-4} -alempi-alkyyli ja erityisemmin isopropyyli tai sek-butyyl, tai alempi-alkoksi, erityisesti metoksi tai etoksi;

R_2 on vety, hydroksi tai alempi-alkoksi, erityisesti metoksi tai etoksi, tai polyhydroksialkoksi, tai sen ketaali tai asetaali, erityisesti dihydroksialkoksi, tai sen ketaali tai asetaali, erityisemmin 2,3-dihydroksipropoksi, tai sen dimetyyliketaali;

30 R_3 on vety;

m ja n ovat molemmat 0 tai 1;

kun m ja n ovat 1, A ja B ovat itsenäisesti, erityisesti molemmat, vety, alempi-alkyyli ja erityisemmin

metyyli, etyyli, isopropyyli tai butyyli, fenyyli, alempi-alkoksifenyyli tai bentsyyli; ja

5 kun m ja n ovat 0, A ja B ovat itsenäisesti, erityisesti molemmat, alempi-alkyyli, erityisesti C_{1-4} -alempi-alkyyli ja erityisemmin butyyli, fenyyli tai alempi-alkoksifenyyli, erityisesti metoksifenyyli ja erityisemmin 4-metoksi-fenyyli.

Edullisia kaavan II mukaisia yhdisteitä ovat ne joissa

10 R_4 on vety tai alempi-alkyyli, erityisesti metyyli, etyyli tai isopropyyli, erityisemmin metyyli;

R_5 on vety tai metyyli;

R_6 on vety tai alempi-alkoksi;

m ja n ovat molemmat 0 tai 1;

15 kun m ja n ovat 1, A ja B ovat itsenäisesti vety, alempi-alkyyli, fenyyli tai bentsyyli; ja

kun m ja n ovat 0, A ja B ovat itsenäisesti alempi-alkyyli, fenyyli tai alempi-alkoksifenyyli.

20 Muita edullisia kaavan II mukaisia yhdisteitä ovat ne joissa

R_4 on alempi-alkyyli, erityisesti metyyli;

R_5 on primäärinen alempi-alkyyli, erityisesti metyyli;

25 R_6 on vety tai alempi-alkoksi, erityisesti vety; m ja n ovat molemmat 0 tai 1, erityisesti 1;

A ja B ovat itsenäisesti, erityisesti molemmat alempi-alkyyli, erityisesti C_{1-4} -alempi-alkyyli.

Erityisen edullisia kaavan II mukaisia yhdisteitä ovat ne joissa

30 R_4 on vety tai alempi-alkyyli; ja

R_5 on vety tai primäärinen alempi-alkyyli; tai

R_4 ja R_5 , tarkoittavat yhdessä etyleeniä.

35 On ymmärrettävä että yleisen kaavan I ja II mukaisia yhdisteitä yleensä nimitetään kemiallisessa kirjallisuudessa 1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidi-

si. Lyhyiden vuoksi tällaiset yhdisteet nimitetään kuitenkin usein sakkariinijohdannaisiksi, ja tätä nimitystapaa käytetään tästä lähtien kuvattaessa keksinnön mukaisia yhdisteitä ja niiden biologisia ominaisuuksia.

5 Tässä yhteydessä termit alempi-alkyyli, alempi-alkoksi ja alempi-alkaani tarkoittavat yksiarvoisia alifaattisia radikaaleja, mukaan lukien haaroittuneet radikaalit, joissa on 1 - 10 hiiliatomia. Siten tällaisten ryhmien alempi-alkyyli (tai alempi-alkaani) ryhmänä voi olla
10 esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, n-butyli, sek-butyli, t-butyli, n-pentyyli, 2-metyyli-3-butyli, 1-metyylibutyli, 2-metyylibutyli, neopen-
15 tyli, n-heksyyli, 1-metyyli-pentyyli, 3-metyylipentyyli, 1-etylibutyli, 2-etylibutyli, 2-heksyyli, 3-heksyyli, 1,1,3,3-tetrametyylipentyyli, 1,1-dimetyylioktyli ja vastaavat.

Tässä yhteydessä termit sykloalkyyli ja sykloalkyylioksi tarkoittavat sellaisia radikaaleja, joissa on 3 - 7 hiiliatomia, kuten syklopropyyliä, syklobutyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä, sykloheptyyliä, syklopropyylioksia, syklobutylioksia, syklopentyylioksia ja sykloheptylioksia.

Tässä yhteydessä termi halogeeni (tai halo) tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

25 Tässä yhteydessä termit alempi-alkenyli ja alempi-alkenyli tarkoittavat yksiarvoisia, tyydyttämättömiä radikaaleja, mukaan lukien haaroittuneet radikaalit, joissa on 2 - 10 hiiliatomia ja ne käsittävät siten 1-etenyylin, 1-(2-propenylin), 1-(2-butenyylin), 1-(1-metyyli-2-propenylin), 1-(4-metyyli-2-pentenyylin), 4,4,6-tri-metyyli-2-heptenylin, 1-etynylin, 1-(2-propynylin), 1-(2-butyynylin), 1-(1-metyyli-2-propynylin), 1-(4-metyyli-2-pentyynylin), ja vastaavat.

35 Tässä yhteydessä termi C_{2-10} -alkyleeni tarkoittaa kaksiarvoisia, tyydytettyjä radikaaleja, mukaan lukien

haaroittuneet radikaalit, joissa on 2 - 10 hiiliatomia, joiden vapaat valenssit sijaitsevat eri hiiliatomeissa; ja termi C_{1-10} -alkyleeni tarkoittaa kaksiarvoisia, tyydytettyjä radikaaleja, mukaan lukien haaroittuneet radikaalit, joissa on 1 - 10 mooliatomia, joiden vapaat valenssit sijaitsevat samassa tai eri hiiliatomissa. Tällaiset termit käsittävät 1,2-etyleenin, 1,3-propyleenin, 1,4-butyleenin, 1-metyyli-1,2-etyleenin, 1,8-oktyleenin ja vastaavat ja vain tapauksessa C_{1-10} , myös metyleenin, etylideenin, propylideenin ja vastaavat.

Tässä yhteydessä termi alempi-alkoksi-poly-alempi-alkyleenioksi tarkoittaa sellaisia radikaaleja, joissa alempi-alkoksi tarkoittaa samaa kuin yllä, poly 2 - 4, ja alempi-alkyleeni alempi-alkyleenioksissa tarkoittaa kaksiarvoisia tyydytettyjä radikaaleja, mukaan lukien haaroittuneita radikaaleja, joissa on 2 - 5 hiiliatomia. Tämä termi käsittää myös $CH_3(OCH_2CH_2)_pO-$, $CH_3CH_2[OCH_2CH(CH_3)]_pO-$, joissa $p = 2 - 4$, ja vastaavat.

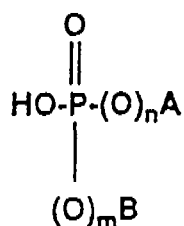
Tässä yhteydessä hydroksi-alempi-alkoksi tarkoittaa alempi-alkoksia kuten yllä määriteltä, jossa on substituenttina hydroksiryhmä muussa kuin C-1-hiiliatomissa ja se käsittää siten 2-hydroksietoksin ja vastaavat.

Tässä yhteydessä termi polyhydroksialkoksi tarkoittaa sellaista ryhmää, jossa alkoksi on yksiarvoinen alifaattinen radikaali, jossa on 2 - 5 hiiliatomia jossa on substituenttina kaksi tai neljä hydroksiryhmää, joista mikään ei ole kiinnittynyt samaan tai C-1-hiiliatomiin ja se käsittää 2,3-dihydroksipropoksi-, 2,3,4,5-tetrahydroksipentoksi- ja vastaavat ryhmät.

Tässä yhteydessä termi polyalkoksialkoksi tarkoittaa yksiarvoisia alifaattisia alkoksiradikaaleja, joissa on 3 - 5 hiiliatomia, joissa on substituentteina 2 - 4 metoksi- tai etoksiryhmää, joista mikään ei ole kiinnittynyt samaan tai C-1-hiiliatomiin.

Keksinnön mukaiset yhdisteet inhiboivat seriiniproteaasien aktiivisuutta, erityisesti ihmisen leukosyytti-elastaasin ja kymotrypsiinin tyyppisten entsyymien aktiivisuutta, ja ne ovat siten käyttökelpoisia hoidettaessa rappeuttavia tauteja kuten ilmapöhöä, nivelreumaa, haimatulehdusta, rakkomaista fibroosia, kroonista bronkiittia, pitkälle kehittynyttä tuskallista hengityssairautta, tulehtunutta suolisairautta, psoriaasista, rakkulaihottumaa ja alfa-1-antitrypsiinin puutetta.

Kaavojen I, II ja IIA mukaiset yhdisteet valmistetaan saattamalla 4-R₁-R₂-R₃-2-halogeenimetyylisakkariini, 4-R₄-4-R₅-6-R₆-4,5,6,7-tetrahydro-2-halogeenimetyylisakkariini tai 4,7-C-4,5,6,7-tetrahydro-2-halogeenimetyylisakkariini reagoimaan vastaavan fosforihappodiesterin, fosfonihappomonoesterin tai fosfiinihapon kanssa, jonka kaava on



III

jossa A, B, m ja n tarkoittavat samaa kuin yllä, paitsi että kun m ja n ovat 1, A ja B ovat muu kuin vety. Reaktio voidaan suorittaa happoa vastaanottavan aineen, kuten alkalimetallikarbonaatin, tri-alempi-alkyyliamiinin tai 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eenin, tästä lähtien DBU, läsnä ollessa. Reaktio suoritetaan orgaanisessa liuottimessa, joka on inertti reaktio-olosuhteissa, esimerkiksi asetonissa, metyylietyyliketonissa (MEK), asetonitriilissä, tetrahydrofuraanissa (THF), dietyylieetterissä, dimetyyliformamidissa, (DMF), N-metyylipyrrolidinonissa, metyleenidikloridissa (MDC), ksyleenissä, tolueenissa tai

alemmassa alkanolissa, lämpötilassa, joka vaihtelee huoneenlämpötilasta käytetyn liuottimen kiehumispisteeseen.

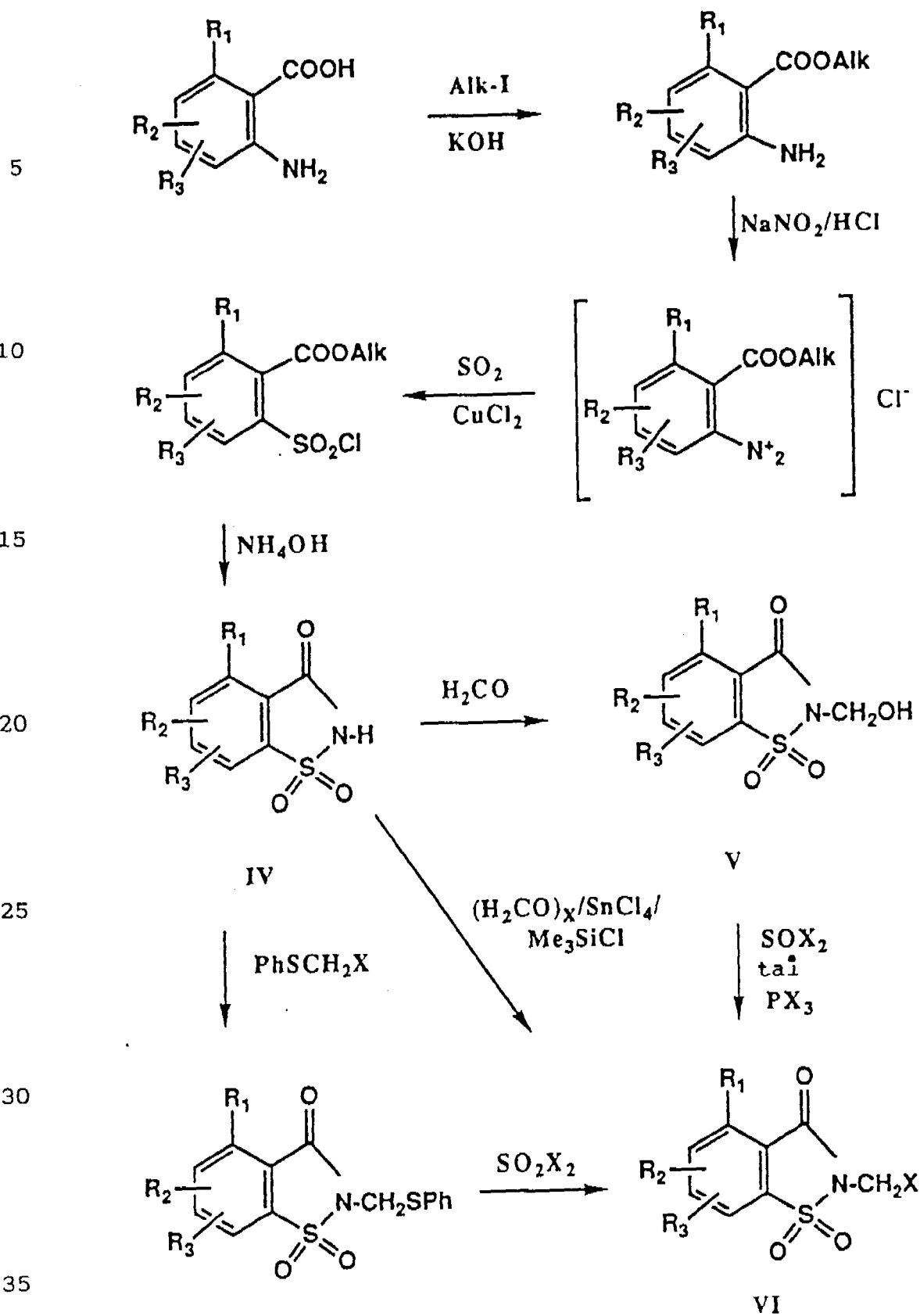
Kaavojen I, II ja IIA mukaiset yhdisteet, joissa m ja n ovat 1, ja A ja B ovat vety, valmistetaan hydrogenolyysillä vastaavista yhdisteistä jossa m ja n ovat 1, ja A ja B ovat bentsyyli.

4-R₁-R₂-R₃-2-halogeenimetyylisakkariinit, jotka tarvitaan valmistettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä, valmistetaan menetelmillä, jotka ovat kuvanneet D'Alelio et al., J. Macromol. Sci-Chem., A 3 (5), 941 (1969) ja Saari et al., J. Het. Chem., 23, 1253 (1986). Saaren kuvaaman menetelmän mukaan, vastaavan antraniilihapon metyyliesteri valmistetaan tavanomaisella tavalla substituoidusta antraniilihaposta, ja esteri diatsotoidaan. Diatsoniumsuola saatetaan sitten reagoimaan rikkidioksidin ja kuparikloridin kanssa, jolloin syntyy sulfonyylikloridi, joka saatetaan reagoimaan väkevän ammoniumhydroksidin kanssa, jolloin syntyy kaavan IV mukaisia substituoituja sakkariinijohdannaisia. Jälkimmäiset tuottavat reagoidessaan formaldehydin kanssa alemmassa alkanoliliuotuksessa kaavan V mukaiset 4-R₁-R₂-R₃-2-hydroksimetyylisakkariinit, jotka reagoidessaan tionyylihalogenidin tai fosforitrihalogenidin kanssa, tuottavat vastaavat kaavan VI mukaiset 4-R₁-R₂-R₃-2-halogeenimetyylisakkariinijohdannaiset.

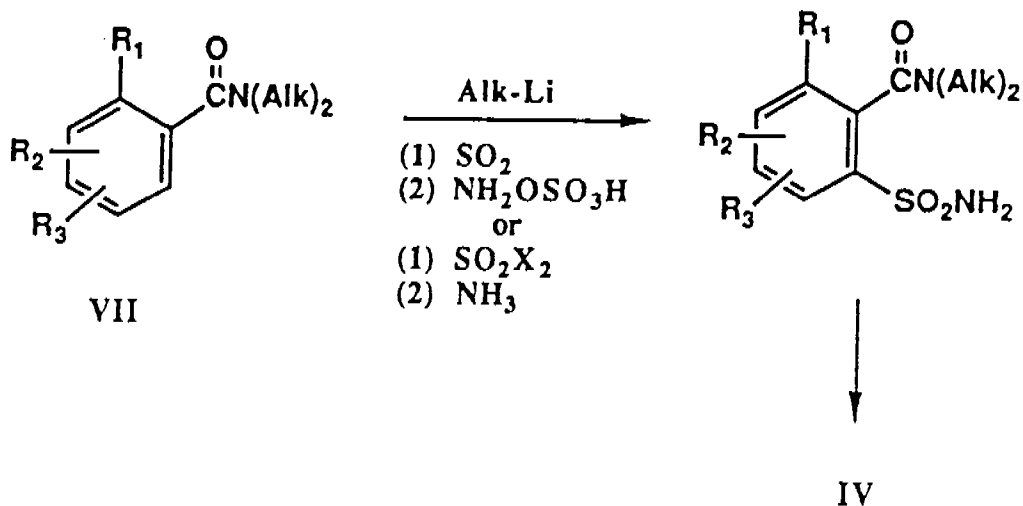
Kaavan VI mukaiset 4-R₁-R₂-R₃-2-halogeenimetyylisakkariinit, joissa R₁, R₂ ja R₃ tarkoittavat samaa kuin yllä ja X on kloori tai bromi, voidaan myös valmistaa saattamalla vastaava 4-R₁-R₂-R₃-2-fenyylitiometyylisakkariini reagoimaan sulfuryylihalogenidin kanssa inertissä organisessa liuotuksessa, esimerkiksi MDC:ssä, etyleenidikloridissa (EDC) tai hiilitetrakloridissa lämpötilassa noin 0 - noin 30 °C. 4-R₁-R₂-R₃-2-fenyylitiometyylisakkariinit valmistetaan saattamalla kaavan IV mukainen 4-R₁-R₂-R₃-4-sakkariini reagoimaan halogeenimetyylifenyyli-sulfidin kanssa inertissä orgaanisessa liuotuksessa, kuten tolueenissa, ksy-

- leenissä, DMF:ssa tai MDC:ssa lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilan ja käytetyn liuottimen kiehumispisteen välillä. Reaktio voidaan suorittaa saattamalla halogeenime-
 5 tyyllifenyyllisulfidi reagoimaan joko kaavan IV mukaisen sakkariinijohdannaisen talliumsuolan kanssa (valmistettu saattamalla sakkariinijohdannainen reagoimaan talliumin alemman alkoksidin kanssa alemmassa alkanolissa); tai sak-
 10 kariinijohdannaisen di-alempi-alkyyliammoniumsuolan kanssa (valmistettu kuten kuvattu alla) tetra-alempi-alkyyliammo-
 niumhalogenidin, kuten tetrabutyyliammoniumbromidin (tämän jälkeen TBAB), läsnä ollessa, tai kaavan IV mukaisen sak-
 kariinijohdannaisen kanssa per se, tetra-alempi-alkyyliam-
 15 moniumhalogenidin läsnä ollessa; tai kaavan IV mukaisen sakkariinijohdannaisen kanssa per se, tetra-alempi-alkyy-
 liammoniumhalogenidin ja alkalimetallin alemman alkoksi-
 din, kuten kalium-tert-butoksidin läsnä ollessa. Kaavan mukaiset IV sakkariinit voidaan myös muuttaa kaavan VI
 mukaisiksi kloorimetyylisakkariineiksi, joissa X on Cl, yhdessä vaiheessa, saattamalla ne reagoimaan formaldehydi-
 20 ylimäärän tai formaldehydiekvivalenttiylimäärän, kuten paraformaldehydin tai 1,3,5-trioksaanin, ja kloorisilaanin, edullisesti klooritrimetyylisilaanin kanssa, Lewis-
 hapon, edullisesti katalyyttisen stannikloridimäärän, läsnä ollessa, inertissä liuottimessa, edullisesti 1,2-di-
 25 kloorietaanissa (etyleenidikloridi, EDC).

Nämä menetelmät kuvataan seuraavassa, jolloin R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin yllä, Alk on alempi-alkyyli, X on halogeeni ja Ph on fenyyli.



Kaavan IV mukaiset yhdisteet voidaan myös valmistaa saattamalla kaavan VI mukainen 2-R₁-R₂-R₃-N,N-di-alempi-alkyylibentsamidi reagoimaan molaarisen ekvivalentin kanssa alempi-alkyylialkalimetallia, kuten litiumin kanssa, mahdollisesti tetra-alempi-alkyylietyleenidiamiinin läsnä ollessa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi THF:ssä, ja saattamalla syntynyt alkalimetallisuola reagoimaan joko rikkidioksidin kanssa lämpötilassa joka on välillä -50 - -80 °C, ja saattamalla syntynyt alkalimetallisulfinaatti reagoimaan hydroksyyllilamiini-O-sulfonihapon kanssa emäksen vesiliuoksen läsnä ollessa, tai sulfuryylihalogenidin sekä ammoniakkin kanssa. Käytettäessä rikkidioksidi-hydroksyyllilamiini-O-sulfonihappo-menetelmää, on erityisen hyödyllistä neutraloida hydroksyyllilamiini-O-sulfonihappo emäksellä, edullisesti ekvivalentilla natriumhydroksidin vesiliuosta, ennen alkali metallisulfinaatin lisäystä. Syntynyt 2-R₁-R₂-R₃-6-amino-sulfonyyli-N,N-di-alempi-alkyyli-bentsamidi lämmitetään happamassa väliaineessa syklistöinnin aikaansaamiseksi, jolloin syntyy halutun kaavan IV mukaisen 2-R₁-R₂-R₃-sakkariinin di-alempi-alkyyliammoniumsuola, joka voidaan käyttää edelleen sellaisenaan, tai haluttaessa se voidaan hydrolysoida laimeassa hapossa ja vapaa sakkariini eristää. On edullista suorittaa syklistointi refluksioivassa jääetikassa. Menetelmä kuvataan seuraavassa, jolloin R₁, R₂, R₃ ja Alk tarkoittavat samaa kuin yllä, ja alkalimetalli on litium.



5 Kaavan IV mukaiset yhdisteet, jossa R_1 on joko primäärinen tai sekundäärinen alempi-alkyyli, ja jotka ovat käyttökelpoisia välituotteita valmistettaessa yllä kuvattuja kaavan I mukaisia yhdisteitä, valmistetaan jonkin seuraavan menetelmän mukaisesti.

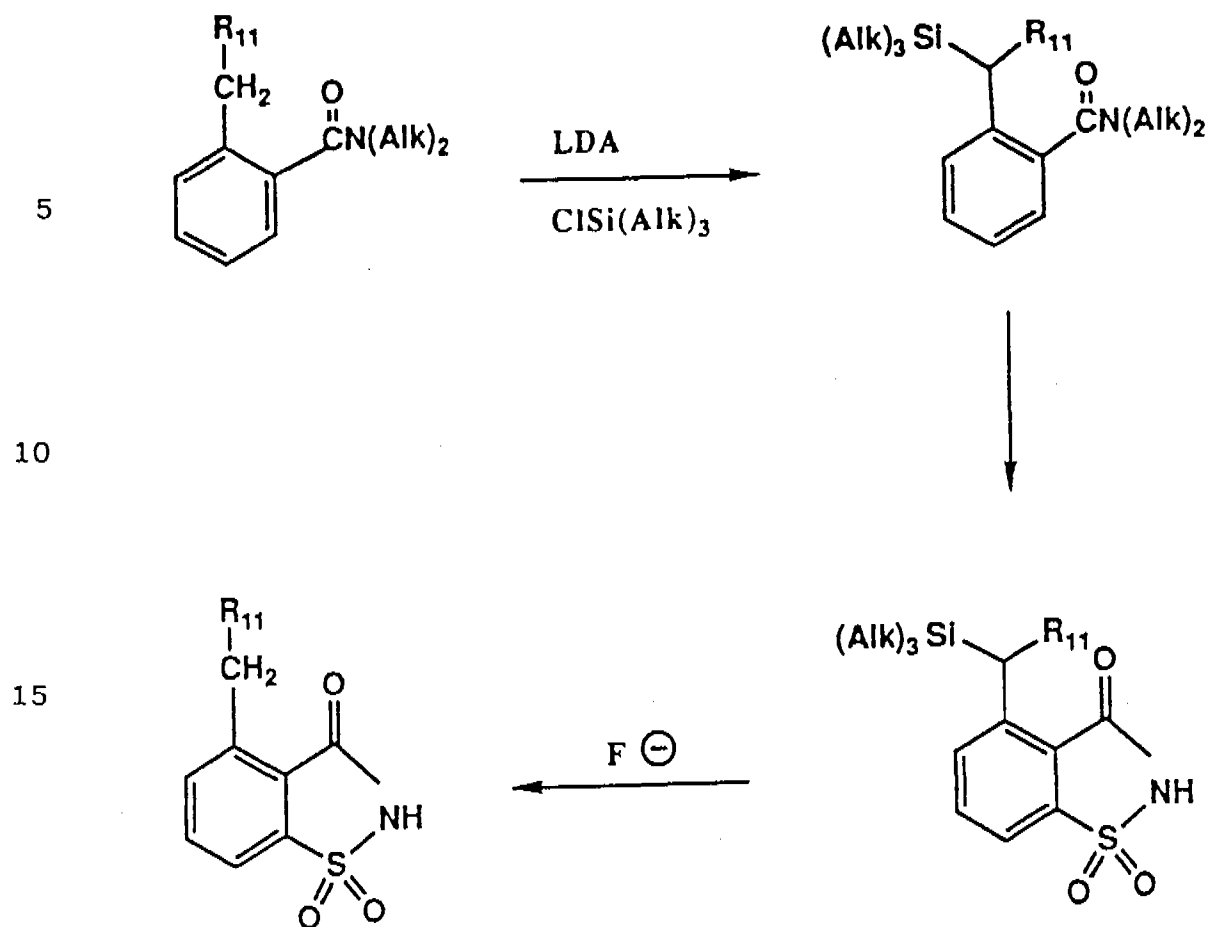
10 Kaavan IV mukaiset yhdisteet jossa R_1 on primäärinen alempi-alkyyli valmistetaan saattamalla 4-metyyli- R_2 - R_3 -sakkariini (kaava IV, R_1 on CH_3) kahden molaarisen ekvivalentin kanssa alempi-alkyyllilitiumia inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi THF:ssa, ja saattamalla syntynyt litiumsuola reagoimaan yhden ekvivalentin kanssa alempi-alkyylihalogenidia, jolloin molemmat reaktiot suoritetaan lämpötilassa joka on välillä noin $-50 - -80^\circ C$.

15 Kaavan IV mukaiset yhdisteet, jossa R_1 on primäärinen alempi-alkyyli ja R_2 ja R_3 ovat muu kuin vety, tai R_1 on sekundäärinen alempi-alkyyli ja R_2 ja R_3 ovat kuten on määriteltä kaavan I kohdalla saadaan saattamalla 2-primäärinen-alempi-alkyyli- R_2 - R_3 -N,N-di-alempi-alkyylibentsamidi (kaava VII, R_1 on primäärinen-alempi-alkyyli) reagoimaan
20 yhden ekvivalentin kanssa joko alempi-alkyyllilitiumia tetra-alempi-alkyylietyleenidiamiinin läsnä ollessa tai litium-di-alempi-alkyyliamidin kanssa, mahdollisesti tetra-alempi-alkyylietyleenidiamiinin läsnä ollessa, inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkki THF:ssa, ja saattamalla
25 syntynyt litiumsuola reagoimaan molaarisen ekvivalentin kanssa alempi-alkyylihalogenidia lämpötilassa, joka on välillä noin $-50 - -80^\circ C$. Syntynyt 2-primäärinen tai sekundäärinen-alempi-alkyyli- R_2 - R_3 -N,N-di-alempi-alkyylibentsamidi muutetaan tämän jälkeen kaavan IV mukaisiksi
30 yhdisteiksi, joissa R_1 on primäärinen tai sekundäärinen alempi-alkyyli, yllä kuvattujen reaktioiden avulla, so. saattamalla 2-primäärinen tai sekundäärinen-alempi-alkyyli- R_2 - R_3 -N,N-di-alempi-alkyylibentsamidi reagoimaan molaarisen ekvivalentin kanssa alempi-alkyyllilitiumia; saatta-

5 malla syntynyt litiumsuola reagoimaan joko rikkidioksidin kanssa sekä hydroksyyliamiini-O-sulfonihapon kanssa emäksen tai sulfuryylihalogenidin kanssa sekä ammoniakin kanssa; ja syklisoimalla tuote halutuksi kaavan IV mukaiseksi 4-primäärinen- tai sekundäärinen-alempi-alkyyli- R_2 - R_3 -sakariiniksi.

10 Kun 2-alempi-alkyyli ryhmä 2-alempi-alkyyli- R_2 - R_3 -N,N-di-alempi-alkyylibentsamidilähtöaineessä on metyyli, alkylointi antaa tuotteita, joissa 2-alempi-alkyyli-ryhmä on joko suora tai haaroittunut riippuen siitä, onko alkylointiin käytetty alempi-alkyylihalogenidi suora- tai haaraketjuinen. Toisaalta kun lähtöaineen 2-alempi-alkyyli-ryhmä sisältää enemmän kuin yhden hiiliatomin, alkylointi tapahtuu bentseenirenkaan viereisessä hiiliatomissa, jolloin saadaan tuotteita, joilla on sek-alempi-alkyyli-ryhmä 2-asemassa.

20 Erityisen käyttökelpoinen menetelmä kaavan IV mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on n-alempi-alkyyli ja R_2 ja R_3 ovat vety on kaavan VII mukaisen lähtöaineen bentsyyliprotonien suojaus trialkyylisilyyli-ryhmällä, jolloin mahdollistetaan litiointi 6-asemassa ja sulfonamidin muodostuminen kuten yllä on kuvattu. Menetelmä kuvataan seuraavassa, jolloin R_{11} -CH₂ on n-alempi-alkyyli.

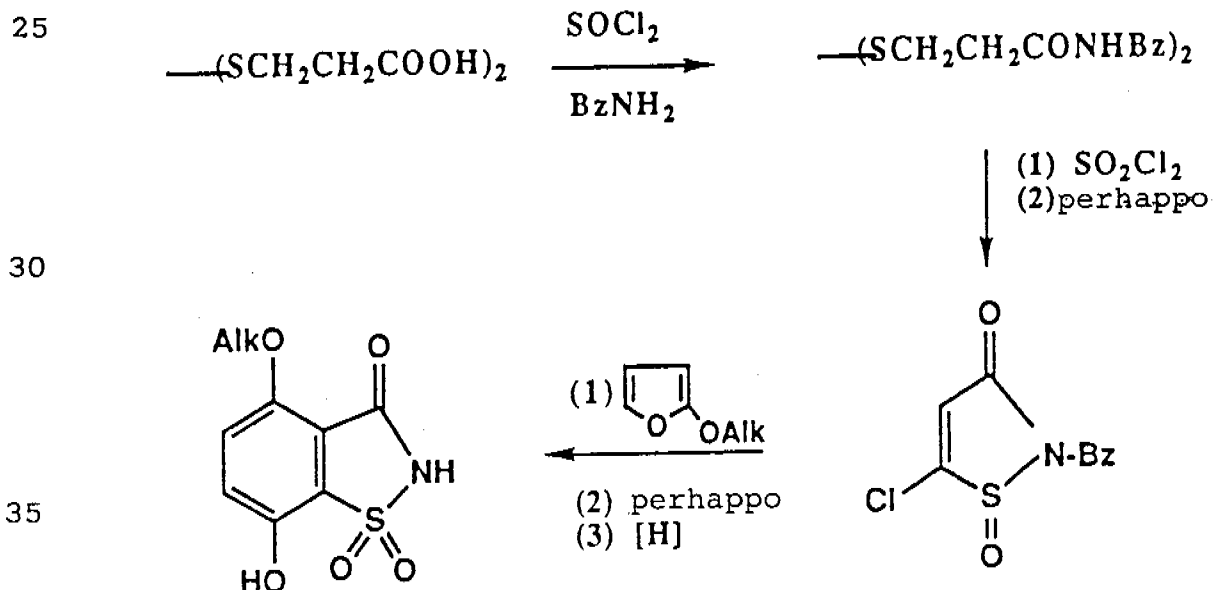


2-n-alempi-alkyylibentsamidi silyloidaan muodostamalla bentsyylinen anioni käyttämällä alkyyllilitiumia tai edullisesti litiumdialkyyliamidia (LDA) inertissä liuottimessa, edullisesti THF:ssä, ja käsittelemällä sopivalla klooritrialkyyilisilaanilla, edullisesti klooritrimetyylisilaanilla. Sakkariini syntetisoidaan kuten edellä, ja silyyliryhmä poistetaan käsittelemällä fluoridianionilähteellä, edullisesti cesiumfluoridilla DMF:ssä tai tetra-n-butyylammoniumfluoridilla inertissä liuottimessa.

30 Tiettyjen haluttujen sakkariini- ja tetrahydrosakkariiniväliaineiden saanti edellyttää tietyissä tapauksissa, että molemmat sakkariinidintä muodostavat renkaat syntetisoidaan. Siten kaavan IV mukaisten sakkariinien valmistamiseksi, joissa R_1 on alempi-alkoksi, R_2 on 7-hyd-

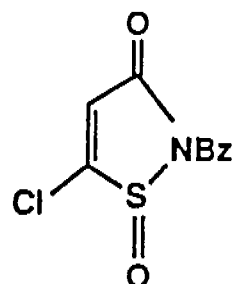
35 roksi ja R edellä mainituista parametreistä, vaan myös, ja erityisesti, kantajanesteeseen jo liuenneen kaasun tai

liuennneiden kaasujen todellisesta konsentraatiosta: mitä korkeampi kaasukonsentraatio sitä korkeampi on kriittinen paine. Tässä yhteydessä voidaan siten lisätä mikrorakku-
 loiden vastustuskykyä kokoonpuristumista vastaan paineessa
 5 kyllästämällä kantajafaasi liukoisella kaasulla, viimeksi mainitun ollessa sama tai ollessa olematta sama (so. eri kaasu) kuin perbentsoehappo tai 3-klooriperbentsoehappo, 5-kloori-2-bentsyyli-3(2H)-isotiatsoloni-1-oksidi. Tämä tuottaa, kuumennettaessa paineen alla 2-alempi-alkoksifu-
 10 raanin kanssa orgaanisessa liuottimessa, kuten bentseenissä, tolueenissa tai ksyleenissä, 4-alempi-alkoksi-7-hydroksi-2-bentsyyli-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1-oksidi. 7-hydroksiryhmä voidaan haluttaessa sitten saattaa reagoimaan alempi-alkyylihalogenidin tai alempi-alkyyli-
 15 (O-alempi-alkyleeni)_p-halogenidin kanssa, jossa halogenidi on bromidi, kloridi tai jodidi, jolloin saadaan vastaava 4,7-di-alempi-alkoksi tai 4-alempi-alkoksi-7-[alempi-alkyyli-(O-alempi-alkyleeni)_p-O]-2-bentsyyli-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1-oksidi. Hapetettaessa tuote edelleen
 20 molaarisen ekvivalentin kanssa perhappoa kuten yllä on kuvattu ja debentsyloimalla katalyyttisesti, saadaan vastaavat 4-alempi-alkoksi-7-hydroksi-sakkariinit. Menetelmä kuvataan seuraavassa, jolloin Bz on bentsyyli.



Kun halutaan kaavan VIII mukainen 4,5,6,7-tetrahydrosakkariini käytetään seuraavaa muunnelmää.

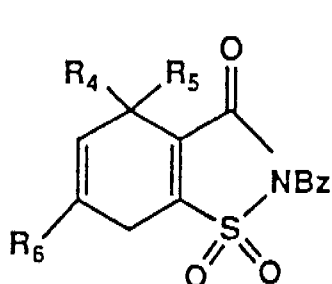
5



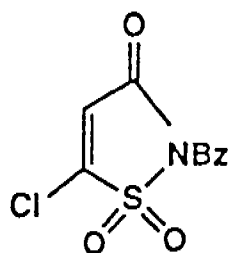
10

 H_2O_2

15

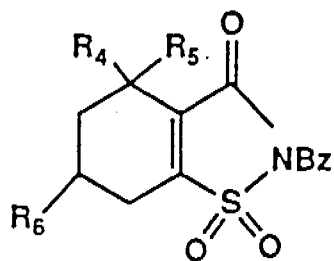


20

1) R_6 2) H^+ 

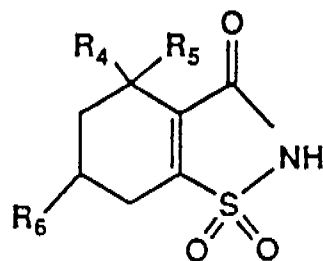
25

[H]



30

[H]

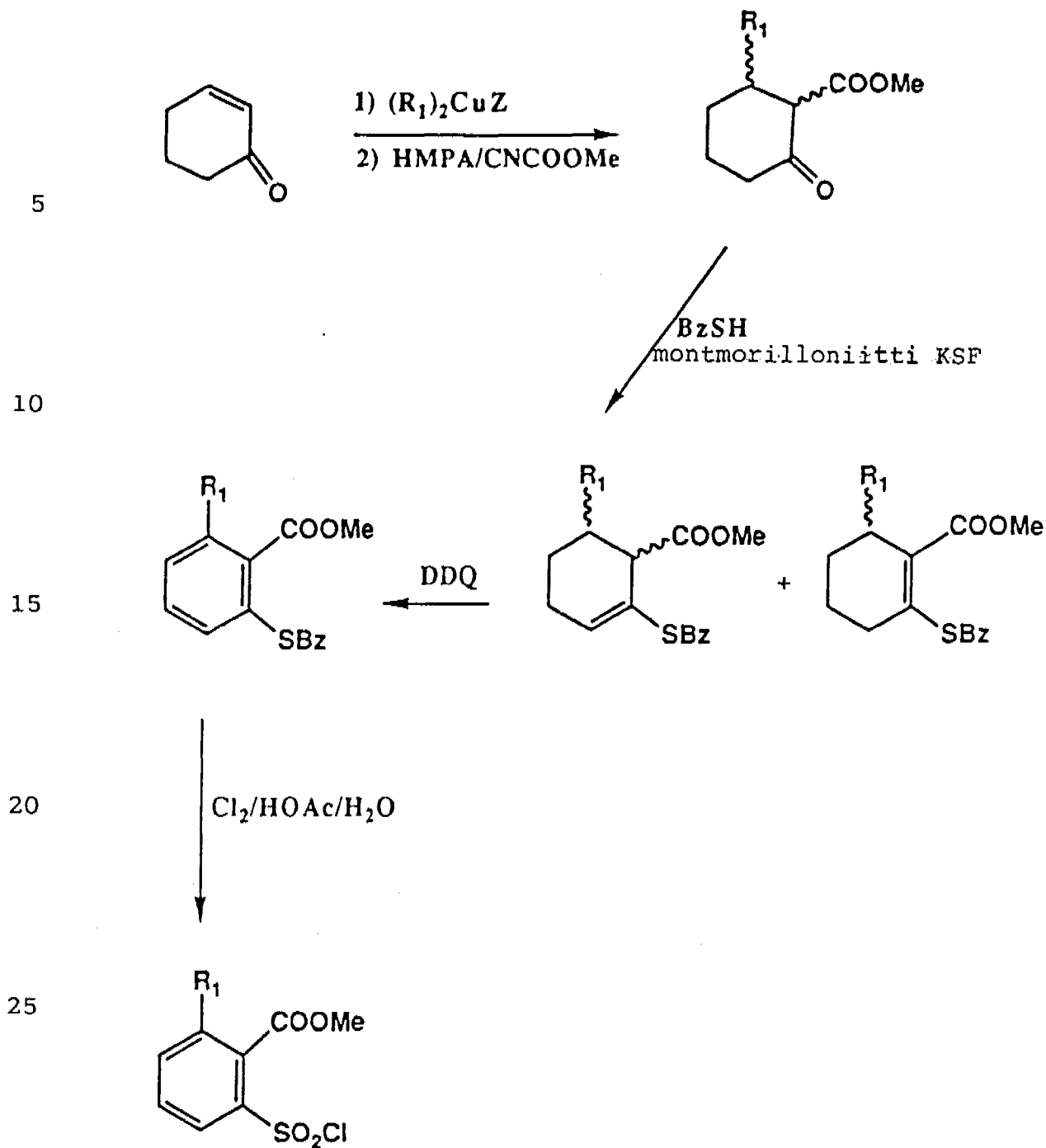


VIII

35

5-kloori-2-bentsyyli-2H-isotiatsol-3-oni-1-oksidi voidaan hapettaa sopivalla hapettimella, edullisesti vetyperoksidilla etikkahapossa, 1,1-dioksidiksi, joka sitten saatetaan reagoimaan tyypillisissä Diels-Alder-olosuhteissa vastaavan dieenin kanssa ja pelkistetään, jolloin saadaan 2-bentsyyli-tetrahydrosakkariini, joka hydrogenolysoidaan kuten edellä kaavan VIII mukaiseksi tetrahydrosakkariniksi, joka sitten voidaan muuttaa 2-halogeenimetyyli-välituotteeksi edellä kuvattujen menetelmien avulla valmistettaessa kaavan VI mukaista yhdistettä kaavan IV mukaisesta yhdisteestä.

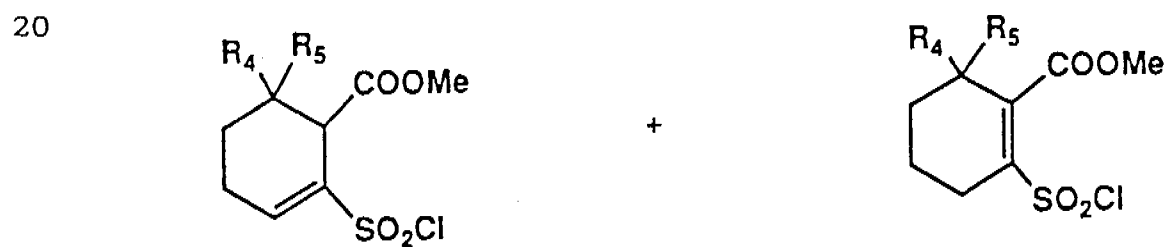
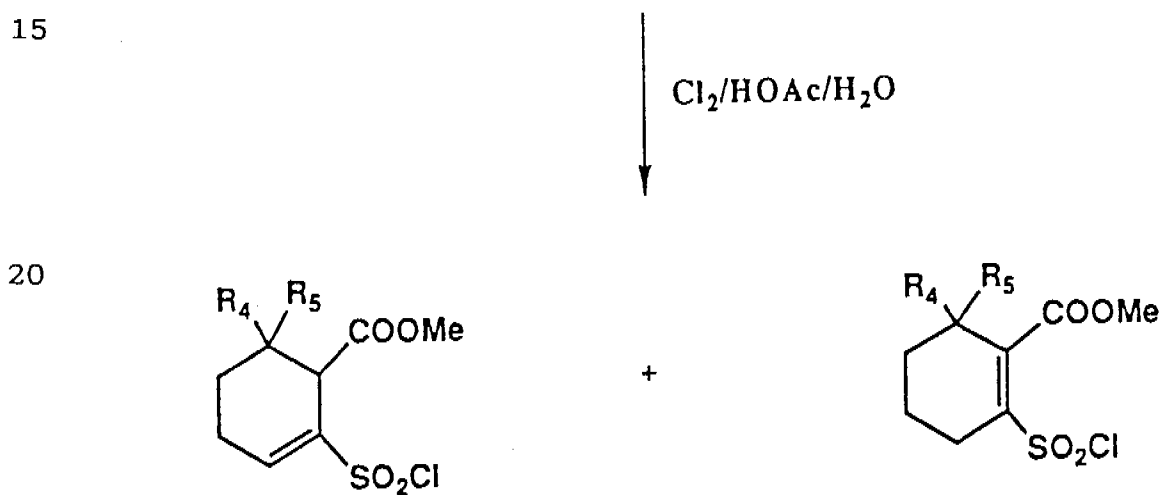
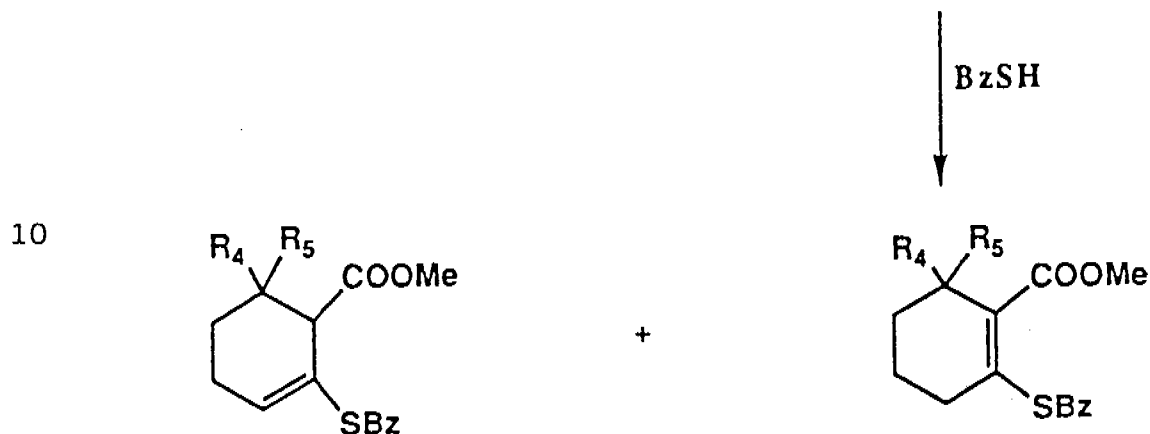
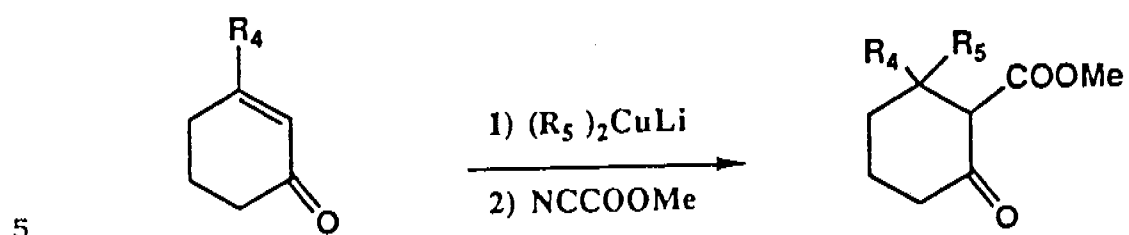
Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on alempi-alkyyli tai fenyyli ja R_2 ja R_3 ovat vety, voidaan syntetisoida vaihtoehtoisella menetelmällä lähtien 2-sykloheksanonista.



2-sykloheksenoni saatetaan reagoimaan kupraatin $(R_1)_2CuZ$ kanssa, jossa Z on litium tai $Mg(X')_2$, jossa X' on bromidi, kloridi tai jodidi, ja sen jälkeen metyyllisyaaniformaatin ja heksametyylifosforiamidin (HMPA) kanssa kuten Winkler et al., ovat kuvanneet [Tet. Lett. 1987, 1051 ja J. Org. Chem. 54, 4491 (1989)]. Syntynyt β -ketoesteri saa-

tetaan reagoimaan bentsyylimerkaptaanin kanssa happaman montmorillonitiittisaven KSF läsnä ollessa, jolloin syntyy bentsyyliitioenolieetterin regioisomeerien seos. Seos aromatisoidaan käsittelemällä diklooridisyaanibentsokininonilla (DDQ) ja hapetetaan kloorikaasulla hapon vesiliuoksessa, jolloin saadaan sulfonyylikloridiesteri, joka sitten voidaan muuttaa vastaavaksi kaavan VI mukaiseksi väli-
tuotteeksi kuten aikaisemmin on osoitettu.

4,5,6,7-tetrahydrosakkariinit, jotka ovat kaavan II mukaisten yhdisteiden lähtöaineineet, joissa R_6 on vety syntetisoidaan edellä olevan menetelmän mukaisesti.



3-alempi-alkyyli-2-sykloheksenoni saatetaan reagoi-
 maan vastaavan di-(alempi-alkyyli)litiumkupraatin kanssa
 eetteriliuottimessa, edullisesti dietyylieetterissä, -50 -
 +20 °C:ssa, edullisesti yli 0 °C:ssa, ja syntynyt addukti
 5 käsitellään in situ metyyllisyaaniformiaatilla ja heksame-
 tyylifosforiamidilla. Näin muodostunut 6,6-di-(alempi-al-
 kyyli)-2-oksosykloheksaanikarboksylaatti saatetaan reagoi-
 maan bentsyylimerkaptaanin kanssa kuten edellä on kuvat-
 tu, jolloin, 2-(bentsyyllitio)sykloheksenikarboksylaattien
 10 seos kloorataan hapettavasti kuten edellä on kuvattu, jol-
 loin saadaan kloorisulfonyyliesterien seos, joka käsi-
 tellään ammoniakin kanssa kuten edellä on kuvattu, jolloin
 saadaan haluttu kaavan VIIIA mukainen 4,4-di-(alempi-al-
 kyyli)-4,5,6,7-tetrahydrosakkariini, joka sitten voidaan
 15 muuttaa 2-halogeenimetyyliyälituotteeksi kuten edellä on
 kuvattu.

On ymmärrettävä, että kaikkia yllä kuvattuja mene-
 telmiä kaavan IV mukaisten sakkariinien muuttamiseksi kaa-
 van VI mukaisiksi 2-halogeenimetyyylisakkariineiksi voidaan
 20 yhtä hyvin soveltaa muutettaessa kaavan VIII mukaiset tet-
 rahydrosakkariinit vastaaviksi kaavan VIIIA mukaisiksi
 2-halogeenimetyyllitetrahydrosakkariineiksi.

Kaavan III mukaiset fosfaatit, fosfonaatit ja fos-
 fiinihapot kuuluvat hyvin tunnettuihin fosforiyhdistei-
 den luokkiin. Tällaisia yhdisteitä ja niiden valmistus-
 ta kuvaavia julkaisuja on runsaasti olemassa, esimerkik-
 25 si M. Regitz, Organische Phosphor-Verbindungen I und II,
 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vierte
 Auflage, Erweiterungs- und Folge-Bände, Bände E1 und E2,
 Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 1982; Robert
 30 Engel, Ph.D., Synthesis of Carbon-Phosphorus Bonds, CRC
 Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1988; J. Jankowska et
 al., Synthesis (1984), 408; K. Nagasawa, Chem. and Pharm.
 Bull. 7, 397 (1959); ja J.G. Moffatt et al., J. Am. Chem.
 35 Soc. 79, 1194 (1957).

Yksinkertaisia kemiallisia transformaatioita, jotka ovat tavanomaisia ja alan ammattimiehille hyvin tunnettuja, voidaan suorittaa aikaansaamaan muutoksia keksinnön mukaisten yhdisteiden funktionaalisissa ryhmissä. Esimerkiksi voidaan nitroryhmät pelkistää katalyyttisesti vastaaviksi aminosubstituoiduiksi yhdisteiksi, sulfidit voidaan hapettaa vastaaviksi sulfoksideiksi tai sulfoneiksi, esterit voidaan saippuoida vastaaviksi karboksyylihapoiksi, fenolieetterit, bentsyyliamiinit tai bentsyylifosfaattit voidaan debentsyloida vastaaviksi fenoleiksi, debentsyloiduiksi amiineiksi ja debentsyloiduiksi fosfaateiksi, tai fenolit voidaan saattaa reagoimaan alkylointiaineen kanssa emäksen tai alkoholin ja kytkentäaineen läsnä ollessa halutuiksi eettereiksi.

Tavanomaisissa biologisissa testimenetelmissä on todettu, että edustavat keksinnön mukaiset esimerkkiyhdisteet omaavat ihmisen leukosyyttielastaasia (HLE) estävää vaikutusta, ja ne ovat siten käyttökelpoisia hoidettaessa rappeuttavia tauteja kuten ilmapöhöä, nivelreumaa, haimatulehdusta, rakkomaista fibroosia, kroonista bronkiittia, pitkälle kehittynyttä tuskallista hengityssairautta, tulehtunutta suolisairautta, psoriaasista, rakkulaihottumaa ja alfa-1-antitrypsiinin puutetta.

Koska keksinnön mukaisilla yhdisteillä on emäksisiä funktionaalisuuksia ne voidaan muuttaa happoadditiosuoloiksi antamalla hapon vaikuttaa emäkseen. Samalla tavalla voidaan vapaa emäs vapauttaa happoadditiosuolamuodosta tavanomaisella tavalla eli käsitlemällä suolat kylmillä heikoilla emäksillä, esim. alkalimetallikarbonaateilla ja alkalimetallibikarbonaateilla. Näin regeneroitua emäksiä voidaan käsitellä samalla tai eri hapolla, jolloin saadaan takaisin sama tai eri happoadditiosuola. Sitä emäkset ja kaikki niiden happoadditiosuolat voidaan helposti muuttaa toisikseen.

Samalla tavalla voidaan keksinnön mukaiset yhdisteet, joilla on hapan funktio, so. karboksyylihapo- tai fosfaattifunktio muuttaa suolamuodokseen saattamalla happo tai fosfaatti reagoimaan emäksen kuten alkalimetalli- tai ammoniumhydroksidin kanssa tai orgaanisen emäksen kuten alkyyli-, dialkyyli- tai trialkyyliamiinin kanssa ja hapot ja fosfaatit voidaan regeneroida suoloista käsittelemällä suolat happojen vesiliuoksilla.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on ominaisia farmakologisia ominaisuuksia, jotka kuvataan tarkemmin alla. Näitä ominaisia farmakologisia ominaisuuksia voidaan hyödyntää farmakologisesti käyttökelpoisella tavalla käyttämällä vapaita emäksiä tai vapaita happoja tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happo- tai emässuoloja; so. happoja tai emäksiä, joiden anionit tai kationit ovat vaarattomia eläinorganismille tehokkaina suola-annoksina, jolloin anionien tai kationien sivuvaikutukset eivät häiritse vapaiden emästen ja happojen ominaisia farmakologisia ominaisuuksia.

Käytettäessä hyväksi suolan farmakologista aktiivisuutta on tietysti edullista käyttää farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja. Vaikkakin huono vesiliukoisuus, suuri myrkyllisyys tai kiteisyyden puute voi aiheuttaa, että tietyt suolat ovat sopimattomat tai vähemmän halutut tiettyä farmaseuttista valmistetta varten, veteen liukenemattomat tai myrkylliset suolat voidaan muuttaa vastaaviksi farmaseuttisesti hyväksyttäviksi emäksiksi hajottamalla suolat emäksen tai hapon vesiliuoksella kuten yllä on selitetty, tai vaihtoehtoisesti niitä voidaan muuttaa miksi tahansa halutuiksi farmaseuttisesti hyväksyttäviksi suoloiksi anionia tai kationia koskevalla kaksinkertaisilla hajottamisreaktioilla, esim. ioninvaihtomenetelmillä.

Lisäksi, farmaseuttisten sovellutusten ohella, suolat ovat käyttökelpoisia vapaiden emästen tai vapaiden suolojen karakterisoivina tai identifioivina johdannaisina

eristys- ja puhdistusmenetelmissä. Kuten kaikki suolat, tällaiset karakterisointisuola- ja puhdistussuolajohdannaiset voidaan haluttaessa käyttää regeneroitaessa farmaseuttisesti hyväksyttäviä vapaita emäksiä tai happoja saattamalla suolat reagoimaan emäksen tai hapon vesiliuoksen kanssa, tai vaihtoehtoisesti niitä voidaan muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi esim. ioninvaihtomenetelmillä.

Yhdisteiden uudet ominaisuudet johtuvat silloin vapaista emäksistä ja hapoista ja näiden yhdisteiden kationisista ja anionisista muodoista, joilla on emäksiset ja/tai happamat ominaisuudet, eikä mistään tietystä emäsryhmästä tai happoryhmästä tai happoanionista tai emäsanionista, jotka liittyvät suolamuotoihin; enemmänkin emäsryhmät tai happoryhmät tai happoanionit tai emäsanionit, jotka liittyvät suolamuotoihin eivät sellaisinaan ole uusia eikä kriittisiä ja ne voivat siksi olla mikä tahansa happoanioni tai emäsanioni, joka pystyy muodostamaan suolan emästen tai happojen kanssa.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan saattaa farmaseuttiseen käyttöön soveliaiksi saattamalla ne yksikköannosmuotoihin tabletteina tai kapseleina suun kautta tapahtuvaa antoa varten joko sellaisinaan tai yhdessä sopivien apuaineiden kanssa kuten kalsiumkarbonaatin, tärkkelyksen, laktoosin, talkin, magnesiumstearaatin, akasiakumin ja vastaavien kanssa. Edelleen yhdisteet voidaan formuloida suun kautta tapahtuvaa, ruuansulatuskanavan ulkopuolella tapahtuvaa tai aerosoli-inhalaatiolla tapahtuvaa antoa varten joko vesiliukoisten suolojen vesiliuoksina tai yhdisteiden vesi/alkoholi-liuoksina, glykoli-liuoksina, tai öljy/vesi-emulsioina tavanomaiseen tapaan.

Aktiivisen aineen pitoisuus tällaisissa koostumuksissa voi vaihdella, jolloin saavutetaan sopiva annos. Tietylle potilaalle annettava annos voi vaihdella riippuen lääkärin arviosta, jolloin hän ottaa huomioon antotavan,

hoidon keston, potilaan koon ja kunnon, aktiivisen yhdisteen vaikutuksen ja potilaan vasteen siihen. Harkittuaan kaikkia kriteerejä lääkäri voi helposti määritellä aktiivisen yhdisteen tehokkaan annoksen.

5 Keksinnön mukaisten yhdisteiden molekyyliarakenteet määritettiin IR- ja NMR-spektrien perusteella. Rakenteet varmistettiin vertailemalla laskettuja ja saatuja alkuaineanalyysiarvoja. Kaikki sulamispisteet ovat korjaamattomat.

10 Keksintöä kuvataan nyt seuraavien esimerkkien avulla, jotka eivät millään tavalla rajoita keksintöä.

Kokeellinen osa

Lähtöaineiden valmistus

Valmistus 1

15 Jauhettua kaliumhydroksidia (7,4 g, 0,132 mol) sekoitettiin dimetyylisulfoksidiin (DMSO) (100 ml), ja seosta sekoitettiin viisi minuuttia. 6-metyyli-antranililihappoa (10,0 g, 0,066 mol) lisättiin sitten seokseen ja jodime-
20 taania (4,52 ml, 0,073 mol) lisättiin tipoittain. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa, laimennettiin eetterillä (250 ml), pestiin vedellä (3 x 100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Raakatuote suodatettiin flash-laatua olevan silikageelikerroksen läpi (32 - 63) ja eluoitiin 1:9 eetteri:heksaaniseoksella, jolloin saatiin 4,23 g (39 %) metyyli-6-metyyli-antranilaattia öljynä.

25 Näin valmistettu metyyli-6-metyyli-antranilaatti (4,23 g, 0,026 mol) liuotettiin etikkahappoon (25 ml) ja liuos jäädytettiin 0 °C:seen. Väkevää kloorivetyhappoa (45 ml) lisättiin, jolloin syntyi ruskehtava liete. Liuos, jossa oli 1,89 g (0,027 mol) natriumnitriittiä vedessä (8 ml) lisättiin tipoittain sekoittamalla, syntynyttä oranssinväristä liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa tunnin ajan ja se lisättiin sitten kuutena annoksena seokseen, jossa
30 oli 2,18 g (0,013 mol) kupariklorididihydraattia ja rikki-
35

dioksidia (6,3 g) etikkahapossa (33 ml) ja vedessä (6 ml) 0 °C:ssa. Tummanvihreätä liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli, se kaadettiin jääveteen (300 ml), ja kiintoaine, joka erottui otettiin talteen ja kuivattiin imulla, jolloin saatiin 1,11 g metyyli-2-kloorisulfonyyli-6-metyyllibentsoaattia, joka heti lisättiin jääkylmään ammoniumhydroksidiin (100 ml), ja jota sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Liuos tehtiin happamaksi pH-arvoon 1 väkevällä kloorivetyhapolla, ja syntynyt saostuma otettiin talteen ja ilmakuivattiin, jolloin saatiin 729 mg (12 %) 4-metyylisakkariinia, sp. 224 - 226 °C.

Seosta, jossa oli 1,0 g (0,005 mol) 4-metyylisakkariinia, 0,33 g (0,001 mol) TBAB:tä ja 1,2 g (0,0075 mol) kloorimetyyllifenyyliisulfidia tolueenissa (25 ml) lämmitettiin refluksointilämpötilassa noin 16 tuntia ja se jäähdytettiin sitten, laimennettiin etyyliasetaatilla ja liuos pestiin bikarbonaattiliuoksella ja vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin kuivaksi, jolloin saatiin 0,74 g 2-fenyyliitiometyyli-4-metyylisakkariinia.

Tämä (0,74 g, 0,002 mol) liuotettiin 25 ml:aan MDC:ta ja liuokseen lisättiin tipoittain noin kahden tunnin aikana sekoittamalla liuos, jossa oli 0,47 g (0,003 mol) sufuryylikloridia MDC:ssa, ja reaktioseos haihdutettiin kuivaksi. Keltainen kiinteä jäännös trituroitiin heksaanilla ja suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,46 g 2-kloorimetyyli-4-metyylisakkariinia vaaleankeltaisena kiintoaineena.

Valmistus 2

Käyttämällä yllä kuvattua menetelmää valmistuksen 1 kohdalla, 5,0 g (0,029 mol) 6-klooriantraniilihappoa ja 2,75 ml (0,044 mol) jodimetaania saatettiin reagoimaan jauhetun kaliumhydroksidin, 4,08 g (0,073 mol) läsnä ollessa, jolloin saatiin 4,22 g (78 %) metyyli-6-klooriantanilaattia öljynä.

4-kloorisakkariini valmistettiin samalla menetelmällä, joka käytettiin valmistettaessa 4-metyylisakkariinia käyttämällä 4,22 g (0,023 mol) metyyli-6-klooriantraniilaattia etikkahapossa (22 ml) ja väkevässä kloorivetyhapossa (40 ml) ja 1,68 g (0,024 mol) natriumnitriittiä vedessä (7 ml) diatsoniumsuolan valmistamiseksi, joka lisättiin kupariklorididihydraattiin, 1,93 g (0,011 mol) ja rikkidioksidiin (6,5 g) etikkahapossa (30 ml) ja vedessä (5 ml). Syntynyt metyyli-2-kloorisulfonyyli-6-klooribentsoaatti käsiteltiin ammoniumhydroksidilla (150 ml) kuten on kuvattu yllä, jolloin saatiin 3,07 g (62 %) 4-kloorisakkariinia vaaleankeltaisena kiintoaineena, sp. 245 - 246 °C.

2-hydroksimetyyli-4-kloorisakkariini valmistettiin lämmittämällä liuos, jossa oli 1,00 g (0,0046 mol) 4-kloorisakkariinia ja 3,22 ml 37-%:ista formaliiniliuosta etanolissa. Kaikki yritykset jäykkäjuokseisen öljyn kiteyttämiseksi johtivat tuotteen hajoamiseen lähtöaineiksi, ja tuote käytettiin siten seuraavassa vaiheessa ilman karakterisointia.

Raaka, näin valmistettu 2-hydroksimetyyli-4-kloorisakkariini (609 mg, 0,0025 mol) sekoitettiin dietyylieetteriin (5 ml), ja 3 ml tionyylikloridia lisättiin. Syntynyt seos lämmitettiin, jotta kaikki liukenisi, sitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli, laimennettiin eetterillä (20 ml) ja suodatettiin celitekerroksen läpi, jonka päällä oli hiekkaa, ja eluoiattiin eetterillä. Poistamalla liuotin saatiin 430 mg raakaa kloorimetyylijohdannaista. Osa (225 mg) poistettiin muita reaktioita varten. Jäännös (205 mg) flash-kromatografoitiin silikageelillä ja eluoiattiin 40-%:isella eetteri:pentaani-seoksella, jolloin saatiin 137 mg 2-kloorimetyyli-4-kloorisakkariinia, sp. 135 - 136 °C.

Valmistus 3A

Suspensioon, jossa oli 6,0 g (0,03 mol) kuprojodidia THF:ssa (100 ml) lisättiin 25 ml dimetyylisulfidia, ja syntynyt keltainen liuos jäähdytettiin -78 °C:seen ja käsiteltiin tipoittain liuoksella, jossa oli 23 ml (0,06 mol) 3,0 M fenyylimagnesiumbromidia dietyylieetterissä. Syntynyttä vaaleankeltaisen-oranssinväristä liuosta sekoitettiin -78 °C:ssa typen alla tunnin ajan ja se käsiteltiin sitten 2-sykloheksenonilla, 3,02 g (0,03 mol) THF:ssa (10 ml). Syntynyt seos sai lämmitä 0 °C:seen kahdessa tunnissa, jäähdytettiin uudelleen -78 °C:seen, käsiteltiin heksametyylifosforiamidilla, (15 ml), sitä sekoitettiin 30 minuuttia, käsiteltiin metyyllisyaaniformiaatilla, 8,0 g (0,09 mol) ja se sai lämmitä huoneenlämpötilaan yön yli.

Reaktioseos kaadettiin 100 ml:aan 2 N kloorivetyhappoa, ja orgaaninen faasi erotettiin ja vesifaasi uutettiin takaisin MDC:lla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet haihdutettiin kuivaksi vakuuissa ja jäännös trituroitiin kyllästetyllä ammoniumkloridiliuoksella, sitten vedellä, sitten suolaliuoksella ja haihdutettiin kuivaksi vielä kerran, jolloin saatiin 3,2 g metyyli-2-fenyyllisykloheksan-6-onikarboksy-laattia öljynä.

Tätä (3,0 g, 0,013 mol), bentsyylimerkaptania (4,8 g, 0,039 mol) ja 1,0 g Amberlyst-15[®]-hartsia (Rohm and Haas) kloroformissa lämmitettiin refluksointilämpötilassa 20 tuntia, seos käsiteltiin vielä 1,5 g:lla hartsia ja lämmitettiin vielä neljä tuntia. Seos jäähdytettiin sitten huoneenlämpötilaan, suodatettiin, suodos haihdutettiin kuivaksi vakuuissa, jäännös trituroitiin heksaanilla ja kiintoaine otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 0,85 g (19 %) seosta, jossa oli metyyli-2-bentsyyli-6-fenyyllisykloheks-2-äänikarboksy-laattia ja metyyli-2-bentsyyli-6-fenyyllisykloheks-1-äänikarboksy-laattia, josta 0,6 g (0,0018 mol) lämmitettiin 2,3-dikloori-5,6-disyaanibentsokinonilla (2,0 g) tolueenissa (25 ml) sekoit-

tamalla typen alla 24 tuntia. Seos suodatettiin silikagee-
likerroksen läpi, eluoimalla 2:1 MDC:heksaani-seoksella,
ja eluaatti haihdutettiin kuivaksi, jolloin saatiin 0,3 g
(67 %) metyyli-2-bentsyyli-6-fenyylibentsoaattia.

- 5 Tämä (0,52 g, 0,0016 mol) liuotettiin MDC:hen
(10 ml), laimennettiin etikkahapolla (20 ml) ja vedellä
(5 ml), seos jäähdytettiin -10 °C:seen, ja kloorikaasua
johdettiin seoksen läpi kunnes eksoterminen reaktio oli
loppunut. Seosta sekoitettiin sitten 10 minuuttia ja haih-
10 dutettiin kuivaksi vakuumissa, jolloin saatiin 0,41 g
(85 %) metyyli-2-kloorisulfonyyli-6-fenyylibentsoaattia,
joka liuotettiin 10 ml:aan THF:a ja lisättiin 25 ml:aan
väkevää ammoniumhydroksidiliuosta jäähdyttämällä samalla
jää/asetoni-hauteessa. Reaktioseos uutettiin MDC:lla, or-
15 gaaninen faasi heitettiin pois, ja vesikerros tehtiin hap-
pamaksi pH-arvoon 1 väkevällä kloorivetyhapolla ja uutet-
tin MDC:lla. Orgaaniset uutteet pestiin suolaliuoksella,
kuivattiin ja haihdutettiin kuivaksi, jolloin saatiin
0,33 g (97 %) 4-fenyylisakkariinia.

- 20 Käyttämällä menetelmää joka on samanlainen kuin
valmistuksessa 1, tämä (0,33 g, 0,0012 mol) saatettiin
reagoimaan kloorimetyylifenyyli-sulfidin, 0,3 g (0,0019
mol), kanssa tolueenissa (15 ml), TBAB:n, 0,08 g (0,0025
mol), läsnä ollessa, ja tuote, 2-fenyylitiometyyli-6-fe-
25 nyylisakkariini (0,48 g, 100 %), käsiteltiin sulfuryyli-
kloridilla MDC:ssa, jolloin saatiin 0,36 g (95 %) 2-kloo-
rimetyyli-4-fenyylisakkariinia.

Valmistus 3B

- 30 Suspensioon, jossa oli vedetöntä CuCN (2,16 g,
0,025 mol) vedettömässä eetterissä (100 ml) -78 °C:ssa li-
sättiin tert-butyylilitiumia (29,0 ml 1,7 M liuosta pen-
taanissa, 0,05 mol). Kun seosta oli sekoitettu -78 °C:ssa
tunnin ajan ja -45 °C:ssa 30 minuuttia, reaktioseos jääh-
dytettiin uudelleen -78 °C:seen. Liuos, jossa oli syklo-
35 heksenonia (2,4 g, 0,025 mol) eetterissä (25 ml) lisät-

tiin, ja sekoitusta jatkettiin 15 minuuttia $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa ja $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa 30 minuuttia. Syntynyt seos jäädytettiin uudelleen $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, ja HMPA (10 ml) eetterissä (25 ml) lisättiin. Viiden minuutin kuluttua metyyliisyaaniformiaattia (2,55 g, 0,03 mol) eetterissä (25 ml) lisättiin ja reaktioseos lämpeni $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen kahdessa tunnissa. Syntyneeseen seokseen kaadettiin 2 N HCl:ää (100 ml), kerrokset erottuivat, ja orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä NH_4Cl -liuoksella (3 x 50 ml), vedellä (2 x 50 ml), suolaliuoksella (1 x 50 ml) ja kuivattiin (Na_2SO_4). Poistamalla liuotin vakuuissa ja puhdistamalla Kugelrohr-tislauksella (haudelämpötila $100 - 115\text{ }^{\circ}\text{C}/0,6\text{ mm}$) saatiin 4,7 g (88 %) metyyli-2-(1,1-dimetyylietyyli)sykloheksan-6-onikarboksylaattia.

Sykloheksanoni (4,6 g, 0,022 mol) sekoitettiin bentsyylimerkaptaanin (2,95 g, 0,024 mol) ja happaman montmorillonitiittisaven KSF, (7,5 g) kanssa vedettömässä tolueenissa (7,5 ml). Seosta refluksoititiin typen alla at-seotrooppisella vedenpoistolla kuusi tuntia, se jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja sai seistä yön yli. Kiintoaine suodatettiin pois ja pestiin eetterillä. Yhdistetyt suodokset pestiin 10-%:isella Na_2CO_3 :lla, vedellä, suolaliuoksella ja kuivattiin. Poistamalla liuotin vakuuissa ja puhdistamalla jäännös flash-kromatografialla silikageelillä (10 % eetteriä heksaanissa) saatiin 4,4 g (66 %) seosta, jossa oli metyyli-2-bentsyyli-6-(1,1-dimetyylietyyli)sykloheks-2-eenikarboksylaattia ja 2-bentsyyli-6-(1,1-dimetyylietyylisykloheks-1-eenikarboksylaattia, jota sekoitettiin DDQ:n kanssa (17,5 g, 0,077 mol) tolueenissa (50 ml) 16 tuntia. Punainen reaktioseos suodatettiin 15 cm:n silikageelikerroksen läpi, eluoimalla 6:3:1 heksaani:MDC:eetteri-seoksella (1 000 ml). Eluaatit pestiin 10-%:isella NaOH-liuoksella, vedellä, suolaliuoksella ja kuivattiin. Poistamalla liuotin vakuuissa ja puhdistamalla kromatografoimalla silikageelillä (5 % eetteriä hek-

saanissa) saatiin 1,6 g (40 %) metyyli-2-bentsyyli-6-(1,1-dimetyyli)bentsoaattia.

Bentsyyli-2-bentsoaatti (1,3 g, 0,004 mol) liuotettiin MDC:hen (5 ml) laimennettiin etikkahapolla (25 ml) ja vedellä (2 ml), seos jäähdytettiin -10 °C:seen, ja kloorikaasua johdettiin seokseen kunnes eksoterminen reaktio oli loppunut. Seosta sekoitettiin sitten 10 minuuttia ja se haihdutettiin kuivaksi vakuuissa. Puhdistamalla jäännös flash-kromatografialla silikageelillä (1:1 hekseeni:MDC) saatiin 0,8 g (67 %) metyyli-2-kloorisulfonyyli-6-(1,1-dimetyyli)etyyli)bentsoaattia, joka liuotettiin tetrahydrofuraaniin (5 ml) ja lisättiin liuokseen, jossa oli väkevää ammoniumhydroksidia (25 ml), seoksen samalla jäähtyessä jää/asetoni-hauteessa. Kun seosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 16 tuntia, reaktioseos väkevöitiin vakuuissa ja tehtiin happamaksi pH-arvoon 1, 2 N HCl:llä. Erottunut kiintoaine otettiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin eetteristä, jolloin saatiin 0,64 g (95 %) 4-(1,1-dimetyyli)etyyli)sakkariinia, sp. 185 - 187 °C.

4-(1,1-dimetyyli)etyyli)sakkariini (0,025 g, 1,0 mmol) sekoitettiin kloorimetyyli-4-ylisulfonyyli-2-ylidini (0,25 g, 1,5 mmol) ja tetrabutyyliammoniumbromidin (0,2 g, 0,6 mmol) kanssa tolueenissa (25 ml) ja sitä refluksoitettiin typen alla 16 tuntia. Syntynyt seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, haihdutettiin kuivaksi ja puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä (80 %) MDC:ta hekseenissa, jolloin saatiin 0,35 g (98 %) 2-fenyyli-4-(1,1-dimetyyli)etyyli)sakkariinia, joka käsiteltiin sulfonyyli-kloridilla (0,25 g, 1,8 mmol) MDC:ssa, jolloin saatiin 0,21 g (75 %) 2-kloorimetyyli-4-(1,1-dimetyyli)etyyli)sakkariinia.

Valmistus 4

Seosta, jossa oli 3,22 g (0,012 mol) 4-bromisakkariinia [JP-patenttihakemus 58/79 034; C.A. 100, 7773w (1984)], 1,63 g (0,015 mol) kalium-tert-butoksidia, 0,39 g

(0,0012 mol) TBAB ja 3,0 ml (0,022 mol) kloorimetyyli-
 nyyilisulfidia tolueenissa (100 ml) lämmitettiin refluk-
 sointilämpötilassa typpi-atmosfäärissä kahdeksan tuntia ja
 sitten sekoitettiin huoneenlämpötilassa noin 16 tuntia.
 5 Reaktioseos laimennettiin sitten etyyliasetaatilla, ja
 orgaaninen kerros pestiin laimealla kaliumkarbo-
 naattiliuoksella, vedellä ja suolaliuoksella, kuivatettiin
 magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin kuivaksi vakuumis-
 sa. Jäljelle jäänyt kiintoaine kiteytettiin uudelleen to-
 lueeni:heksaani-seoksesta, jolloin saatiin 3,86 g (84 %)
 10 4-bromi-2-fenyyllitiometyylisakkariinia, sp. 174,5 -
 178 °C. Liuokseen, jossa oli tätä (3,27 g, 0,0085 mol)
 MDC:ssa (85 ml) lisättiin, tipoittain sekoittamalla,
 1,02 ml (0,0127 mol) sulfuryylikloridia. Seosta sekoitet-
 15 tiin huoneenlämpötilassa puolitoista tuntia, väkevöitiin
 vakuumissa ja jäännös trituroitiin heksaanilla ja suoda-
 tettiin, jolloin saatiin 2,61 g raakatuotetta, joka kitey-
 tettiin uudelleen tolueeni:heksaani-seoksesta, jolloin
 saatiin 2,24 g (85 %) 2-kloorimetyyli-4-bromisakkariinia,
 20 sp. 157 - 159 °C.

Valmistus 5

Liuokseen, jossa oli 8,0 ml (0,053 mol) tetrametyy-
 lietyleenidiamiinia (TMEDA) THF:ssa (350 ml) -70 °C:ssa
 lisättiin 42 ml (0,055 mol) 1,3 M sek-butyylilitiumliuos-
 25 ta sykloheksaanissa ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia.
 Liuokseen lisättiin tipoittain sekoittamalla liuos, jossa
 oli 10,36 g (0,050 mol) 2-metoksi-N,N-dietyyllibentsamidia
 THF:ssa (150 ml) lämpötilan ollessa -60 °C tai vähemmän.
 Kun sitä oli sekoitettu 20 minuuttia rikkidioksidia joh-
 30 dettiin reaktioseokseen, lämpötilan ollessa alle -50 °C,
 kunnes reaktioseos oli hapan mären lakmuspaperin suhteen.
 Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia, lai-
 mennettiin heksaanilla (450 ml), ja erottunut kiintoaine
 otettiin talteen, liuotettiin veteen (200 ml) ja seos kä-
 35 siteltiin natriumasetaatilla (65 g) ja hydroksyyliamii-

ni-O-sulfonihapolla 21,5 g (0,19 mol), annoksittain sekoittamalla. Valkoinen kiintoaine, joka erottui otettiin talteen ja kuivattiin, jolloin saatiin 7,04 g (49 %) 2-aminosulfonyyli-6-metoksi-N,N-dietyyllibentsamidia, sp. 190 - 194,5 °C.

Seosta, jossa oli tuotetta (4,3 g, 0,015 mol) dioksaanissa (75 ml) ja väkevässä kloorivetyhapossa (25 ml) lämmitettiin höyryhauteella 70 tuntia, sitten jäädytettiin, väkevöitiin vakuuissa, laimennettiin vedellä ja jäällä ja seos saatettiin voimakkaasti emäksiseksi väkevällä natriumhydroksidilla. Seos pestiin MDC:lla, ja vesikerros tehtiin happamaksi laimealla kloorivetyhapolla ja uutettiin MDC:lla. Uutteet kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin kuivaksi, jolloin saatiin 1,29 g (40 %) 4-metoksisakkariinia. Vaihtoehtoisella, ja edullisella menetelmällä 2-aminosulfonyyli-6-metoksi-N,N-dietyyllibentsamidi syklisoitiin 4-metoksisakkariiniksi 65 %:n saannolla refluksoivassa jääetikassa kuudessa ja puolessa tunnissa.

Käyttämällä menetelmää joka on samanlainen kuin valmistuksessa 4 yllä, 1,14 g (0,0053 mol) jälkimmäistä saatettiin reagoimaan kloorimetyyllifenyyylisulfidin 1,31 ml (0,0097 mol) kanssa tolueenissa kalium-tert-butoksidin, 0,72 g (0,0064 mol) ja tetrabuttyyliammoniumbromidin, 174 mg (0,00054 mol) läsnä ollessa, jolloin saatiin 1,23 g (69 %) 4-metoksi-2-fenyyliotiometyyylisakkariinia, sp. 152,5 - 154,5 °C (etyyliasetatti:heksaani), josta 1,02 g (0,003 mol) käsiteltiin sulfuryylikloridilla, 0,36 ml (0,0045 mol) MDC:ssa, jolloin saatiin 282 mg (36 %) 2-kloorimetyyli-4-metoksisakkariinia, sp. 169 - 174 °C.

Valmistus 6A

Liukseen, jossa oli 4,74 ml (0,031 mol) tetrametyylietyleenidiamiinia THF:ssa (300 ml) (joka oli valutettu alumiinioksidin läpi ennen käyttöä) lisättiin 5,8 g

(0,03 mol) 2-etyyli-N,N-dietyylibentsamidia. Liuos jäädytettiin -78 °C:seen ja käsiteltiin liuoksella, jossa oli 34,9 ml (0,031 mol) 0,9 M sek-butyylilitiumliuosta sykloheksaanissa. Kun lisäys oli valmis, seosta sekoitettiin 5 20 minuuttia ja sitten se käsiteltiin liuoksella, jossa oli 3,2 ml (0,04 mol) etyylijodidia lämpötilan ollessa -78 °C. Lämpötila sai sitten nousta huoneenlämpötilaan ja seosta sekoitettiin noin 16 tuntia ja sitten se kaadettiin veteen. Syntynyt öljy erotettiin ja kromatografoitiin si-
10 likageelillä, eluoimalla 10-%:isella etyyliasetaatti:hek-
saani-seoksella, jolloin saatiin 2,86 g (43 %) 2-sek-bu-
tyyli-N,N-dietyylibentsamidia keltaisena öljynä.

Käyttämällä menetelmää, joka on samanlainen kuin valmistuksessa 5 yllä, jälkimmäistä (10,45 g, 0,045 mol),
15 liuotettuna 70 ml:aan THF:a, lisättiin liuokseen, jossa oli 39,2 ml (0,047 mol) 1,2 M sek-butyylilitiumliuosta sykloheksaanissa ja 7,1 ml (0,047 mol) tetrametyylietylee-
nidiamiinia 250 ml:ssa THF:a lämpötilan ollessa -78 °C. Kun lisäys oli valmis seosta sekoitettiin vielä 30 minuut-
20 tia -78 °C:ssa ja sitten se käsiteltiin rikkidioksidilla -70 °C:ssa ja sitten seos sai lämmetä huoneenlämpötilaan. Seos haihdutettiin kuivaksi vakuumissa, ja jäännös liuo-
tettiin veteen ja lisättiin sekoittamalla kylmään liuok-
seen, jossa oli 15,2 g (0,134 mol) hydroksyyliamiini-O-
25 sulfonihappoa ja 15,4 ml (0,134 mol) 35-%:ista natriumhyd-
roksidiliuosta, jolloin saatiin 10,1 g (72 %) 2-aminosul-
fonyyli-6-sek-butyyli-N,N-dietyylibentsamidia.

Tämä (6,83 g, 0,22 mol) liuotettiin jäätikkaan (100 ml) ja liuosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa
30 13 tuntia ja sitten se haihdutettiin kuivaksi. Jäännös
trituroitiin dietyylieetterillä ja otettiin talteen suo-
dattamalla, jolloin saatiin 5,7 g (83 %) 4-sek-butyylisak-
kariinin dietyyliammoniumsuolaa.

Tämä, (3,0 g, 0,0096 mol) antoi reagoidessaan kloo-
35 rimetyylifenyyylisulfidin 1,13 ml (0,012 mol) kanssa to-

lukeenissa, 3,47 g (100 %) 2-fenyylitiometyyli-4-sek-butyylisakkariinia.

5 Saattamalla jälkimmäinen (3,2 g, 0,0097 mol) reagoimaan sulfuryylikloridin, 2,3 ml (0,029 mol) kanssa MDC:ssa (20 ml) saatiin 2,4 g (87 %) 2-kloorimetyyli-4-sek-butyylisakkariinia.

Valmistus 6B

Käyttämällä menetelmää, joka on samanlainen kuin valmistuksessa 6A, 9,2 g (32,9 mmol) 3,4-dimetoksi-2-propyyli-N,N-dietyylibentsamidia saatettiin reagoimaan rik-
10 kidioksidin ja hydroksyyliamiini-O-sulfonihapon, 5,6 g (49,4 mmol) kanssa, jolloin saatiin 7,4 g (63 %) 2-amino-sulfonyyli-4,5-dimetoksi-6-propyyli-N,N-dietyylibentsamidia, joka syklisoitiin kvantitatiivisella saannolla
15 etikkahapossa ja fenyyliitiometyloitiin kloorimetyylifenyyliisulfidilla, 1,42 ml (15 mmol), jolloin saatiin 4,07 g 5,6-dimetoksi-2-fenyylitio-4-propyylisakkariinia. Saattamalla 3,59 g (8,8 mmol) fenyyliitioetteriä reagoimaan sulfuryylikloridin 2,12 ml (26,4 mmol) kanssa saatiin 2,84 g
20 (97 %) 2-kloorimetyyli-5,6-dimetoksi-4-propyylisakkariinia.

3,4-dimetoksi-2-propyyli-N,N-dietyylibentsamidia saatiin seuraavalla menetelmällä:

25 Liuokseen, jossa oli 0,216 mol n-butyylilitiumia eetterissä (250 ml) huoneenlämpötilassa, lisättiin tipoit-
tain 138,2 g (0,216 mol) veratrolia eetterissä (100 ml) ja 32,6 ml (0,216 mol) TMEDA. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 14 tuntia ja 21,9 ml (0,225 mol) n-propyylijodidia lisättiin ja seosta sekoitettiin tunnin ajan
30 huoneenlämpötilassa ja se käsiteltiin 1 N HCl:llä, jolloin saatiin 14 g (36 %) 2,3-dimetoksibentseenipropaania, joka bromattiin N-bromisukkinimidilla 14,52 g (81,6 mmol) 36 g:ssa silikageeliä 400 ml:ssa CCl₄ kuten ovat kuvanneet Hisatoshi et al. [Bull. Chem. Soc. Jap., 591 - 593

(1989)], jolloin saatiin 19,6 g (98 %) 6-bromi-2,3-dimetoksisibentseenipropaania.

Bromibentseeni (14,2 g, 54,8 mmol) liuotettiin 200 ml:aan eetteriä, jäähdytettiin -78 °C:seen, ja 25,2 ml (63 mmol) 2,5 N n-butyylilitiumia heksaanissa lisättiin. Reaktio lämmitettiin 0 °C:seen, pidettiin siinä tunnin ajan, ja jäähdytettiin -70 °C:seen, ja 9 ml (71,2 mmol) dietyylikarbamyylikloridia lisättiin. Reaktioseos sai läm-
 10 metä huoneenlämpötilaan ja siihen kaadettiin kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Uttamisen ja kuivaamisen jälkeen tuote kiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 9,5 g (62 %) 3,4-dimetoksi-2-propyyli-N,N-dietyyllibentsamidia, sp. 65 - 67°C.

Valmistus 6C

Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin valmistuk-
 15 sessa 6B, 10,75 g (30 mmol) 2-aminosulfonyyli-4,5-dime-
 toksi-6-isopropyyli-N,N-dietyyllibentsamidia syklisoitiin,
 jolloin saatiin 6,43 g 5,6-dimetoksi-4-isopropyylisakka-
 riini (sp. 186 - 188 °C, eetteri:heksaani), josta 5 g
 20 (17,5 mmol) fenyyllitiometyloitiin fenyyllitiometyyliklori-
 dilla, 2,48 ml (26,3 mmol) valmistuksen 5 mukaisella me-
 netelmällä, ja kloorattiin kolmella ekvivalentilla sul-
 furyylikloridia, jolloin saatiin 2-kloorimetyyli-5,6-
 dimetoksi- 4-isopropyylisakkariinia 85 %:n saannolla,
 25 sp. 117 - 119 °C (etyyliasetatti:heksaani).

Haluttu bentsamidi saatiin 2,3-dimetoksi- α -metyyli-
 bentseenietaanista bromaamalla ja karbamyyloimalla kuten
 valmistuksessa 6B, jolloin saatiin välituote 3,4-dimetok-
 si-2-isopropyyli-N,N-dietyyllibentsamidi. Liuos, jossa oli
 30 66 ml 0,96 M sek-butyylilitiumia lisättiin bentsamidiin
 16,1 g (57,6 mmol) THF:ssä (400 ml) -78 °C:ssa typen alla.
 Kun seosta oli sekoitettu kaksi tuntia, oranssinvärinen
 anioni siirrettiin injektioruiskulla ylimäärään rikkidiok-
 sidia -60 °C:ssa. Reaktioseos sai lämmitä huoneenlämpöti-
 35 laan ja sitä sekoitettiin 18 tuntia SO₂:n poistamiseksi,

10 ml sulfuryylikloridia lisättiin 0 °C:ssa ja reaktioseos stripattiin. Sulfonyylikloridi uutettiin EtOAc:etteri-seokseen, pestiin vedellä, kuivattiin ja stripattiin. Jäännös liuotettiin 80 ml:aan THF:a ja 17 ml väkevää NH_4OH lisättiin 0 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin jonkin verran huoneenlämpötilassa, stripattiin, ja trituroitiin 2:1 etteri:heksaani-seoksella, jolloin saatiin 12,89 g (62 %) 2-aminosulfonyyli-4,5-dimetoksi-6-isopropyyli-N,N-dietyyllibentsamidia, sp. 138 - 140 °C.

10 Valmistus 7

Liukeseen, jossa oli 9,3 ml (0,058 mol) tetrametyylietyleenidiamiini 340 ml:ssa THF:a -78 °C:ssa lisättiin 52 ml (0,057 mol) 1,1 M sek-butyylilitiumliuosta sykloheksaanissa. Liuos käsiteltiin sitten liuoksella, jossa oli 11,37 g (0,052 mol) 2-propyyli-N,N-dietyyllibentsamidia 75 ml:ssa THF:a -78 °C:ssa ja liuosta sekoitettiin 15 minuuttia ja käsiteltiin sitten liuoksella, jossa oli 8,3 ml (0,104 mol) etyylijodidia THF:ssa. Liuosta sekoitettiin puolitoista tuntia -78 °C:ssa ja sitten siihen lisättiin 20 tipoittain kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta -78 °C:ssa. Seos sai sitten lämmetä huoneenlämpötilaan, se laimennettiin dietyylieetterillä, pestiin ensin laimealla kloorivetyhapolla, sitten vedellä, sitten kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, sitten suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuivaksi, jolloin saatiin 12,91 g raakatuotetta, joka kromatografoitiin silikageelillä, eluoimalla 10-%:isella etyyliasetaatti:heksaani-seoksella, jolloin saatiin 3,23 g (25 %) 2-(3-pentyyli)-N,N-dietyyllibentsamidia keltaisena öljynä.

30 Käyttämällä menetelmää joka on samanlainen kuin valmistuksessa 5 yllä, jälkimmäinen (3,05 g, 0,0115 mol) THF:ssa saatettiin reagoimaan sek-butyylilitiumin kanssa 10,5 ml (0,126 mol) 1,2 M sykloheksaaniliuosta tetrametyleenidiamiinin 2,1 ml (0,014 mol) läsnä ollessa. Syntynyt 35 litiumisuola saatettiin sitten reagoimaan ensin rikkidiok-

sidin ja sitten natriumhydroksyyliamiini-O-sulfonaatin kanssa, jolloin saatiin 1,97 g (52 %) 2-amino-sulfonyyli-6-(3-pentyyli)-N,N-dietyylibentsamidia vaalenkeltaisina kiteinä, sp. 118 - 120 °C (pehmenee 102 °C:ssa), josta
 5 1,84 g (0,0056 mol) syklisoitiin 22 ml:ssa refluksioivaa jääetikaa, jolloin saatiin 1,28 g (70 %) 4-(3-pentyyli)-sakkariinin dietyyliammoniumsuolaa, sp. 107,5 - 109,5 °C.

Tämä antoi (0,0037 mol), reagoidessaan kloorimetyylifenyyylisulfidin, 0,74 ml (0,0055 mol) kanssa TBAB:n 116
 10 mg (0,0004 mol) läsnä ollessa toluenissa (45 ml), 1,93 g 2-fenyyliitiometyyli-4-(3-pentyyli)sakkariinia vaaleankeltaisena öljynä, josta 1,93 g (0,0037 mol), reagoidessaan sulfuryylikloridin 0,59 ml (0,0073 mol) kanssa 37 ml:ssa MDC:a, antoi 1,2 g 2-kloorimetyyli-4-(3-pentyyli)sakkariinia
 15 nia vaaleankeltaisena öljynä.

Valmistus 8

Liuos, jossa oli 50,0 g (0,27 mol) 2,4-dimetoksibentsoehappoa tionyylikloridissa, 60 ml (98,0 g, 0,82 mol) lämmitettiin refluksointilämpötilassa kolme tuntia, sitten
 20 jäähdytettiin, ja ylimäärä tionyylikloridia tislattiin pois. Syntynyt 2,4-dimetoksibentsoyylikloridi liuotettiin 150 ml:aan MDC:a ja liuos käsiteltiin liuoksella, jossa oli 68 ml (48 g, 0,66 mol) dietyyliamiinia 500 ml:ssa MDC:a, se jäähdytettiin 0 °C:seen. Kun lisäys oli valmis
 25 seosta sekoitettiin 15 tuntia huoneenlämpötilassa, sitten se pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, vedellä ja suolaliuoksella ja haihdutettiin kuivaksi ja jäännös tislattiin vakuuissa, jolloin saatiin 44,78 g (69 %) 2,4-dimetoksi-N,N-dietyylibentsamidia, kp. 155 -
 30 163 °C/0,4 mm.

Käyttämällä menetelmää joka on samanlainen kuin valmistuksessa 5 yllä, 10,0 g (0,042 mol) tuotetta 250 ml:ssa THF:a saatettiin reagoimaan sek-butyylilitiumin 40,57 ml (0,044 mol) 1,1 M sykloheksaaniliuosta ja tetrametyylietyleenidiamiinin 6,35 ml (0,042 mol) kanssa
 35

THF:ssa. Syntynyt litiumsuola saatettiin sitten reagoimaan ensin rikkidioksidin (noin 40 ml) ja sitten natriumhydroksyyliamiini-O-sulfonaatin (0,13 mol) vesiliuoksen kanssa, jolloin saatiin 8,26 g 2-aminosulfonyyli-4,6-dimetoksi-N,N-dietyyli-bentsamidia, josta 7,0 g, (0,022 mol) sykli-soitiin refluksoivassa jääetikassa (80 ml), jolloin saatiin 6,6 g (94 %) 4,6-dimetoksisakkariinin dietyyliammoniumsuolaa, joka käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa ilman eri puhdistusta.

10 Tämä (6,0 g, 0,019 mol), reagoidessaan kloorime-tyyllifenyyylisulfidin 3,82 ml (0,028 mol) kanssa TBAB:n 0,611 g (0,0019 mol) läsnä ollessa, tolueenissa (200 ml), antoi 6,2 g (89 %) 2-fenyyllitiometyyli-4,6-dimetoksisakka-riinia, josta 5,82 g (0,016 mol), reagoidessaan sulfuryy-likloridin 3,23 g (0,0019 mol) kanssa 100 ml:ssa MDC:a, antoi 4,63 g (100 %) 2-kloorimetyyli-4,6-dimetoksisakka-riinia, sp. 185 - 187 °C.

Valmistus 9A - 9G

Käyttämällä menetelmää, joka oli samanlainen kuin valmistuksessa 5, ja käyttämällä siinä käytetyn 2-metoksi-N,N-dietyyllibentsamidin tilalla vastaava 2-R₁-R₂-R₃-substi-tuoitu-N,N-dietyyllibentsamidi, seuraavat 4-R₁-R₂-R₃-2-ha-logeenimetyyllisakkariinit, joissa, kussakin tapauksessa, R₃ on vety, valmistettiin vastaavien 2-fenyyllitiometyy-lisakkariinien kautta. Nämä yhdisteet on lueteltu taulu-kossa A, jossa, mikäli tiedossa sulamispiste (°C), uudel-leenkiteytymisliuotin ja saanto on ilmoitettu kunkin 2-substituoimattoman sakkariinin, 2-fenyyllitiometyyli-sakkariinin ja 2-kloorimetyyllisakkariinin kohdalla sarak-keissa sp./liuotin ja saanto. Kaikissa tapauksissa 2-fe-nyyllitiometyyllisakkariinivälituotteet käytettiin suoraan seuraavaassa vaiheessa ilman karakterisointia tai puhdis-tusta.

Taulukko A

Valmistus	R_1/R_2	Sakkariini		2-C ₆ H ₅ SCH ₂ -sakkariini		2-ClCH ₂ -sakkariini	
		sp./liuotin	Saanto	sp./liuotin	Saanto	sp./liuotin	Saanto
9A	H 7-Cl	260-262	93	..	100	158,0-160,0 i-PrOH	51
9B	CH(CH ₃) ₂ H	177,0-178,0 MeOH	88	..	100	93,0-96,0 i-PrOH-syklo- heksaani	100
9C	CH ₃ O 5-CH ₃ O	(a)	64	..	100	190,0-192,0	76
9D	COOCH ₃ H	(b) EtOAc-hek- saani	76	..	65	186,0-187,0	
9E	C ₂ H ₅ O H	(a)	96	..	95	139,0-140,0	97
9F	(CH ₃) ₂ CHO H		87	..	75	142,5-143,5	94
9G	C ₂ H ₅ 5,7-(CH ₃ O) ₂	i-PrOH	67	..	52	..	99

(a) Eristetty ja käytetty seuraavassa vaiheessa dietyyliammoniumsuolana.

(b) 2-substituoimattomat sakkariinit valmistettiin syklisoimalla dimetyyli-3-aminosulfonyyliftalaattia metanolissa ekvimolaarisen natriummetoksidimäärän läsnäollessa. Ftalaattiesteri valmistettiin diatsoloimalla dimetyyli-3-aminoftalaattia, hajottamalla diatsoniumsuola rikkidioksidilla kuparikloridin läsnäollessa ja saattamalla syntynyt dimetyyli-2-kloorisulfonyyliftalaatti reagoimaan ammoniakin kanssa (koko-naissaanto 84 %).

Valmistus 10

Käyttämällä menetelmää, joka on samanlainen kuin valmistuksessa 2, ja saattamalla 18,3 g (0,1 mol) sakka-
riinia reagoimaan formaliinin, 70 ml, 37-%:ista liuosta,
5 kanssa etanolissa saatiin 3,58 g (70 %) 2-hydroksimetyyli-
sakkariinia. Tämä (25 g, 0,117 mol) saatettiin reagoimaan
fosforitribromidin, 63,3 g (0,234 mol) kanssa dietyylieet-
terissä, jolloin saatiin 29,8 g (92 %) 2-bromimetyylisak-
kariinia, sp. 155 - 157 °C.

10 Valmistus 11

Liuokseen, jossa oli 4 g (0,0175 mol) 6-nitrosakka-
riinia etanolissa (240 ml) lisättiin 4,4 g (0,0175 mol)
talliumetoksidia, ja seos sai seistä huoneenlämpötilassa
tunnin ajan, sitä jäähdytettiin noin 16 tuntia ja saostu-
15 nut kiintoaine otettiin talteen ja kuivattiin, jolloin
saatiin 7,6 g (100 %) 6-nitrosakkariinin talliumsuolaa.
Tuote suspendoitiin 50 ml:aan DMF:a ja seos käsiteltiin
kloorimetyylifenyyllisulfidilla, 3,07 g (0,0194 mol), seos-
ta lämmitettiin noin 63 °C:ssa viiden tunnin ajan, se sai
20 seistä huoneenlämpötilassa noin 16 tuntia, ja kaadettiin
sitten jääveteen. Raakatuote, joka otettiin talteen suo-
dattamalla, sekoitettiin MDC:ssa ja suodatettiin tallium-
suolojen poistamiseksi. Suodoksesta poistettiin liuotin,
ja syntynyt vaalean keltainen kiintoaine käsiteltiin ult-
25 raäänellä lämpimässä etanolissa ja otettiin talteen vielä
kerran ja kuivattiin, jolloin saatiin 4,6 g (75 %) 6-nit-
ro-2-fenyyli-tiometyylisakkariinia, sp. 161 - 163 °C. Tä-
mä antoi reagoidessaan sulfuryylikloridin kanssa MDC:ssa
käyttämällä valmistuksessa 4 yllä kuvattua menetelmää,
30 3,7 g 2-kloorimetyyli-6-nitrosakkariinia.

Valmistus 12

Liuos, jossa oli 49,8 g (0,199 mol) 2-hydroksi-
5-(1,1,3,3-tetrametyylibutyyli)bentsoehappo 200 ml:ssa
metanolia lämmitettiin 50 °C:seen ja käsiteltiin sitten
35 tipoittain rikkihapolla (noin 80 g) sillä nopeudella, jot-

ta reaktioseos pysyi refluksointilämpötilassa. Reaktioseosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa vielä 11 tuntia, sitten jäähdytettiin ja jaettiin veden ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, sitten suolaliuoksella, 5 kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuivaksi jolloin saatiin 48,6 g (92 %) metyyli 2-hydroksi-5-(1,1,3,3-tetrametyyllibutyyli)bentsoaattia.

Tämä liuotettiin 250 ml:aan DMF:a ja käsiteltiin ensin 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaanilla, 40,4 g (0,36 mol) sekä 33,4 g (0,27 mol) N,N-dimetyyli-klooritiokarbamaatilla ja 100 ml:lla DMF:aa. Reaktioseos lämmitettiin 45 °C:ssa noin kahdeksan tuntia, jäähdytettiin, kaadettiin jää/vesi-seokseen ja väkevään kloorivetyhappoon ja sitten uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet 15 pestiin laimealla kloorivetyhapolla, sitten natriumbikarbonaattiliuoksella ja sitten suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuivaksi, jolloin saatiin 48,2 g (76 %) metyyli-2-(N,N-dimetyyli-tiokarbamyylioksi)-5-(1,1,3,3-tetrametyyllibutyyli)bentsoaattia, joka lämmitettiin 220 °C:ssa 20 15 tuntia, sitten jäähdytettiin, liuotettiin tolueeniin ja kromatografoitiin silikageelillä eluomalla 1:9 etyyliasetatti:tolueeni-seoksella, jolloin saatiin 3,6 g (14 %) metyyli-2-(N,N-dimetyyli-karbamyyli-tio)-5-(1,1,3,3-tetrametyyllibutyyli)bentsoaattia. 25

Liuos, jossa oli tätä, (0,025 mol) 40 ml:ssa MDC:a käsiteltiin sekoittamalla jääetikalla (80 ml), sekä vedellä (16 ml). Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:seen, ja klooria johdettiin reaktioseoksen läpi noin viiden minuutin ajan lämpötilan ollessa välillä 5 - 24 °C. Reaktioseosta 30 sekoitettiin vielä 30 minuuttia, väkevöitiin vakuuissa, ja jäljelle jäänyt liuos kaadettiin jääveteen. Uttamalla etyyliasetaatilla ja eristämällä tuote yhdistetyistä orgaanisista uutteista saatiin 6,8 g (78 %) metyyli-2-kloorisulfonyyli-5-(1,1,3,3-tetrametyyllibutyyli)bentsoaattia. 35

Tuote (9,0 g, 0,026 mol) liuotettiin tetrahydrofu-
raaniin ja lisättiin 100 ml:aan väkevää ammoniumhydroksi-
dia jäähdyttäen samalla jäähauteessa. Syntynyttä liuosta
sekoitettiin noin 16 tuntia, sitten väkevöitiin vakuuissa
5 ja väkevä liuos tehtiin happamaksi pH-arvoon 3 väkevällä
kloorivetyhapolla. Seosta sekoitettiin useita tunteja, ja
erottunut kiintoaine otettiin talteen, pestiin vedellä ja
kuivattiin, jolloin saatiin 9,0 g 5-(1,1,3,3-tetrametyyli-
butyyli)sakkariinia, sp. 213 - 215 °C.

10 Käyttämällä menetelmää, joka on samanlainen kuin
valmistuksessa 11, 9,0 g (0,30 mol) tuotteesta saatettiin
reagoimaan talliumetoksidin kanssa etanolissa ja syntynyt
talliumsuola saatettiin reagoimaan kloorimetyylifenyyli-
sulfidin, 3,33 g (0,021 mol) kanssa DMF:ssa, jolloin saa-
15 tiin 5,76 g (66 %) 2-fenyyliitiometyyli-5-(1,1,3,3-tetrame-
tyylibutyyli)sakkariinia, josta 3,3 g (0,007 mol) käsitel-
tiin sulfuryylikloridilla, (0,944 g), MDC:ssa jolloin saa-
tiin 1 g (41 %) 2-kloorimetyyli-5-(1,1,3,3-tetrametyyli)-
butyylisakkariinia.

20 Valmistus 13

Käyttämällä menetelmää joka on samanlainen kuin
valmistuksessa 12 yllä, 15,5 g (0,086 mol) etyyli-2-hyd-
roksi-6-metyylibentsoaattia saatettiin reagoimaan N,N-di-
metyyliklooritiokarbamaatin, 15,9 g (0,129 mol) kanssa
25 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaanin, 19,3 g (0,172 mol) läsnä
ollessa DMF:ssa, jolloin saatiin 22,1 g (96 %) etyyli-2-
(N,N-dimetyyliitiokarbamyylitoksi)-6-metyyli-bentsoaattia,
joka lämmitettiin 220 °C:ssa noin 10 tuntia. Tuote puhdis-
tettiin kromatografoimalla silikageelillä MDC:ssa, jolloin
saatiin etyyli-2-(N,N-dimetyylikarbamyylitio)-6-metyyli-
bentsoaattia punaisenruskeana öljynä.

30 Liuos, jossa oli tätä, (22,6 g, 0,0844 mol) 170
ml:ssa MDC:a käsiteltiin 340 ml:lla jääetikkaa ja 68
ml:lla vettä, jäähdyttämällä samalla jää/asetoni-hautees-
35 sa, ja klooria johdettiin reaktioseokseen 10 - 15 minuutin

aikana. Reaktioastiaan vedettiin vakuumi ylimääräkloorin ja MDC:n poistamiseksi ja seos kaadettiin veteen ja jaettiin MDC:n ja veden välillä. Orgaaninen kerros, antoi kuivaamalla ja haihduttamalla kuivaksi, 19 g etyyli-2-kloorisulfonyyli-6-metyyli-bentsoaattia, josta 5 g (0,019 mol) saatettiin reagoimaan väkevän ammoniumhydroksidin kanssa THF:ssä, jolloin saatiin 6,1 g (67 %) 4-metyylisakkariinia.

Käyttämällä menetelmää joka on samanlainen kuin valmistuksessa 11 yllä, tuote (10,1 g, 0,0512 mol) muutettiin talliumsuolaksi saattamalla se reagoimaan tallium-etoksidin, 12,8 g (0,0512 mol) kanssa etanolissa ja talliumsuola saatettiin reagoimaan kloorimetyylifenyyli-sulfidin, 6,7 g (0,0427 mol) kanssa DMF:ssä, jolloin saatiin 6,85 g (50 %) 2-fenyyli-tiometyyli-4-metyylisakkariinia.

Saattamalla tämä (6,7 g, 0,021 mol) reagoimaan sulfuryylikloridin kanssa MDC:ssä saatiin 4,9 g (95 %) 2-kloorimetyyli-4-metyylisakkariinia.

Valmistus 14A

Seosta, jossa oli 75 g (0,36 mol) 3,3-ditiobispropionihappoa, 102 ml tionyylikloridia ja katalyyttinen määrä pyridiiniä sekoitettiin noin 24 tuntia ja sitten haihdutettiin kuivaksi vakuuissa. Jäännös käsiteltiin MDC:llä ja haihdutettiin taas kuivaksi tionyylikloridin ja pyridiinin poistamiseksi, jolloin saatiin 87 g (98 %) vastavaa bishappokloridia, josta 44,8 g (0,18 mol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin ja lisättiin tipoitain liuokseen, jossa oli 77,16 g (0,72 mol) bentsyyliamiinia THF:ssä. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia 40 - 45 °C:ssä, jäähdytettiin ja saostunut kiintoaine otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivatettiin, jolloin saatiin 59 g (84 %) 3,3-ditiobispropionihappo-N,N'-dibentsyylikarboksamidia, sp. 162 - 165 °C.

Saattamalla 7,0 g (0,018 mol) tästä reagoimaan sulfuryylikloridin, 10,25 g (0,076 mol) kanssa MDC:ssä saa-

tiin seos, jossa oli 2-bentsyyli-2H-isotiatsol-3-onia ja 5-kloori-2-bentsyyli-2H-isotiatsol-3-onia, jotka suurimaksi osaksi erotettiin toisistaan ultraäänikäsittelyllä MDC:ssa (jolloin suurin osa edellisestä liukeni). Liukematonta materiaali otettiin talteen suodattamalla ja kromatografoitiin silikageelillä MDC:lla. Tällöin saatiin 5-kloori-2-bentsyyli-2H-isotiatsol-3-onia, sp. 58 - 68 °C.

10 Liuos, jossa oli 10 g (0,044 mol) jälkimmäistä MDC:ssa jäädytettiin 0 °C:seen ja liuos käsiteltiin 3-klooriperbentsoehapolla, 7,6 g (0,044 mol), seosta sekoitettiin 10 minuuttia ja käsiteltiin sitten toisella 7,6 g:n perbentsoehappoannoksella. Reaktioseos suodatettiin, suodatin pestiin MDC:lla ja suodos pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, sitten suolaliuoksella, 15 kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuivaksi ja jäännös kromatografoitiin MDC:ssa silikageelillä, jolloin tuote eluoitiin 50:50 heksaani:MDC-seoksella, jolloin saatiin 7,15 g (46 %) 5-kloori-2-bentsyyli-2H-isotiatsol-3-oni-1-oksidia.

20 Liuos, jossa oli 1,1 g (0,0045 mol) jälkimmäistä 8 ml:ssa bentseeniä, käsiteltiin 2-metoksifuraanilla, 0,55 g (0,0051 mol) ja liuosta lämmitettiin painepullossa 70 °C:ssa puolitoista tuntia ja sitten jäädytettiin ja kiintoaine otettiin talteen, pestiin bentseenillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 2-bentsyyli-7-hydroksi-4-metoksibentsoisotiatsol-3-oni-1-oksidia, sp. 235 - 237 °C.

25 Seosta, jossa oli tuotetta (1,85 g, 0,006 mol), kaliumkarbonaattia, 2,48 g (0,018 mol) ja metyylijodidia, 70 g (0,012 mol), asetonissa lämmitettiin refluksointilämpötilassa puolitoista tuntia ja sitten jäädytettiin ja kaadettiin veteen. Kiintoaine joka erottui otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,70 g (89 %) 2-bentsyyli-4,7-dimetoksibentsoisotiatsol-3-oni-1-oksidia, josta 1,13 g (0,0035 mol) haketettiin 3-klooriperbentsoehapolla, 1,20 g (0,007 mol), 30 35

MDC:ssa käyttämällä yllä kuvattua menetelmää, jolloin saatiin 1,03 g (88 %) 2-bentsyyli-4,7-dimetoksisakkariinia.

5 Seosta, jossa oli 2,07 g (0,0062 mol) tuotetta, 1,37 g (0,02 mol) ammoniumformiaattia ja 1,5 g 10-%:ista palladium/hiili-katalyyttiä metanolissa, 80 ml, lämmitettiin refluksointilämpötilassa tunnin ajan, sitten jäähdytettiin ja suodatettiin, ja suodos haihdutettiin kuivaksi, jolloin saatiin 0,92 g (57 %) 4,7-dimetoksisakkariinin ammoniumsuolaa.

10 Liuos, jossa oli 1,11 g (0,0042 mol) ammoniumsuolaa liuotettiin DMF:iin, 0,67 g (0,0042 mol) kloorimetyyli-nyylisulfidia lisättiin, ja liuosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa kahdeksan tuntia ja sitten jäähdytettiin ja kaadettiin jääveteen. Kiintoaine joka erottui
15 otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,50 g (33 %) 2-fenyylitiometyyli-4,7-dimetoksisakkariinia.

Saattamalla jälkimmäinen reagoimaan sulfuryylikloridin, (0,5 g, 0,0013 mol), kanssa MDC:ssa käyttämällä
20 yllä kuvattua menetelmää valmistuksessa 4, saatiin 0,22 g (58 %) 2-kloorimetyyli-4,7-dimetoksisakkariinia.

Valmistukset 14B ja 14C

Käyttämällä menetelmää, joka on samanlainen kuin valmistuksessa 14A, valmistettiin seuraavasti muita
25 2-kloorimetyylisakkariinijohdannaisia:

Valmistus 14B

Saattamalla 5,8 g (0,024 mol) 5-kloori-2-bentsyyli-2H-isotiatsol-3-oni-1-oksidia reagoimaan 2-etoksifuraanin, 3,76 g (0,0335 mol), kanssa saatiin 3,05 g (40 %) 2-bentsyyli-4-etoksi-7-hydroksibentsoisotiatsol-3-oni-1-oksidia,
30 josta 5,7 g saatettiin reagoimaan 2-(2-metoksietoksi)etylibromidin, 3,6 g (0,0197 mol) kanssa kaliumkarbonaatin, 4,95 g (0,0358 mol), kanssa 125 ml:ssa metyylietyylike-tonia ja 25 ml:ssa DMF:a, jolloin saatiin 7,0 g (93 %)
35 2-bentsyyli-4-etoksi-7-[2-(2-metoksietoksi)etoksi]bentso-

isotiatsol-3-oni-1-oksidia, joka hapetettiin kuten edellä
 3-klooriperbentsoehapolla MDC:ssa, jolloin saatiin 2-bent-
 syyli-4-etoksi-7-[2-(2-metoksietoksi)etoksi]sakkariinia.
 Debentsyloimalla 6,6 g (0,015 mol) jälkimmäistä ammonium-
 5 formiaatilla, 3,34 g (0,053 mol) 10-%:isen palladium/hiili-
 katalyytin, 6,4 g, läsnä ollessa, metanolissa saatiin
 4-etoksi-7-[2-(2-metoksietoksi)-etoksi]sakkariinin ammo-
 niumsuolaa, joka saatettiin reagoimaan kloorimetyylyfe-
 nyyli-sulfidin, 2,38 g (0,015 mol), kanssa 100 ml:ssa
 10 DMF:a, jolloin saatiin 1,46 g (21 %) 2-fenyyli-tiometyy-
 li-4-etoksi-7-[2-(2-metoksietoksi)-etoksi]sakkariinia,
 sp. 73 - 75 °C (isopropanolista). Käsittelemällä 1,4 g
 (0,0029 mol) tuotetta sulfuryylikloridilla, 0,4 g (0,0029
 mol), MDC:ssa saatiin 1,16 g (100 %) 2-kloori- metyyli-
 15 4-etoksi-7-[2-(2-metoksietoksi)etoksi]sakkariinia.

Valmistus 14C

Saattamalla 3,03 g (0,01 mol) 2-bentsyyli-7-hydrok-
 si-4-metoksibentsoisotiatsol-3-oni-1-oksidia (valmistus
 14A) reagoimaan 2-(2-metoksietoksi)etyyli-bromidin, 2,01 g
 20 (0,011 mol), kanssa metyyli-etyyli-etonissa kaliumkarbonaa-
 tin, 2 g (0,015 mol), läsnä ollessa, saatiin 2,58 g (64 %) 2-
 bentsyyli-4-metoksi-7-[2-(2-metoksietoksi)etoksi]bent-
 soisotiatsol-3-oni-1-oksidia, joka, hapetettaessa 3-kloo-
 riperbentsoehapolla, 1,1 g (0,0063 mol), MDC:ssa, antoi
 25 2-bentsyyli-4-metoksi-7-[2-(2-metoksietoksi)etoksi]sak-
 kariinia. Debentsyloimalla 0,25 g (0,0006 mol) tuotetta
 ammoniumformaatilla, 0,13 g (0,0021 mol), metanolissa
 10-%:isen palladium/hiili-katalyytin, 0,25 g, läsnä olles-
 sa saatiin 0,21 g (100 %) 4-metoksi-7-[2-(2-metoksietok-
 si)etoksi]sakkariinin ammoniumsuolaa. Saattamalla 1,4 g
 (0,004 mol) ammoniumsuolaa reagoimaan kloorimetyylyfe-
 nyyli-sulfidin, 0,63 g (0,004 mol), kanssa DMF:ssa saatiin
 2-fenyyli-tiometyyli-4-metoksi-7-[2-(2-metoksietoksi)etok-
 si]sakkariinia, joka reagoidessaan sulfuryylikloridin

kanssa MDC:ssa, antoi 0,53 g (35 %) 2-kloorimetyyli-4-metoksi-7-[2-(2-metoksietoksi)etoksi]sakkariinia.

Valmistus 15

5 Liuos, jossa oli 1,89 g (0,011 mol) dietyyliamino-
rikkitrifluoridia (DAST) 20 ml:ssa MDC:a lisättiin sus-
pensioon, jossa oli 2,13 g (0,01 mol) 2-hydroksimetyyli-
sakkariinia 25 ml:ssa MDC:a lämpötilan ollessa -78 °C.
Reaktioseosta sekoitettiin -78 °C:ssa tunnin ajan, lämpö-
10 tila sai hitaasti nousta huoneenlämpötilaan, seosta seko-
tettiin 16 tuntia ja se kaadettiin sitten jääveteen. Or-
gaaninen kerros erotettiin ja pestiin vedellä, kuivattiin
magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuivaksi, jolloin
saatiin 2,2 g tuotetta, joka kiteytettiin uudelleen etyy-
liasetaatista, jolloin saatiin 1,6 g (74 %) 2-fluorime-
15 tyylisakkariinia, sp. 96 - 98 °C.

Valmistus 16A

20 Liuokseen, jossa oli 0,5 g (0,0025 mol) 4-metyyli-
sakkariinia THF:ssa, ja joka oli jäähdytetty lämpötilaan
-78 °C kuivajää/asetoni-hauteella, lisättiin, tipoittain
sekoittamalla, liuos, jossa oli 5,2 ml 1,3 M sek-butyylili-
tiumia sykloheksaanissa. Seosta sekoitettiin vielä tun-
nin ajan -78 °C:ssa ja se käsiteltiin sitten metyylijodi-
dilla, 0,16 ml (0,025 mol), puolentoista tunnin aikana.
Seosta sekoitettiin tunti ja 45 minuuttia, se kaadettiin
25 25 ml:aan 1 N kloorivetyhappoa, reaktioseos tehtiin emäk-
siseksi, vesikerros uutettiin klooriformilla ja tehtiin
sitten happamaksi ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdiste-
tyt orgaaniset uutteen pestiin 10-%:isella natriumtiosul-
faatilla, sitten suolaliuoksella, kuivattiin natriumsul-
faatilla ja haihdutettiin kuivaksi, jolloin saatiin tuote,
30 joka PMR-spektrin perusteella sisälsi 74 % 4-etyylisakka-
riinia ja 21 % 4,7-dimetyylisakkariinia.

35 Käyttämällä menetelmää joka on samanlainen
kuin valmistuksessa 4 yllä, raakatuote (0,47 g, 0,0022
mol) saatettiin reagoimaan kloorimetyylifenyyylisulfidin,

0,24 ml (0,0028 mol), kanssa tolueenissa tetrabutyyliammoniumbromidin läsnä ollessa, ja tuote kromatografoitiin silikageelillä, eluoimalla MDC:lla, jolloin 5 ml:n fraktiota otettiin talteen. Ensimmäiset 420 ml eluaattia heitettiin pois. Seuraavat 20 fraktiota antoivat haihduttaessa 0,07 g ainetta, pääasiallisesti 2-fenyyliitiometyyli-4,7-dimetyylisakkariinia, joka otettiin talteen. Seuraavat 25 fraktiota antoivat 0,37 g 2-fenyyliitiometyyli-4-etyylisakkariinia, joka saatettiin reagoimaan sulfuryylikloridin kanssa MDC:ssa, jolloin saatiin 0,19 g (66 %) 2-kloorimetyyli-4-etyylisakkariinia.

Valmistus 16B

Käyttämällä menetelmää, joka on samanlainen kuin valmistuksessa 16A, 10 g (0,051 mol) 4-metyylisakkariinia THF:ssa saatettiin reagoimaan sek-butyylilitiumin sykloheksaaniliouksen, 86 ml (0,10 mol) 1,18 M, kanssa ja syntynyt liuos käsiteltiin etyylijodidilla, 4,5 ml (0,050 mol), jolloin saatiin 10,15 g (89 %) 4-propyylisakkariinia, joka reagoidessaan kloorimetyylifenyyylisulfidin, 5,32 ml (0,056 mol), kanssa tolueenissa tetrabutyyliammoniumbromidin läsnä ollessa, antoi raakaseoksen, josta flash-kromatografiolla silikageelillä erotettiin 2-fenyyliitiometyyli-4-propyylisakkariinia öljynä, josta 1,8 g (0,0052 mol), reagoidessaan sulfuryylikloridin, 1,25 ml (0,016 mol) kanssa MDC:ssa, antoi 0,94 g (66 %) 2-kloorimetyyli-4-propyylisakkariinia.

Valmistus 16C

Edullinen vaihtoehto valmistukseen 16A on seuraava:

Liukseen, jossa oli 5,13 g (25 mmol) N,N,2-trietyylibentsamidia THF:ssa (50 ml) -78 °C:ssa lisättiin liuos, jossa oli LDA:ta (Aldrich 2,0 M, 15,63 ml, 31,25 mmol). Liuos lämmitettiin tunnissa -10 °C:seen jäävedellä, sitten jäähdytettiin -78 °C:seen kuivajää/asetoniseoksella. TMSCl (6,34 ml, 50 mmol) lisättiin sellaisenaan -78 °C:ssa ja tunnin kuluttua reaktioseos sai lämmitä hu-

neenlämpötilaan. Reaktioseokseen kaadettiin kyllästettyä NH_4Cl -liuosta ja se uutettiin eetterillä ($2 \times 100 \text{ ml}$), kuivattiin MgSO_4 :lla, stripattiin jäännös tislattiin Kugelrohrilla ($130 - 140^\circ\text{C}/0,65 \text{ mm}$), jolloin saatiin $6,51 \text{ g}$ (94 %) N,N-dietyyli-2-[1-(trimetyylisilyyli)etyyli]bentsamidia.

Liuokseen, jossa oli sek-BuLi ($0,97 \text{ M}$, $5,10 \text{ ml}$, $4,96 \text{ mmol}$), TMEDA ($0,75 \text{ ml}$, $4,96 \text{ mmol}$) THF:ssa -78°C :ssa lisättiin amidia ($1,25 \text{ g}$, $4,50 \text{ mmol}$) THF:ssa. Ylimäärä SO_2 THF:ssa lisättiin nopeasti -78°C :ssa ja sitten lämmitettiin huoneenlämpötilaan. THF poistettiin vakuumissa, minkä jälkeen seos saatettiin 0°C :ssa reagoimaan kahden ekvivalentin kanssa 1:1-liuosta, jossa oli natriumhydroksidia ($0,36 \text{ g}$, $9,0 \text{ mmol}$) ja hydroksyyliamiini-O-sulfonihappoa ($1,0 \text{ g}$, $9,0 \text{ mmol}$) vedessä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa neljä tuntia, uutettiin EtOAc:lla ja flash-kromatografoitiin silikageelillä 20-%:isella etyyliasetaatit:heksaani-seoksella, jolloin saatiin $0,62 \text{ g}$ (47 %) 2-aminosulfonyyli-N,N-dietyyli-6-[1-(trimetyylisilyyli)etyyli]bentsamidia. Bentsamidia ($0,95 \text{ g}$, $2,66 \text{ mmol}$) refluksoitiin jääetikassa (20 ml) 18 tuntia, stripattiin kuivaksi, trituroitiin lämpimällä sykloheksaanilla (30 ml) ja pienellä määrällä EtOAc (3 ml), jäähdytettiin samalla raaputtamalla ja suodatettiin. Tällöin saatiin $0,81 \text{ g}$ (85 %) 4-[1-(trimetyylisilyyli)etyyli]sakkariinia, sp. $123 - 125^\circ\text{C}$.

Trimetyylisilyylietyylisakkariiniin ($0,25 \text{ g}$, $0,70 \text{ mmol}$) DMF:ssa (9 ml) lisättiin huoneenlämpötilassa vettä (1 ml) ja cesiumfluoridia ($0,75 \text{ g}$, $4,94 \text{ mmol}$, 7 ekvivalenttia). Seitsemän tunnin jälkeen reaktioseos kaadettiin 5-%:iseen NaOH-liuokseen ja uutettiin EtOAc:lla. Vesikerros tehtiin happamaksi 12 N HCl :llä ja uutettiin (1:1) Et_2O :EtOAc-seoksella, kuivattiin Na_2SO_4 :lla, suodatettiin ja stripattiin, jolloin saatiin väritön kiintoaine kvantitatiivisella saannolla. Se kiteytettiin

uudelleen 5-%:isesta Et₂O:heksaani-seoksesta, jolloin saatiin 0,091 g (64 %) 4-etyylisakkariinia, sp. 183 - 185 °C.

Valmistus 17

0,07 g:n näyte, joka saatiin valmistuksen 16A ensimmäisissä fraktioissa kromatografisessa erotuksessa ja joka koostui pääasiallisesti 2-fenyylitiometyyli-4,7-dimetyylisakkariinista, saatettiin reagoimaan sulfuryylikloridin, 0,05 ml, kanssa MDC:ssa ja tuote kiteytettiin uudelleen sykloheksaani:etyyliasetatti-seoksesta, jolloin saatiin 20 mg (51 %) 2-kloorimetyyli-4,7-dimetyylisakkariinia, sp. 107 - 108 °C.

Valmistus 18A

Liuokseen, jossa oli 40,0 g (0,174 mol) 2-isopropyli-4-metoksibromibentseeniä 600 ml:ssa dietyylieetteriä 0 °C:ssa lisättiin 103,68 ml (0,175 mol) 1,69 M butyyliitiumin dietyylieetteriliuosta. Kun lisäys oli valmis liuos jäähdytettiin 0 °C:seen tunnin ajan ja sitä sekoitettiin vielä viisi tuntia huoneenlämpötilassa, sitten jäähdytettiin uudelleen -78 °C:seen ja käsiteltiin liuoksella, jossa oli 23,68 g (0,175 mol) N,N-dietyylikarbamyylikloridia 80 ml:ssa dietyylieetteriä. Syntynyttä liuosta sekoitettiin noin 12 tuntia, jolloin reaktioseoksen lämpötila sai nousta ja sitten siihen kaadettiin kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Vesi- ja orgaaninen kerros erotettiin, vesikerros uutettiin takaisin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kerran suolaliuoksella, sitten kuivattiin ja liuos haihdutettiin kuivaksi, jolloin saatiin raakatuote, joka flash-kromatografoitiin silikaagelillä, eluoimalla 30-%:isellä etyyliasetaatia:heksaani-seoksella, jolloin saatiin 34,4 g (79 %) 2-isopropyli-4-metoksi-N,N-dietyylibentsamidia öljynä, joka käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa ilman eri puhdistusta. Öljy voidaan haluttaessa tislata, ja sen kiehumispiste on 123 - 129 °C/0,2 - 0,3 mm.

Käyttämällä menetelmää, joka on samanlainen kuin valmistuksessa 5 yllä, tämä (15,0 g, 0,060 mol) 100 ml:ssa dietyylietteriä saatettiin reagoimaan sek-butyylilitiumin 77,8 ml (0,784 mol) 1,2 M sykloheksaaniliuoksen kanssa, 5 tetrametyylietyleenidiamiinin, 6,98 g (0,06 mol), läsnä ollessa. Syntynyt litiumsuola saatettiin sitten reagoimaan ensin rikkidioksidin, 50 ml, ja sitten natriumhydroksyyliamiini-O-sulfonaatin, 0,181 mol, kanssa, jolloin saatiin 11,6 g (59 %) 2-aminosulfonyyli-6-isopropyyli-4-metoksi-10 N,N-dietyyllibentsamidia, sp. 103 - 105 °C (etyyliasetatti:heksaani-seoksesta), josta 11,0 g (0,034 mol) syklistiitiin 200 ml:ssa refluksoivaa jäätikkoa, jolloin saatiin 10,3 g 4-isopropyyli-6-metoksisakkariinin dietyyliammoniumsuolaa, sp. 132 - 135 °C.

15 Tämä, (0,030 mol), antoi reagoidessaan kloorimetyylifenyyli-sulfidin, 6,14 ml (7,25 g, 0,046 mol), kanssa TBAB:n, 0,98 g (0,003 mol) läsnä ollessa toluenissa, (250 ml), 10,1 g (88 %) 2-fenyyli-tiometyyli-4-isopropyyli-6-metoksisakkariinia öljynä, josta 9,7 g (0,026 mol), reagoi-20 dessaan sulfuryylikloridin, 3,1 ml (5,21 g, 0,039 mol), kanssa MDC:ssa, antoi 6,9 g (88 %) 2-kloorimetyyli-4-isopropyyli-6-metoksisakkariinia, sp. 151 - 152 °C.

Valmistus 18B

Käytettiin myös vaihtoehtoista menetelmää:

25 Liuokseen, jossa oli 300 ml N,N,N',N'-tetrametyylietyleenidiamiinia (TMEDA) (1,99 mol) 4 l:ssa vedetöntä eetteriä lisättiin 1550 ml sek-BuLi (1,3 M) ja reaktioseos jäähdytettiin -70 °C:ssa typpi-atmosfäärissä. Liuos, jossa oli 454,2 g 2-isopropyyli-4-metoksi-N,N-dietyyllibents-30 amidia (1,82 mol) 300 ml:ssa vedetöntä eetteriä lisättiin tipoitain 30 minuutin aikana (lämpötila pidettiin -60 °C:ssa tai alemmassa lisäyksen aikana). Kun lisäys oli valmis, reaktioseosta sekoitettiin -70 °C:ssa tunnin ajan ja se sai lämmitä -50 °C:seen. Kun se oli ollut -50 °C:ssa 35 30 minuuttia, seos jäähdytettiin takaisin -70 °C:seen.

Tähän sekoitettuun liuokseen lisättiin 20 minuutin aikana injektioneulalla liuos, jossa oli 200 g SO₂ 200 ml:ssa kuivaa -40 °C:seen esijäähdytettyä eetteriä typpiylipaineessa. Reaktioseoksen lämpötila pidettiin lisäyksen aikana

5 alle -40 °C. (Valkoinen jauhemainen aryyllitiumisulfinaattisaostuma muodostui melkein heti). Lisäyksen jälkeen jäähaude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia. Se jäähdytettiin -5 °C:seen ja tähän sekoitettuun liuokseen lisättiin 190 ml sulfuryylikloridia (2,36 mol) tipoittain 15 minuutissa, jolloin

10 lämpötila pidettiin alle 10 °C. Kun vielä oli sekoitettu 30 minuuttia 0 - 5 °C:ssa, valkoinen liukenematon saostuma suodatettiin pois ja pestiin 2 l:lla vedetöntä eetteriä. Poistamalla liuotin normaalipaineessa saatiin sulfonyylikloridi raakana tummana öljynä. Tämä raaka sulfonyylikloridi liuotettiin 1,4 l:aan THF:a, jäähdytettiin

15 -10 °C:seen, ja 540 ml väkevää NH₄OH (28 %) lisättiin annoksittain 15 minuutissa (lämpötila pidettiin 15 °C:ssa tai alempana lisäyksen aikana). Kun seosta oli sekoitettu 15 minuuttia huoneenlämpötilassa, THF ja ammoniakkiylimäärä poistettiin vakuuissa, jolloin saatiin tumma öljy, joka laimennettiin 6,0 l:lla vettä ja tehtiin happamaksi

20 3 N HCl:llä pH-arvoon 1, Vaaleankeltainen kiintoaine otettiin talteen suodattamalla ja pestiin 800 ml:lla vettä. Kiintoaine kuivattiin 60 °C:ssa vakuuissa 18 tuntia ja kiteytettiin uudelleen seoksesta, jossa oli 800 ml etyyliasetaattia ja 3 l heksaania, jolloin saatiin 429 g

25 (72 %) 2-aminosulfonyyli-6-isopropyyli-4-metoksi-N,N-dietyylibentsamidia, sp. 122 - 125 °C.

30 Liuosta, jossa oli 429,6 g dietyylibentsamidia (1,31 mol) 1,5 l:ssa etikkahappoa refluksoitiin 20 tuntia. Se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja liuotin poistettiin vakuuissa. Öljymäinen jäännös liuotettiin 6 l:aan vettä ja pH säädettiin arvoon 1, 6 N HCl:llä. Raakatuote otettiin talteen suodattamalla ja pestiin 2 l:lla vettä. Kiin-

35

toaine kuivattiin 60 °C:ssa vakuuissa 18 tuntia ja kiteytettiin etyyliasetaatti:heksaani-seoksesta, jolloin saatiin 303 g (91 %) 4-isopropyyli-6-metoksisakkariinia, sp. 188 °C.

- 5 Suspensioon, jossa oli 24 g paraformaldehydiä (0,8 mol) ja 86,4 g klooritrimetyylisilaa (1,6 mol) 200 ml:ssa 1,2-dikloorietaania lisättiin 0,8 ml vedetöntä tina(IV)kloridia ja syntynyttä liuosta sekoitettiin höyryhauteella tunnin ajan. Tämän jälkeen lisättiin 51 g 4-isopropyyli-6-metoksisakkariinia (0,2 mol) kirkkaaseen liuokseen ja reaktioseosta refluksoitiin edelleen 18 tuntia. Se
- 10 jähdytettiin huoneenlämpötilaan, kaadettiin veteen, orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin 50 ml:lla 2 N natriumhydroksidiliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin vakuuissa, jolloin saatiin raakaa tuote. Se puhdistettiin kiteyttämällä etyyliasetaatti:heksaani-seoksesta, jolloin saatiin 57 g (87 %) 2-kloorimetyyli-4-isopropyyli-6-metoksisakkariinia, sp. 151 °C.

20 Valmistus 19

- Liuokseen, jossa oli 1,0 g (0,0039 mol) 4-isopropyyli-6-metoksisakkariinia 15 ml:ssa MDC:a lisättiin huoneenlämpötilassa 1,28 g (5,12 ml) 1 M booritribromidiliuosta MDC:ssa. Kun lisäys oli valmis reaktioseosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa noin viisi tuntia, jähdytettiin, haihdutettiin kuivaksi vakuuissa ja jäänös käsiteltiin jäällä ja kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Vesiliuos uutettiin kerran etyyliasetaatilla ja tehtiin sitten happamaksi pH-arvoon 1 väkevällä kloorivetyhapolla. Uttamalla seosta etyyliasetaatti:dietyylieetteri-seoksella (8:2), kuivaamalla orgaaniset
- 25 uutteet ja poistamalla liuotin vakuuissa saatiin 0,9 g (96 %) 6-hydroksi-4-isopropyylisakkariinia valkoisena kiteisenä kiintoaineena, joka käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.
- 30
- 35

Käytettiin myös vaihtoehtoista menetelmää. Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 62,74 g (0,47 mol) AlCl_3 , 500 ml:ssa klooriformia 0 °C:ssa lisättiin 43,9 g (0,7 mol) etaanitiolia. Minuutissa muodostui kirkas liuos. Tähän lisättiin 30 minuutin aikana liuos, jossa oli 20,0 g (0,078 mol) 4-isopropyyli-6-metoksisakkariinia 550 ml:ssa klooriformia. Liuos sai lämmetä huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin 3 - 4 tuntia 60 °C:ssa. Jäähdytyksen jälkeen seos kaadettiin jääveteen ja se tehtiin happamaksi laimealla HCl :llä. Kiintoaine, joka erottui otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin jolloin, saatiin 18,4 g (97 %) 6-hydroksi-4-isopropyyilisakkariinia.

Käyttämällä menetelmää joka on samanlainen kuin valmistuksessa 4 yllä, tämä (0,004 mol) saatettiin reagoimaan kloorimetyylifenyyylisulfidin, 0,61 ml (0,0046 mol), kanssa tolueenissa TBAB:n, 0,133 g (0,004 mol), läsnä ollessa, jolloin saatiin 0,32 g (21 %) 6-hydroksi-4-isopropyyli-2-fenyyli-tiometyylisakkariinia, sp. 127 - 129,5 °C, josta 1,78 g käsiteltiin sulfuryylikloridilla, 0,43 ml (0,73 g), MDC:ssa, jolloin saatiin 1,2 g (84 %) 2-kloorimetyyli-6-hydroksi-4-isopropyyilisakkariinia, sp. 149 - 150 °C.

Valmistus 19A

Käyttämällä menetelmiä, jotka ovat samanlaisia kuin valmistuksessa 19, 4-metoksisakkariini voidaan muuttaa peräkkäin 4-hydroksisakkariiniksi, 4-hydroksi-2-fenyyli-tiometyylisakkariiniksi ja 2-kloorimetyyli-4-hydroksisakkariiniksi.

Valmistus 20

5 g (0,0207 mol) 6-hydroksi-4-isopropyyilisakkariinia liuotettiin 150 ml:aan metanolia ja 3,4 g (0,0104 mol) Cs_2CO_3 lisättiin. Seosta sekoitettiin 3 - 4 tuntia huoneenlämpötilassa. Metanoliylimäärä poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös kuivattiin kaksi tuntia suurvakuumissa. Jäännös liuotettiin sitten 110 ml:aan DMF:a ja 0,32 g

(0,0209 mol) kloorimetyylifenyyli-sulfidia lisättiin. Sekoitettua seosta lämmitettiin 12 tuntia 70 - 75 °C:ssa, jäähdytettiin, käsiteltiin jäävedellä ja uutettiin 600 ml:lla 4:1 etyyliasetaatti:etteri-seosta. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivattiin. Liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin flash-kromatografialla 20-%:isella etyyliasetaatilla MDC:ssa. Tällöin saatiin 4,5 g (60 %) tiometyylisakkariinia, sp. 150 - 151,5 °C, joka reagoidessaan sulfuryylikloridin kanssa kuten on kuvattu valmistuksessa 19, tuotti 2-kloorimetyyli-6-hydroksi-4-isopropyyli-sakkariinia kuten edellä.

Valmistus 21

Liuokseen, jossa oli 5-kloori-2-bentsyyli-4-isotiatsolin-3-onia (J. Het. Chem. 8, 571, 1971) (9,4 g, 0,04 mol) MDC:ssa (100 ml) lisättiin yhtenä annoksena 80 - 85-%:ista 3-klooriperoksisibentsoehappo (10,8 g, 0,06 mol) ja syntynyttä seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli typen alla. Saostunut kiintoaine suodatettiin pois ja pestiin MDC:lla (50 ml). Yhdistetyt suodokset haihdutettiin melkein kuivaksi ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin (300 ml) ja kyllästetyn NaHCO₃-liuoksen (100 ml) välillä. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin kylästetyllä NaHCO₃-liuoksella (2 x 100 ml), suolaliuoksella (1 x 100 ml) ja kuivattiin. Poistamalla liuotin vakuumis-
sa saatiin 10,0 g (99 %) 5-kloori-2-bentsyyli-4-isotiatsolin-3(2H)-oni-1-oksidia vaaleankeltaisena öljynä.

1-oksidi (10,0 g, 0,04 mol) käsiteltiin jääetikassa (200 ml) 30-%:isella H₂O₂:lla (100 ml, 0,88 mol) ja lämmitettiin höyryhauteella kaksi tuntia, minkä jälkeen vielä 30 ml (0,26 mol) 30-%:ista H₂O₂ lisättiin. Kun reaktioseosta oli lämmitetty höyryhauteella vielä tunnin ajan, se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja kaadettiin jääkylmään veteen (1 l) ja sekoitettiin. Saostunut kiintoaine otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä (2 x 100 ml),

heksaanilla ja ilmakeivattiin, jolloin saatiin 4,8 g (45 %) 5-kloori-2-bentsyyli-4-isotiatsolin-3(2H)-oni-1,1-dioksidia värittömänä kiintoaineena.

Dioksidi (1,2 g, 4,7 mmol) sekoitettiin 2-trimetyylisiloksi-5-metyyliheksa-1,3-dieenin, 2,02 g (11 mmol) (valmistettu 5-metyyliheks-3-eenistä menetelmällä, jonka ovat kuvanneet E.J. Corey et al., Tet. Lett. 495, 1984) kanssa tolueenissa (50 ml) ja refluksotiin 20 tuntia tyypen alla. Syntynyt seos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja väkevöitiin vakuuissa. Jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin (25 ml) ja käsiteltiin 2 N HCl:llä (10 ml). Kun seosta oli sekoitettu tyypen alla huoneenlämpötilassa 10 minuuttia, eetteriä (100 ml) lisättiin ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuivaksi, jolloin saatiin vaalean keltainen vaahto. Vaahto liuotettiin tolueeniin (30 ml), DBN (1,5 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia. MDC:ta (100 ml) ja 2 N HCl (50 ml) lisättiin ja sekoitusta jatkettiin viiden minuutin ajan. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin vedellä, suolaliuoksella ja kuivattiin. Poistamalla liuotin vakuuissa ja puhdistamalla jäännös flash-kromatografiolla silikageelillä (5:4:1, heksaania:MDC:eetteri) saatiin 0,6 g (39 %) 2-bentsyyli-4-isopropyli-6-okso-tetrahydrosakkariinia vaaleankeltaisena vaahtona.

Tetrahydrosakkariini (0,59 g, 1,7 mmol) liuotettiin tolueeniin (50 ml), dimetyyliamiinihydrokloridia (1,5 g, 18,0 mmol) ja 4 Å:n molekyyli-seuloja (2,0 g) lisättiin. Syntynyt seos refluksotiin atseotrooppisella vedenpoistolla 96 tuntia. Oli välttämätöntä lisätä lisää dimetyyliamiinihydrokloridia (0,8 g, 10,0 mmol) ja 4 Å:n molekyyli-seuloja aina 12 tunnin kuluttua näiden 96 tunnin aikana, minkä jälkeen reaktioseos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja suodatettiin. Suodatinkakku pestiin dietyylieetterillä (100 ml) ja yhdistetyt suodokset väkevöitiin vakuuissa,

jolloin saatiin 0,63 g (99 %) 2-bentsyyli-4-isopropyyli-6-dimetyyliamino-(4,5)-dihydrosakkariinia vaaleankeltaisena kiintoaineena.

5 Liuokseen, jossa oli dihydrosakkariinia (0,63 g, 1,7 mmol) refluksoivassa kloroformissa (50 ml) lisättiin aktivoitua mangaanidioksidia (4,3 g, 49,5 mmol) annoksittain neljän tunnin aikana. Viimeisen mangaanidioksidili-
 10 säyksen jälkeen reaktioseosta refluksoitiin vielä tunnin ajan, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja suodatettiin Super-Cel-kerroksen läpi, eluoimalla etyyliasetaatilla. Yhdistetyt eluaatit väkevöitiin vakuuissa ja jäännös puhdistettiin flash-kromatografialla silikageelillä (5:4:1, hekseeni:MDC:etteri), jolloin saatiin 100,32 g (50 %) 2-bentsyyli-4-isopropyyli-6-dimetyyliaminosakkariinia vä-
 15 rittömänä kiintoaineena.

2-bentsyyliisakkariini (0,32 g, 0,9 mmol) metanolis-
 sa (20 ml) käsiteltiin ammoniumformiaatilla (0,24 g, 3,8 mmol) ja 10-%:isella palladium/hiili-katalyytillä (0,25 g) ja refluksoitiin tunnin ajan, jäähdytettiin huoneenlämpö-
 20 tilaan ja suodatettiin Super-Cel-kerroksen läpi, eluoimalla metanolilla (100 ml). Yhdistetyt eluaatit väkevöitiin vakuuissa. Jäännös liuotettiin MDC:hen (10 ml), jääetik-
 25 kaa (0,25 ml) lisättiin, ja seosta sekoitettiin viiden minuutin ajan ja haihdutettiin kuivaksi vakuuissa, jol-
 loin saatiin 0,25 g (100 %) 4-isopropyyli-6-dimetyyliami-
 nosakkariinia värittömänä vaahtona.

Käyttämällä menetelmää, joka on samanlainen kuin valmistuksessa 1, seosta, jossa oli 4-isopropyyli-6-dime-
 30 tyyliaminosakkariinia (0,27 g, 1,0 mmol), kloorimetyyli-
 nyyliisulfidia (0,32 g, 2,0 mmol) ja tetrabutyyliammonium-
 bromidia (0,1 g, 0,2 mmol) tolueenissa muutettiin 2-fenyy-
 litiometyyli-4-isopropyyli-6-dimetyyliaminosakkariinik-
 35 si, 0,22 g (56 %) joka käsiteltiin sulfuryylikloridilla
 (1,86 ml 0,31 M liuos, 0,6 mmol), jolloin saatiin 0,15 g
 keltaista kumia, joka NMR-spektrin perusteella sisälsi

25 % 2-kloorimetyyli-4-isopropyyli-6-dimetyyliamino-7-kloorisakkariinia.

Valmistus 22

5 31 g 4-isopropyyli-1,2-dimetoksibentseeniä käsiteltiin N-bromisukkinimidilla sekä butyyllilitiumilla ja dietyylikarbamyylikloridilla kuten valmistuksessa 6B, jolloin saatiin 15,2 g 2-isopropyyli-4,5-dimetoksi-N,N-dietyyllibentsamidia jäykkäjuoksuisena öljynä. Bentsamidia käsiteltiin kuten valmistuksessa 18B butyyllilitiumilla ja
10 rikkidioksidilla sekä sulfuryylikloridilla ja sitten ammoniakilla, jolloin saatiin 4,5 g sulfonamidia, sp. 181 - 182 °C (eetteristä). Tämä syklistoitettiin etikkahapossa kuten valmistuksessa 18B, jolloin saatiin 2,86 g 6,7-dimetoksi-4-isopropyylisakkariinia, sp. 210 - 212 °C (etyyliasetatti:heksaani-seoksesta).
15

Liuokseen, jossa oli 0,5 g 4-isopropyyli-6,7-dimetoksisakkariinia 3 ml:ssa DMF:a lisättiin 0,5 ml di-isopropyylietyyliamiinia huoneenlämpötilassa. Viidentoista minuutin kuluttua lisättiin 0,35 g kloorimetyyllifenyylisulfidia ja seosta lämmitettiin 80 °C:ssa 16 tuntia. Reaktioseos kaadettiin EtOAc:iin ja pestiin Na₂CO₃-liuoksella, 2 N HCl-liuoksella, ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin Na₂SO₄:lla ja liuottimet poistettiin. Kromatografoimalla MDC:lla saatiin 0,35 g haluttua tuotetta, joka käytettiin heti. Käsittelemällä 0,35 g:n fenyyllitiometyyllisakkariininäytettä 3 ml:ssa MDC:a 0,1 ml:lla sulfuryylikloridia 30 minuutin aikana 20 °C:ssa, sekä poistamalla liuottimet ja trituroimalla heksaanilla saatiin 0,3 g 2-kloorimetyyli-6,7-dimetoksi-4-isopropyylisakkariinia.
20
25
30

Valmistus 23

Liuokseen, jossa oli 5,7 g metyyli-piperonylaattia 20 ml:ssa kuivaa eetteriä, lisättiin 30 ml 3,0 M metyyli-magnesiumbromidia eetterissä 0 °C:ssa 20 minuutissa. Seosta sekoitettiin 20 tuntia laimennettiin sitten 200 ml:lla
35

eetteriä ja pestiin vedellä. Orgaaninen kerros kuivat-
 tiin Na_2SO_4 :lla ja liuottimet poistettiin, jolloin saatiin
 5,6 g raakaa 3,4-dimetoksi-(1'-hydroksi-1'-metyylietyyli)-
 bentseeniä. Täm aine käsiteltiin heti 50 ml:ssa etikkahap-
 5 poa 1 g:lla 10-%:ista Pd/C-katalyyttiä 50 psi:n vetypai-
 neessa 20 tunnin ajan. Suodattamalla katalyytin poista-
 miseksi ja poistamalla liuotin saatiin 4,5 g 5-isopropyy-
 li-1,3-bentsodioksolia. Isopropyyliidioksoli bromattiin,
 amidoitiin, sulfonoitiin ja syklistoitiin kuten valmistuk-
 10 sessa 22, jolloin saatiin 700 mg 4-isopropyyli-6,7-mety-
 leenidioksisakkariinia, sp. 226 - 228 °C (etyyliasetaat-
 ti:heksaani-seoksesta). 500 mg sakkariinista kloorimety-
 loitiin kuten valmistuksessa 22, jolloin saatiin 300 mg
 2-kloorimetyyli-4-isopropyyli-6,7-metyleenidioksisakkarii-
 15 nia, sp. 174 - 176 °C.

Valmistus 24

Käyttämällä valmistuksen 18A mukaista menetelmää,
 2-bromi-N,N-dimetyylianiiliinia (5 g), muutettiin N,N-di-
 etyyli-2-dimetyyliaminobentsamidiksi (3,5 g). Amidi saa-
 20 tettiin reagoimaan valmistuksen 18B mukaisella menetelmä-
 lä, jolloin saatiin 65 mg 4-dimetyyliaminosakkariinia,
 sp. 228 - 229 °C (eetteri:heksaani-seoksesta).

Saattamalla 4-dimetyyliaminosakkariini reagoimaan
 kloorimetyylifenyyylisulfidin kanssa kalium-tert-butoksi-
 25 din ja tetrabutyyliammoniumbromidin läsnä ollessa saatiin
 4-dimetyyliamino-2-fenyylietiometyyliisakkariinia. Saatta-
 malla jälkimmäinen reagoimaan sulfuryylikloridin kanssa
 MDC:ssasaatiin 4-dimetyyliamino-2-kloori-metyyliisakkarii-
 nia. Vaihtoehtoisesti saattamalla 4-dimetyyliaminosakka-
 30 riini reagoimaan paraformaldehydin ja klooritrimetyyli-
 silaanin kanssa katalyyttisen stannikloridimäärän läsnä
 ollessa, etyleenidikloridissa saatiin 4-dimetyyliamino-
 2-kloorimetyyliisakkariinia.

Valmistus 25

Liuokseen, jossa oli 1,0 g (2,75 mmol) 6-hydroksi-
 4-isopropyyli-2-fenyyliotiometyyliisakkariinia THF:ssa li-
 sätettiin 0,73 g (2,78 mmol) trifenyylifosfiinia, 0,14 g
 5 (3,04 mmol) etanolia ja 0,48 g (2,76 mmol) dietyyliatsodi-
 karboksylaattia huoneenlämpötilassa. Seosta sekoitettiin
 10 - 12 tuntia. Reaktio käynnistettiin useita kertoja li-
 säämällä 3,73 g (10,28 mmol) 6-hydroksiyhdistettä. Reak-
 tioseokset yhdistettiin ja flash-kromatografoitiin sitten
 10 silikageelillä etyyliasetaatilla heksaanissa (10 % sitten
 15 %), jolloin saatiin 4,37 g (85 %) 6-etoksi-4-isopropyy-
 li-2-fenyyliotiometyyliisakkariinia, sp. 111,5 - 112,5 °C,
 joka muutettiin 2-kloorimetyyli-6-etoksi-4-isopropyyliisak-
 kariiniksi 91 %:n saannolla, sp. 127 - 128 °C, käyttämällä
 15 valmistuksen 18A mukaista menetelmää.

Muut kaavan IV mukaiset 4-R₁-R₂-R₃-sakkariinit, jot-
 ka ovat käyttökelpoisia välituotteina valmistettaessa kaa-
 van I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa seuraavasti.

Saattamalla 2-trifluorimetyyllibentsoehappo reagoi-
 20 maan tionyylikloridin kanssa saatiin 2-trifluorimetyyli-
 bentsoyylikloridi, joka reagoidessaan dietyyliamiinin
 kanssa, antoi 2-trifluorimetyyli-N,N-dietyyllibentsamidia.
 Käyttämällä menetelmää, joka on samanlainen kuin valmis-
 tuksessa 5, saattamalla jälkimmäinen reagoimaan sek-butyy-
 25 lilitiumin kanssa ja saattamalla syntynyt litiumisuola
 reagoimaan rikkidioksidin sekä natriumhydroksyyliamiini-O-
 sulfonaatin kanssa saatiin 2-trifluorimetyyli-6-aminosul-
 fonyyli-N,N-dietyyllibentsamidia, josta kuumennettaessa
 jääetikassaa, saatiin 4-trifluorimetyyliisakkariinia.

30 Samalla tavalla, saattamalla 2-trikloorimetyyli-
 bentsoehappo reagoimaan tionyylikloridin kanssa saatiin
 2-trikloorimetyyllibentsoyylikloridia, joka, reagoidessaan
 dietyyliamiinin kanssa antoi 2-trikloorimetyyli-N,N-diet-
 35 yyllibentsamidia. Käyttämällä menetelmää, joka on samanlai-
 nen kuin valmistuksessa 5, saattamalla jälkimmäinen rea-

goimaan sek-butyylilitiumin kanssa ja saattamalla syntynyt litiumisuola reagoimaan rikkidioksidin sekä natriumhydroksyyliamiini-O-sulfonaatin kanssa saatiin 2-trikloorimetyyli-6-aminosulfonyyli-N,N-dietyylibentsamidia, josta

5 kuumennettaessa jääetikassaa, saatiin 4-trikloorimetyylisakkariinia.

Saattamalla 4-sykloheksyylibentsoehappo reagoimaan tionyylikloridin saatiin 4-sykloheksyylibentsoyylikloridia, joka, reagoidessaan dietyyliamiinin kanssa antoi

10 4-sykloheksyyli-N,N-dietyylibentsamidia. Käyttämällä menetelmää, joka on samanlainen kuin valmistuksessa 5, saattamalla jälkimmäinen reagoimaan sek-butyylilitiumin kanssa ja saattamalla syntynyt litiumisuola reagoimaan rikkidioksidin sekä natriumhydroksyyliamiini-O-sulfonaatin kanssa

15 saatiin 4-sykloheksyyli-2-aminosulfonyyli-N,N-dietyylibentsamidia, josta kuumennettaessa jääetikassaa, saatiin 6-sykloheksyylisakkariinia. Bentsyloimalla 6-nitrosakkarinia saatiin 2-bentsyyli-6-nitrosakkarinia, josta pelkistettäessä stannokloridilla ja kloorivetyhapolla saatiin

20 2-bentsyyli-6-aminosakkariinia. Saattamalla jälkimmäinen reagoimaan metaanisulfonyylikloridin, trifluorimetyylisulfonyylikloridin tai trikloorimetyylisulfonyylikloridin kanssa MDC:ssa pyridiinin läsnä ollessa sekä hydroge-

25 nolysoimalla 2-bentsyyli-suojaryhmä saatiin, vastaavasti, 6-metyylisulfonyyliaminosakkariinia, 6-trifluorimetyylisulfonyyliaminosakkariinia tai 6-trikloorimetyylisulfonyyliaminosakkariinia.

Diatsotoimalla 6-aminosakkariini typpohapokkeella happamassa väliaineessa ja hajottamalla syntynyt diatsoni-

30 umsuola kuparisyanidin tai kuparikloridin ja rikkidioksidin, tai kuparikloridin ja metyylimerkaptaanin tai trifluorimetyylimerkaptaanin alaklimetallisuolan läsnä ollessa saatiin, vastaavasti, 6-syaanisakkariinia, 6-kloorisulfonyylisakkariinia, 6-metyylitiosakkariinia tai 6-trifluo-

35 rimetyylitiosakkariinia. Saattamalla 6-kloorisulfonyyli-

sakkariini in situ reagoimaan ammoniakkin kanssa tai metaa-
 nisulfonyyliamidin saatiin, saatiin vastaavasti, 6-amino-
 sulfonyylisakkariinia ja 6-metaanisulfonyyliamino- sulfo-
 nyylisakkariinia. Hapettamalla 6-metyylitiosakkariini ja
 5 6-trifluorimetyylitiosakkariini kahden molaarisen ekviva-
 lentin kanssa 3-klooriperbentsoehappo saatiin 6-metyyli-
 sulfonyylisakkariinia ja 6-trifluorimetyylisulfonyylisak-
 kariinia, vastaavasti.

Hydrolysoimalla 6-syaanisakkariini lämmittämällä
 10 natriumhydroksidiliuoksen kanssa saatiin sakkariini-6-kar-
 boksyylihappo. N-Bentsyloimalla 6-syaanisakkariini saatiin
 2-bentsyyli-6-syaanisakkariinia. Tästä saatiin emäksisellä
 hydrolyysillä 2-bentsyylisakkariini-6-karboksyylihappoa,
 josta muuttamalla 2-bentsyylisakkariini-6-karboksyylihappo-
 15 pokloridiksi tionyylikloridin avulla sekä hydrogenoimalla
 täydellisesti palladium/hiili-katalyytillä saatiin 6-hyd-
 roksimetyylisakkariinia. Hapettamalla tämä pyridiini:kro-
 mitrioksidi (2:1) kompleksilla (Collinsin reagenssi)
 MDC:ssa saatiin 6-formyylisakkariinia, josta pelkistävällä
 20 aminoinnilla ammoniakkin kanssa saatiin 6-aminometyylisak-
 kariinia.

Saattamalla 4-trifluorimetyyllibentsoehappo reagoi-
 maan tionyylikloridin kanssa saatiin 4-trifluorimetyyli-
 bentsoyylikloridia, joka reagoidessaan dietyyliamiinin
 25 kanssa antoi 4-trifluorimetyyli-N,N-dietyyllibentsamidia.
 Käyttämällä menetelmää, joka on samanlainen kuin valmis-
 tuksessa 5, saattamalla jälkimmäinen reagoimaan sek-butyy-
 lilitiumin kanssa ja saattamalla syntynyt litiumisuola
 reagoimaan rikkidioksidin sekä natriumhydroksyyliamiini-O-
 30 sulfonaatin kanssa saatiin 4-trifluorimetyyli-2-amino-
 sulfonyyli-N,N-dietyyllibentsamidia, josta kuumennettaessa
 jääetikassa saatiin 6-trifluorimetyylisakkariinia.

Saattamalla 4-trikloorimetyyllibentsoehappo reagoi-
 maan tionyylikloridin kanssa saatiin 4-trikloorimetyyli-
 bentsoyylikloridia, joka reagoidessaan dietyyliamiinin
 35

5 kanssa antoi 4-trikloorimetyyli-N,N-dietyyllibentsamidia. Käyttämällä menetelmää, joka on samanlainen kuin valmistuksessa 5, saattamalla jälkimmäinen reagoimaan sek-butyylilitiumin kanssa ja saattamalla syntynyt litiumisuola reagoimaan rikkidioksidin sekä natriumhydroksyyliamiini-O-sulfonaatin kanssa saatiin 4-trikloorimetyyli-2-aminosulfonyyli-N,N-dietyyllibentsamidia, josta kuumennettaessa jääetikassa, saatiin 6-trikloorimetyyllisakkariinia.

10 Saattamalla 2-etenyylibentsoehappo reagoimaan tionyylikloridin kanssa saatiin 2-etenyylibentsoyylikloridia, joka reagoidessaan dietyyliamiinin kanssa antoi 2-etenyyli-N,N-dietyyllibentsamidia. Saattamalla jälkimmäinen reagoimaan sek-butyylilitiumin kanssa ja saattamalla syntynyt litiumisuola reagoimaan rikkidioksidin sekä natriumhydrok-

15 syyliamiini-O-sulfonaatin kanssa saatiin 2-etenyyli-6-aminosulfonyyli-N,N-dietyyllibentsamidia, josta kuumennettaessa jääetikassa saatiin 4-etenyyllisakkariinia.

20 Saattamalla 2-etenyyli-6-aminosulfonyyli-N,N-dietyyllibentsamidia reagoimaan bromin kanssa saatiin 2-(1,2-dibromietyyli)-6-aminosulfonyyli-N,N-dietyyllibentsamidia, joka, reagoidessaan natriumamidin kanssa ammoniakissa antoi 2-etenyyli-6-aminosulfonyyli-N,N-dietyyllibentsamidia, joka kuumennettaessa jääetikassa antoi 4-etenyyllisakkariinia.

25 Saattamalla etyyli-2-aminobentsoaatti reagoimaan kahden molaarisen ekvivalentin kanssa bentsoyylikloridia asetonissa kaliumkarbonaatin läsnä ollessa saatiin etyyli-2-(N,N-dibentsyyliamino)bentsoaattia, josta saippuoitaessa vesipitoisessa kaliumhydroksidin etanoliliuoksessa ja eristettäessä tuotetta neutraalista väliaineesta saatiin

30 2-(N,N-dibentsyyliamino)bentsoehappoa.

35 Saattamalla jälkimmäinen reagoimaan tionyylikloridin kanssa saatiin 2-(N,N-dibentsyyliamino)bentsoyylikloridia, joka reagoidessaan dietyyliamiinin kanssa antoi 2-(N,N-dibentsyyliamino)-N,N-dietyyllibentsamidia. Saatta-

malla jälkimmäinen reagoimaan sek-butyylilitiumin kanssa
 ja saattamalla syntynyt litiumisuola reagoimaan rikkidiok-
 sidin sekä natriumhydroksyyliamiini-O-sulfonaatin kanssa
 saatiin 2-(N,N-dibentsyyli)-6-aminosulfonyyli-N,N-dietyy-
 5 libentsamidia, josta kuumennettaessa jääetikassa saatiin
 4-(N,N-dibentsyyliamino)sakkariinia, josta katalyyttisellä
 debentsyloinnilla vedyllä ja palladium/hiili-katalyytillä
 saatiin 4-aminosakkariinia. Pelkistämällä tämä molaarisen
 ekvivalentin kanssa formaldehydiä muurahaishapossa saatiin
 10 4-metyyliaminosakkariinia.

N-bentsyloimalla selektiivisesti 6-hydroksi-4-iso-
 propyyilisakkariinin (valmistus 19) cesiumsuola bentsyyli-
 bromidin kanssa ja saattamalla 2-bentsyyli-6-hydroksi-4-
 isopropyyilisakkariini reagoimaan N,N-dietyylitiokarbamyy-
 15 likloridin kanssa DMF:ssä käyttämällä yllä kuvattua val-
 mistuksen 12 mukaista menetelmää, saatiin 2-bentsyyli-4-
 isopropyyli-6-(N,N-dietyylitiokarbamyylioksi)-sakkariinia
 joka kuumennettaessa toisiintui 2-bentsyyli-4-iso-propyy-
 li-6-(N,N-dietyylikarbamyylitio)sakkariiniksi. Tästä saa-
 20 tiin emäksisellä hydrolyysillä 2-bentsyyli-4-isopropyyli-
 6-merkaptosakkariinia, josta metyylijodidin ja hydrogeno-
 lyysin avulla saatiin 4-isopropyyli-6-metyylitiosakkarii-
 nia. Hapettamalla jälkimmäinen yhden tai kahden 3-kloori-
 perbentsoehappoekvivalentin kanssa saatiin 4-isopropyy-
 25 li-6-metyylisulfinyyilisakkariinia ja 4-isopropyyli-6-me-
 tyylisulfonyylisakkariinia.

Saattamalla 2-isopropyyli-4-fluoribentsoehappo rea-
 goimaan tionyylikloridin kanssa saatiin 2-isopropyyli-4-
 fluoribentsoyylikloridia, joka reagoidessaan dietyyliami-
 30 nin kanssa antoi 2-isopropyyli-4-fluori-N,N-dietyylibents-
 amidia. Saattamalla jälkimmäinen reagoimaan sek-butyylili-
 tiumin kanssa ja saattamalla syntynyt litiumisuola reagoi-
 maan rikkidioksidin sekä natriumhydroksyyliamiini-O-sulfo-
 naatin kanssa saatiin 2-isopropyyli-4-fluori-2-aminosulfo-

nyyli-N,N-dietyyllibentsamidia, josta kuumennettaessa jää-etikassa, saatiin 4-isopropyyli-6-fluorisakkariinia.

Saattamalla jälkimmäinen reagoimaan tiofenolin, 4-metyyllifenyyylitiofenolin, 4-metoksifenyyylitiofenolin, 5 4-kloorifenyyylitiofenolin, 1-merkaptto-4-metyyllinaftaleenin tai 1-merkapttonaftaleenin kanssa lämmittämällä reaktantit DMF:ssa saatiin vastaavasti 4-isopropyyli-6-fenyyylitiosakkariinia, 4-isopropyyli-6-(4-metyyllifenyyylitiosakkariinia, 4-isopropyyli-6-(4-metoksifenyyylitio)sakkariinia, 4-iso- 10 propyyli-6-(4-kloorifenyyylitio)sakkariinia, 4-isopropyyli-6-(4-metyyli-1-naftyyylitiosakkariinia ja 4-isopropyyli-6-(1-naftyyylitio)sakkariinia, joista hapettamalla yhden tai kahden molaarisen ekvivalentin kanssa 3-klooriperbentsoehappoa saatiin 4-isopropyyli-6-fenyyylisulfinyyylisakkariinia, 4-isopropyyli-6-fenyyylisulfonyylisakkariinia, 4-iso- 15 propyyli-6-(4-metyyllifenyyylisulfonyyli)sakkariinia, 4-isopropyyli-6-(4-metyyllifenyyylisulfonyylisakkariinia, 4-isopropyyli-6-(4-metoksifenyyylisulfonyyli)sakkariinia, 4-isopropyyli-6-(4-metoksifenyyylisulfonyyli)sakkariinia, 4-iso- 20 propyyli-6-(4-kloorifenyyylisulfonyyli)sakkariinia, 4-isopropyyli-6-(4-kloori-fenyyylisulfonyyli)sakkariinia, 4-isopropyyli-6-(4-metyyli-1-naftyyylisulfonyylisakkariinia, 4-isopropyyli-6-(4-metyyli-1-naftyyylisulfonyyli)sakkariinia, 4-isopropyyli-6-(1-naftyyylisulfonyyli)sakkariinia ja 4-isopropyyli-6-(1-naftyyylisulfonyyli)sakkariinia.

Saattamalla 2-bentsyyli-6-hydroksi-4-isopropyyli-sakkariini reagoimaan molaarisen ekvivalentin kanssa etikahappoanhydridiä, bentsoyylidikloridia tai 1-naftyylikarboksyylihappokloridi sekä hydrogenolysoimalla saatiin 30 vastaavasti, 4-isopropyyli-6-asetoksisakkariinia, 4-isopropyyli-6-bentsoyylisakkariinia ja 4-isopropyyli-6-(1-naftyylikarbonyylioksi)sakkariinia.

Lämmittämällä 4-isopropyyli-6-fluorisakkariinia DMF:ssa atsetidiinin, pyrrolidiinin, piperidiinin, morfoliinin, 1-bentsyylipiperatsiinin, 1-metyylipiperatsiinin, 35

imidatsolin, tert-butylyli-alfa-aminoasetaatin tai ammonia-
kin kanssa saatiin, vastaavasti, 4-isopropylyli-6-(1-atse-
tidinyyli)sakkariinia, 4-isopropylyli-6-(1-pyrrolidinyyli)-
sakkariinia, 4-isopropylyli-6-(1-piperidinyyli)sakkariinia,
5 4-isopropylyli-6-(4-morfolinyyli)sakkariinia, 4-isopropy-
lyli-6-(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)sakkariinia, 4-isopro-
pyyli-6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)sakkariinia, 4-isopro-
pyyli-6-(1-lH-imidatsolyyli)sakkariinia, 4-isopropylyli-6-
(tert-butoksikarbonyylimetyyliamino)sakkariinia ja 4-iso-
10 propylyli-6-aminosakkariinia.

Debentsyloimalla katalyyttisesti 4-isopropylyli-6-
(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)sakkariinia vedyllä ja pal-
ladium/hiili-katalyytillä saatiin 4-isopropylyli-6-(1-pipe-
ratsinyyli)sakkariinia.

15 Hydrolysoimalla 4-isopropylyli-6-(tert-butoksikarbo-
nyylimetyyliamino)sakkariinia laimealla kloorivetyhapolla
ja eristämällä tuote neutraalista väliaineesta saatiin
4-isopropylyli-6-karboksimetyyliaminosakkariinia.

Saattamalla 4-isopropylyli-6-aminosakkariinireagoi-
20 maan molaarisen ekvivalentin kanssa asetyylikloridia saa-
tiin 4-isopropylyli-6-asetyyliaminosakkariinia.

Saippuoimalla 4-karbometoksisakkariini (valmistus
9D) vastaavaksi sakkariini-4-karboksyylilihapoksi emäksisel-
lä hydrolyysillä, muuttamalla happo vastaavaksi happoklo-
25 ridiksi saattamalla happo reagoimaan tionyylikloridin
kanssa ja saattamalla happokloridi reagoimaan ammoniakin
kanssa saatiin sakkariini-4-karboksamidia.

Diatsotoimalla aminosakkariini typpihapokkeen kans-
sa happamassa väliaineessa ja hajottamalla syntynyt diat-
30 soniumsuola kuparisyanidin läsnä ollessa saatiin 4-syaani-
sakkariinia.

Taulukossa B olevat kaavan VI mukaiset 4-R₁-R₂-R₃-2-
kloorimetyylisakkariinit, joissa, kussakin tapauksessa R₃
on vety ja X on Cl, voidaan valmistaa saattamalla näin
35 valmistetut 4-R₁-R₂-R₃-sakkariinit reagoimaan kloorimetyy-

- lifenyylisulfidin kanssa kalium-tert-butoksidin ja tetra-
butyyliammoniumbromidin läsnä ollessa, sekä saattamalla
syntyneet 4-R₁-R₂-R₃-2-fenyyliotiometyylisakkariinit reagoi-
maan sulfuryylikloridin kanssa MDC:ssa; ja/tai saattamalla
5 näin valmistetut 4-R₁-R₂-R₃-sakkariinit reagoimaan parafor-
maldehydin ja klooritrimetyylisilaanin kanssa katalyytti-
sen stannikloridimäärän läsnä ollessa etyleenidikloridis-
sa.

Taulukko B

	Valmistus	R ₁	R ₂
5	26	CF ₃	H
	27	CCl ₃	H
	28	H	6-sykloheksyyli
	29	H	6-CH ₃ SO ₂ NH
	30	H	6-CF ₃ SO ₂ NH
10	31	H	6-CCl ₃ SO ₂ NH
	32	H	6-CN
	33	H	6-CONH ₂
	34	H	6-NH ₂ SO ₂
	35	H	6-CH ₃ SO ₂ NHSO ₂
15	36	H	6-CH ₃ SO ₂
	37	H	6-CF ₃ SO ₂
	38	H	6-HOOC
	39	H	6-HOCH ₂
	40	H	6-OHC
20	41	H	6-NH ₂ CH ₂
	42	H	6-CF ₃
	43	H	6-CCl ₃
	44	CH=CH ₂	H
	45	C≡CH	H
25	46	NH ₂	H
	47	CH ₃ NH	H
	48	CH(CH ₃) ₂	6-CH ₃ S
	49	CH(CH ₃) ₂	6-CH ₃ SO
	50	CH(CH ₃) ₂	6-CH ₃ SO ₂
30	51	CH(CH ₃) ₂	6-F
	52	CH(CH ₃) ₂	6-C ₆ H ₅ S
	53	CH(CH ₃) ₂	6-(4-CH ₃ C ₆ H ₄ S)
	54	CH(CH ₃) ₂	6-(4-CH ₃ OC ₆ H ₄ S)
	55	CH(CH ₃) ₂	6-(4-ClC ₆ H ₄ S)
35	56	CH(CH ₃) ₂	6-(4-CH ₃ -1-naftyyli-S)

Taulukko B (jatkoa)

5	Valmistus	R ₁	R ₂
	57	CH(CH ₃) ₂	6-(1-naftyyli-S)
	58	CH(CH ₃) ₂	6-C ₆ H ₅ SO
	59	CH(CH ₃) ₂	6-C ₆ H ₅ SO ₂
	60	CH(CH ₃) ₂	6-(4-CH ₃ C ₆ H ₄ SO)
10	61	CH(CH ₃) ₂	6-(4-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂)
	62	CH(CH ₃) ₂	6-(4-CH ₃ OC ₆ H ₄ SO)
	63	CH(CH ₃) ₂	6-(4-CH ₃ OC ₆ H ₄ SO ₂)
	64	CH(CH ₃) ₂	6-(4-ClC ₆ H ₄ SO)
	65	CH(CH ₃) ₂	6-(4-ClC ₆ H ₄ SO ₂)
15	66	CH(CH ₃) ₂	6-(4-CH ₃ -1-naftyyli-SO)
	67	CH(CH ₃) ₂	6-(4-CH ₃ -1-naftyyli-SO ₂)
	68	CH(CH ₃) ₂	6-(1-naftyyli-SO)
	69	CH(CH ₃) ₂	6-(1-naftyyli-SO ₂)
	70	CH(CH ₃) ₂	6-CH ₃ COO
20	71	CH(CH ₃) ₂	6-C ₆ H ₅ COO
	72	CH(CH ₃) ₂	6-(1-naftyyli-COO)
	73	CH(CH ₃) ₂	6-(1-atsetidinyyli)
	74	CH(CH ₃) ₂	6-(1-pyrrolidinyyli)
	75	CH(CH ₃) ₂	6-(1-piperidinyyli)
25	76	CH(CH ₃) ₂	6-(4-morfolinyyli)
	77	CH(CH ₃) ₂	6-(4-bentsyyli-1-piperat-sinyyli)
	78	CH(CH ₃) ₂	6-(4-metyyli-1-piperat-sinyyli)
	79	CH(CH ₃) ₂	6-(1-1H-imidatsölyyli)
	80	CH(CH ₃) ₂	6-(NHCH ₂ COOC ₄ H ₉ -t)
30	81	CH(CH ₃) ₂	6-NH ₂
	82	CH(CH ₃) ₂	6-(1-piperatsinyyli)
	83	CH(CH ₃) ₂	6-(NHCH ₂ COOH)
	84	CH(CH ₃) ₂	6-(CH ₃ CONH)
	85	CONH ₂	H
35	86	CN	H

Valmistus 87

Saattamalla isotiatsoli-5-karboksaldehydi reagoimaan litium-3-(trifenyylifosforanylideeni)propionaatin kanssa tavanomaisissa Wittig-olosuhteissa saatiin 4-(5-isotiatsolyyli)-3-buteenihappoa, joka pelkistettiin ja syklistoitiin alumiinikloridilla, jolloin saatiin 4-okso-4,5,6,7-tetrahydro-1,2-bentsoisotiatsolia. 4-okso-yhdiste saatettiin reagoimaan metyleenitrifenyylifosforaanin kanssa tavanomaisissa Wittig-olosuhteissa ja metyleeniryhmä lisättiin syntyneeseen 4-metyleeni-yhdisteeseen Simmons-Smith-reaktion avulla, jolloin saatiin 6,7-dihydrospiro-[1,2-bentsoisotiatsoli-4(5H),1'-syklopropani], joka ha-

petettiin vetyperoksidin kanssa etikkahapossa, jolloin saatiin 6,7-dihydrospiro[3-okso-1,2-bentsoisotiatsoli-4-(5H),1'-syklopropani-1,1-dioksidi](4-spirosyklopropyyli-4,5,6,7-tetrahydrosakkariini). Tämä kloorimetyloitiin valmistuksen 1 mukaisella menetelmällä, jolloin saatiin 2-kloorimetyyli-4-spirosyklopropyyli-4,5,6,7-tetrahydrosakkariini.

20 Valmistus 88

Valmistuksen 21 mukainen 2-bentsyyli-4-isopropyyli-6-okсотetrahydrosakkariini pelkistettiin natriumboorihydridillä ja metyloitiin metyylijodidilla natriumhydridin läsnä ollessa, jolloin saatiin 2-bentsyyli-4-isopropyyli-6-metoksitetrahydrosakkariinia. Tämä debentsyloitiin ja kloorimetyloitiin kuten valmistuksessa 21, jolloin saatiin 2-kloorimetyyli-4-isopropyyli-6-metoksi-4,5,6,7-tetrahydrosakkariinia.

Valmistus 89

30 Vasta tislattuun syklopentadieeniin (25 ml) lisättiin 0 °C:ssa 4-bromi-2-(tert-butyylisotiatsol-3(2H)oni-1,1-dioksidia (Helv. Chim. Acta, 72, 1416, 1989) (7,9 g, 0,03 mol). Kun seosta oli sekoitettu 0 °C:ssa ty-

pen alla 16 tuntia, reaktioseos väkevöitiin vakuuissa.

35 Jäännös puhdistettiin suodattamalla silikageelin läpi,

5 eluoimalla heksaanilla (500 ml) sekä 20-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa (500 ml) sekä 20-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa (500 ml). Eluaatit väkevöitiin vakuumissa, jolloin saatiin 9,8 g (100 %) norborneeniad-

10 duktia, 3a-bromi-2-t-butyyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-metano-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia, valkoisena kiintoaineena.

Adduktia (0,4 g, 1,2 mmol) 25 ml:ssa etyyliasetaatia, jossa oli 5-%:ista Pd/CaCO₃ (0,2 g) sekoitettiin

15 yhden atmosfäärin vetypaineessa neljä tuntia ja reaktioseos suodatettiin silikageelikerroksen läpi, eluoimalla etyyliasetaatilla (100 ml). Eluaatit väkevöitiin vakuumissa ja jäännös kiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 0,4 g (100 %) brominorbornaania, 3a-bromi-2-tert-butyyl-

3a,4,5,6,7,7a-heksahydro-4,7-metano-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia, valkoisena kiteisenä kiintoaineena.

20 Liuokseen, jossa oli brominorbornaania (3,7 g, 0,011 mol) tolueenissa (25 ml) 0 °C:ssa lisättiin diatsabisyklononeenia (1,37 g, 0,011 mol) tolueenissa (10 ml). Kun seosta oli sekoitettu 0 °C:ssa 20 minuuttia, silikageeliä (25 g) lisättiin reaktioseokseen. Syntynyt liete laitettiin 15 cm:n silikageelikerroksen päälle ja eluoi-

25 tiin 20-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa (800 ml). Eluaatit väkevöitiin vakuumissa, jolloin saatiin 2,8 g (100 %) dehydrobromattua yhdistettä, 2-tert-butyyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-metano-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia, valkoisena kiintoaineena.

30 Dehydrobromattua yhdistettä (2,8 g, 0,011 mol) trifluorietikkahapossa (30 ml) lämmitettiin refluksointilämpötilassa 48 tuntia ja sai seistä huoneenlämpötilassa neljä vuorokautta. Syntynyt seos väkevöitiin vakuumissa, käsiteltiin metanolilla (20 ml) ja haihdutettiin kuivaksi. Jäännös liuotettiin eetteriin (100 ml) ja pestiin kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella (1 x 50 ml). Kerrokset erotettiin

35

ja vesifaasi tehtiin happamaksi pH-arvoon 1, 2 N HCl:lla ja ne uutettiin MDC:lla (2 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteenet kuivattiin ja väkevöitiin vakuuissa, jolloin saatiin 0,9 g (42 %) bisyklo(2.2.1)sakkariinijohdannaista, 4,5,6,7-tetrahydro-4,7-metano-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (4,5,6,7-tetrahydro-4,7-metanosakkariinia), valkoisena kiintoaineena.

Seosta, jossa oli bisyklo(2.2.1)sakkariinijohdannaista, (0,9 g, 5 mmol), kloorimetyyylifenyyylisulfidia (0,07 g, 7 mmol) ja tetrabutyyliammoniumbromidia (0,36 g, 0,16 mmol) tolueenissa (50 ml) refluksottiin typen alla 16 tuntia, jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja haihdutettiin kuivaksi vakuuissa. Jäännös puhdistettiin flash-kromatografiolla silikageelillä (100 g) käyttämällä 100-%:ista MDC:ta eluenttina, jolloin saatiin 1,05 g (72 %) vastaava 2-fenyyylitiometyylijohtannaista jäykkäjuoksuaisena öljynä.

Tämä (1,05 g, 3 mmol) käsiteltiin dikloorimetäänissa (100 ml) sulfuryylikloridilla (0,66 g, 5 mmol) ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia. Syntynyt keltainen liuos laimennettiin MDC:lla (100 ml), pestiin kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin flash-kromatografiolla silikageelillä (33 % MDC:a heksaanissa), jolloin saatiin 0,66 g (81 %) 2-kloorimetyyli-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-metano-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (2-kloorimetyyli-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-metanosakkariinia).

Valmistukset 90 ja 91

Soveltamalla samantyyppisiä menetelmiä kuten valmistuksessa 89, voidaan päätellä että sykloheksadieeni tai 1,1-dimetyylisyklopentadieeni voidaan saattaa reagoimaan 4-bromi-2-(tert-butyli)-isotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidin kanssa, jolloin saadaan vastaavasti, 3a-bromi-2-tert-butyli-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-etano (tai 4,7-dimetyylimetano)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia, joka voidaan hydrogenoida, jolloin saadaan 3a-bromi-2-

- tert-butyyli-3a,4,5,6,7,7a-heksahydro-4,7-etano (tai 4,7-dimetyylimetano)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia, joka voidaan dehydrobromata, jolloin saadaan 2-tert-butyyli-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-etano (tai 4,7-dimetyylimetano)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia, joka voidaan dealkyloida, jolloin saadaan 4,5,6,7-tetrahydro-4,7-etano (tai 4,7-dimetyylimetano)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia, joka voidaan saattaa reagoimaan kloorimetyylifenyyli-sulfidin kanssa, jolloin saadaan 2-fenyyli-tiometyyli-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-etano (tai 4,7-dimetyylimetano)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia, joka voidaan saattaa reagoimaan sulfonyylikloridin kanssa, jolloin saadaan 2-kloorimetyyli-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-etano (tai 4,7-dimetyylimetano)-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-onia, so. 2-kloorimetyyli-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-etanosakkariinia (valmistus 90) tai 2-kloorimetyyli-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-dimetyylimetanosakkariinia (valmistus 91).

Valmistukset 92E - 94E

- Yleinen menetelmä metyyli-2-alkyyli-sykloheksan-6-onikarboksylaatin valmistamiseksi

- Suspensioon, jossa oli vedetöntä CuI (10 mmol) vedettömässä THF:ssä (100 ml) lisättiin Me₂S (100 mmol) ja syntynyt liuos jäähdytettiin -78 °C:seen. Grignard-reagenssi (alkyyli-magnesiumbromidi) (20 mmol) lisättiin 15 minuutin aikana. Kun seosta oli sekoitettu tunnin ajan -78 °C:ssä, liuos, jossa oli sykloheksenonia (10 mmol) THF:ssä lisättiin ja sekoitusta jatkettiin vielä 15 minuuttia. Syntyneeseen seokseen lisättiin HMPA (5 ml) ja, 15 minuutin jälkeen, metyyli-sykloformiaattia (30 mmol) THF:ssä (20 ml) ja reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin yön yli. Reaktioseokseen kaadettiin 2 N HCl:ää (50 ml). Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin Et₂O:lla (1 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä NH₄Cl-liuoksella (3 x

50 ml), vedellä (2 x 50 ml), suolaliuoksella (1 x 50 ml) ja kuivattiin (Na_2SO_4). Poistamalla liuotin vakuuissa ja puhdistamalla joko Kugelrohr-tislauksella tai flash-kromatografoimalla saatiin haluttu metyyli-2-alkyyylisykloheksan-6-onikarboksylaatti (taulukko C).

Taulukko C

	Välituote	Alkyyli	Saanto (%)	kp.
10	92A	Me	82	--
	93A	Et	70	100-110°C (0.2 mm)
	94A	i-Pr	74	106-109°C (0.5 mm)

Yleinen menetelmä metyyli-2-bentsyyli-6-alkyyylisykloheks-2-äänikarboksylaatin ja metyyli-2-bentsyyli-6-alkyyylisykloheks-1-äänikarboksylaatin valmistamiseksi.

Seos, jossa oli metyyli-2-alkyyylisykloheksan-6-onikarboksylaattia (1 ekvivalentti), bentsyyli-merkaptania (1,1 ekvivalenttia) ja hapanta montmorilloniittisavea, KSF (1,5 kertaa metyyli-2-alkyyylisykloheksan-6-onikarboksylaatin paino) vedettömässä tolueenissa (50 - 100 ml) refluksoitiin typen alla atseotrooppisella vedenpoistolla 12 - 14 tuntia ja seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Kiintoaine suodatettiin pois ja pestiin eetterillä. Yhdistetyt suodokset pestiin 10-%:isella Na_2CO_3 -liuoksella, vedellä, suolaliuoksella ja kuivattiin. Poistamalla liuotin vakuuissa ja puhdistamalla jäännös flash-kromatografiolla siliikageelillä (10 % eetteriä heksaanissa) saatiin seos, jossa oli metyyli-2-bentsyyli-6-alkyyylisykloheks-2-äänikarboksylaattia ja metyyli-2-bentsyyli-6-alkyyylisykloheks-1-äänikarboksylaattia (taulukko D) joka käytettiin seuraavassa vaiheessa seoksena.

Taulukko D

	Välituote	Alkyyli	Seoksen yhteissaanto (%)
5	92B	Me	44
	93B	Et	50
	94B	i-Pr	52

Yleinen menetelmä 4-alkyyli-tetrahydrosakkarinien valmistamiseksi:

- 10 Liuos, jossa oli metyyli-2-bentsyyli-6-alkyyli-sykloheks-2-eenikarboksylaattia ja metyyli-2-bentsyyli-6-alkyyli-sykloheks-1-eenikarboksylaattia (1 - 10 mmol seoksesta) 10 ml:ssa MDC:a laimennettiin 20 - 50 ml:lla jääetikkaa ja 1 - 5 ml:lla vettä, seos jäähdytettiin -10 °C:seen, ja kloorikaasua johdettiin seoksen läpi kunnes eksoterminen reaktio oli loppunut. Seosta sekoitettiin 15 sitten 10 minuuttia ja haihdutettiin kuivaksi, jolloin saatiin seos, jossa oli metyyli-2-kloorisulfonyyli-6-alkyyli-sykloheks-2-eenikarboksylaattia ja metyyli-2-kloorisulfonyyli-6-alkyyli-sykloheks-1-eenikarboksylaattia, joka 20 liuotettiin 10 ml:aan THF:a ja lisättiin 25 ml:aan väkevää ammoniakki-liuosta jäähdyttämällä samalla jää/asetoni-hauteessa. Kun seosta oli sekoitettu kaksi tuntia reaktioseos väkevöitiin vakuuissa, jäännös liuotettiin veteen, tehtiin happamaksi pH-arvoon 1, 2 N HCl:llä, ja se uutettiin 25 MDC:lla. Orgaaninen faasi kuivattiin ja väkevöitiin vakuuissa, jolloin saatiin seos, jossa oli metyyli-2-aminosulfonyyli-6-alkyyli-sykloheks-2-eeni-karboksylaattia ja metyyli-2-aminosulfonyyli-6-alkyyli-sykloheks-1-eenikarboksylaattia. Seos liuotettiin metanoliin ja lisättiin vasta valmistettuun liuokseen, jossa oli natriummetoksidia (10 - 30 50 mmol) ja sitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa 12 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin vakuuissa, laimennettiin vedellä ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen faasi heitettiin pois, ja vesifaasi tehtiin happamaksi pH-arvoon 1 35 väkevällä HCl:llä ja se uutettiin MDC:lla. Orgaaniset uut-

teet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuivaksi, jolloin saatiin 4-alkyyli-4,5,6,7-tetrahydro-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (4-alkyyli-4,5,6,7-tetrahydrosakkariinia) (taulukko E).

5

Taulukko E

	Välituote	Alkyyli	Saanto (%)
	92C	Me	85
	93C	Et	80
10	94C	i-Pr	74

Seos, jossa oli 4-alkyyli-4,5,6,7-tetrahydro-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (4-alkyyli-4,5,6,7-tetrahydrosakkariinia) (1,0 ekvivalentti), kloorimetyylifenyyylisulfidia (1,5 ekvivalenttia) ja tetrabuttyliammoniumbromidia (0,2 ekvivalenttia) tolueenissa (25 ml/g sakkariinia) refluksoitiin typen alla 16 - 24 tuntia ja jäädytettiin sitten huoneenlämpötilaan. Syntynyt seos haihdutettiin kuivaksi ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoimalla heksani:MDC-seoksella (1:1 - 1:3), jolloin saatiin vastaavaa 2a-fenyyylitiometyyli-4-alkyyli-4,5,6,7-tetrahydro-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (2-fenyyli-tiometyyli-4-alkyyli-4,5,6,7-tetrahydrosakkariinia) (taulukko F).

15

20

Taulukko F

25

	Välituote	Alkyyli	Saanto (%)
	92D	Me	55
	93D	Et	40
30	94D	i-Pr	53

30

35

Liuos, jossa oli 2-fenyyylitiometyyli-4-alkyyli-4,5,6,7-tetrahydrosakkariini (1,0 ekvivalentti) käsiteltiin sulfuryylikloridilla (1,5 ekvivalenttia) ja sitä sekoitettiin kaksi tuntia. Syntynyt keltainen liuos haihdutettiin kuivaksi, jolloin saatiin 2-kloorimetyyli-4-alkyyli-

li-4,5,6,7-tetrahydrosakkariinia. Valmistetut yhdisteet olivat ne, joissa alkyyli on Me (92E), Et (93E) ja i-Pr (94E).

Valmistus 95

- 5 Käyttämällä yleistä valmistusten 92B - 94B ja 92E - 94E mukaista menetelmää ja lähtemällä metyyylisykloheksan-6-onikarboksylaattista saatiin, vastaavasti seos, jossa oli metyyli-2-bentsyyllitiosykloheks-1 (ja 2)-eenikarboksylaattia (saanto 40 %), seos, jossa oli metyyli-2-kloorisulfonyylisykloheks-1 (ja 2)-eenikarboksylaattia, seos, jossa oli metyyli-2-aminosulfonyylisykloheks-1 (ja 2)-eenikarboksylaattia, 4,5,6,7-tetrahydro-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (4,5,6,7-tetrahydrosakkariinia) (saanto 50 %), 2-fenyyllitiometyyli-4,5,6,7-tetrahydro-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (2-fenyyllitiometyyli-4,5,6,7-tetrahydrosakkariinia) (saanto 40 %) ja 2-kloorimetyyli-4,5,6,7-tetrahydro-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (2-kloorimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrosakkariinia).

20 Valmistus 96

Metyyli-2,2-dimetyylisykloheksan-6-onikarboksylaatti

- 25 Suspensioon, jossa oli vedetöntä CuI (70,0 g, 0,37 mol) vedettömässä eetterissä (500 ml) 0 °C:ssa lisättiin halogenidivapaata metyyllilitiumia (520 ml 1,4 M eetteriliuosta, 0,73 mol). Kun seosta oli sekoitettu 0 °C:ssa 15 minuuttia, liuos, jossa oli 3-metyyli-2-sykloheksenonia (20,0 g, 0,18 mol) eetterissä (50 ml) lisättiin ja sekoitusta jatkettiin vielä tunnin ajan. Syntyneeseen seokseen lisättiin THF (50 ml) ja HMPA (25 ml) ja 15 minuutin kulu-
30 luttua metyyli-2-sykloheksenonia (45,0 g, 0,53 mol) THF:ssa (20 ml) ja reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin kolme tuntia. Reaktioseokseen kaadettiin 2 N HCl:ää (50 ml). Kerrokset erotettiin ja vesifaasi
35 uutettiin Et₂O:lla (1 x 500 ml). Yhdistetyt orgaaniset uut-

teet pestiin kyllästetyllä NH_4Cl -liuoksella (3 x 50 ml), vedellä (2 x 50 ml), suolaliuoksella (1 x 50 ml) ja kuivattiin (Na_2SO_4). Poistamalla liuotin vakuuissa ja puhdistamalla Kugelrohr-tislauksella saatiin 34,0 g (99 %) metyyli-2,2-dimetyylisykloheksan-6-onikarboksylaattia, kp. 80 - 84 °C/0,6 mm, joka muutettiin 2-kloorimetyyli-4,4-dimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrosakkariiniksi käyttämällä yllä kuvattua yleistä valmistusten 92B - 94B ja 92E - 94E mukaista menetelmää.

10 Lopputuotteiden valmistus

Esimerkki 1

Liuosta, jossa oli 2-bromimetyylisakkariinia (2,0 g, 7,2 mmol), dibutyylifosfaattia (2,29 g, 10,9 mmol) ja N,N-di-isopropylietyyliamiinia (1,41 g, 10,9 mmol) 40 ml:ssa metyleenidikloridia sekoitettiin huoneenlämpötilassa 48 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin ja jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä eluoimalla 30-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa, jolloin saatiin 2,35 g (80 %) dibutyyli-2-sakkarinyylimetyylifosfaattia värittömänä öljynä.

Esimerkki 2

Liuosta, jossa oli 2-kloorimetyyli-4-etoksisakkariinia (2,0 g, 7,3 mmol), dietyylifosfaattia (1,68 g, 10,9 mmol), ja trietyyliamiinia (1,53 ml, 10,9 mmol) 25 ml:ssa metyleenidikloridia refluksoitettiin 58 tuntia. Jäähdytynyt reaktioseos väkevöitiin ja jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä eluoimalla etyyliasetaatti:heksaani-seoksella, jolloin saatiin 2,0 g (73 %) dietyyli-4-etoksi-2-sakkarinyylimetyylifosfaattia värittömänä öljynä.

Esimerkki 3

Liuokseen, jossa oli dibentsyylifosfaattia (0,69 g, 2,48 mmol) 30 ml:ssa metanolia huoneenlämpötilassa lisättiin cesiumkarbonaattia (0,403 g, 1,24 mmol). Kun liuosta oli sekoitettu kaksi tuntia liuotin haihdutettiin ja jäännös kuivattiin suurvakuuissa ja suspendoitiin 10 ml:aan

N,N-dimetyyliformamidia. Suspensioon lisättiin 2-kloorimetyyli-4-isopropyyli-6-metoksisakkariinia (0,5 g, 1,6 mmol) ja seosta sekoitettiin 50 °C:ssa öljyhauteessa 24 tuntia. Jäähdytynyt seos laimennettiin jäävedellä ja uutettiin 200 ml:lla eetteri:etyyliasetaatti-seosta (4:1). Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin peräkkäin vedellä ja sitten kyllästetyllä suolaliuoksella. Uute kuivattiin magnesiumsulfaattilla, suodatettiin, väkevöitiin, ja jäännös flash-kromatografoitiin silikageelillä eluoimalla etyyliasetaatti:heksaani-seoksella, jolloin saatiin 0,46 g (52 %) dibentsyyli-4-isopropyyli-6-metoksi-2-sakkarinyylimetyyli-fosfaattia öljynä, joka kiteytyi seistessään, sp. 75,5 - 76,5 °C.

Käyttämällä yllä esimerkeissä 1, 2 ja 3 kuvattuja menetelmiä (menetelmät 1, 2 ja 3 vastaavasti tästä lähtien), valmistettiin alla tulukossa 1 olevat kaavan I mukaiset yhdisteet samalla tavalla. Esimerkeissä 4 - 9 tuotteet valmistettiin 2-bromimetyylisakkariinista. Esimerkeissä 10 - 21 tuotteet valmistettiin vastaavista 2-kloorimetyylisakkariineista.

Esimerkeissä 1 - 17 ja 20 käytetyt fosfaatti- ja fosfiinihappolähtöaineet ovat kaupallisesti saatavissa. Esimerkeissä 18, 19 ja 21 käytetty di-isopropyylifosfaatti valmistettiin seuraavasti:

- 5 Seosta, jossa oli di-isopropyylikloorifosfaattia (10 g, 50 mmol) (viite: R.A. McIvor et al., Can. J. Chem. 34, 1819 (1956)) 100 ml:ssa tislattua vettä sekoitettiin kaksi tuntia 80 °C:ssa öljyhauteessa. Seos väkevöitiin vakuuissa ja jäännösvesi poistettiin atseotrooppisella tislauksella bentseenillä (3 x 100 ml). Kuivauksen jälkeen suurvakuuissa saatiin 8,8 g (97 %) di-isopropyylifosfaattia öljynä ja se käytettiin ilman puhdistusta.

Esimerkki 22

- 15 Di-isopropyyli-6-(2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli)-metoksi-4-isopropyyli-2-sakkarinyylimetyylifosfaatti
 Dietyyliatsodikarboksylaattia (0,96 g, 5,55 mmol) lisättiin seokseen, jossa oli di-isopropyyli-6-hydroksi-4-isopropyyli-2-sakkarinyylimetyylifosfaattia (2,37 g, 5,44 mmol), trifenyylifosfiinia (1,44 g, 5,5 mmol) ja glyserolidimetyyliketaalia (2,2-dimetyyli-1,3-dioksolaani-4-metanolia) (0,79 g, 5,98 mmol) 40 ml:ssa THF:a ja seosta sekoitettiin 15 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotinylimäärä poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös flash-kromatografoitiin (SiO₂; etyyliasetaatti:MDC), jolloin saatiin 25 ensimmäinen fraktio, jossa oli 0,49 g (19,7 %) otsikon mukaista yhdistettä paksuna öljynä, ja toinen fraktio, jossa oli 2,0 g seosta, jossa oli noin 85 % otsikon mukaista yhdistettä.

Esimerkki 23

- 30 2-sakkarinyylimetyylifosfaatti
 Dibentsyyli-2-sakkarinyylimetyylifosfaattia (1,1 g), liuotettuna 50 ml:aan metanolia, hydrogenoitiin 10-%:isella palladium/hiili-katalyytillä (0,3 g) normaali-paineessa noin kuusi tuntia. Liuos väkevöitiin alennetussa 35 paineessa, jolloin saatiin 2-sakkarinyylimetyylifosfaattia

paksuna öljymäisenä jäännöksenä, joka liuotettiin metanolin ja käsiteltiin sykloheksyyliamiinilla (0,59 ml). Tämän seistessä huoneenlämpötilassa suolan kiteitä erottui, jotka otettiin talteen suodattamalla, pestiin metanolieetteri-seoksella ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,503 g (43,9 %) otsikon mukaisen yhdisteen disykloheksyyliamiinisuoloa, sp. (kutistuu 214 - 215 °C:ssa).

Esimerkki 24

10 a) Metyyli-2,2-dimetyylisykloheksan-6-onikarboksy-laatti

Suspensioon, jossa oli vedetöntä CuI (70,0 g, 0,37 mol) vedettömässä eetterissä (500 ml) 0 °C:ssa lisättiin halogenidivapaata metyyllilitiumia (520 ml 1,4 M eetteriliuosta, 0,73 mol). Kun seosta oli sekoitettu 0 °C:ssa 15 minuuttia, liuos, jossa oli 3-metyyli-2-sykloheksen-1-onia (20,0 g, 0,18 mol) eetterissä (50 ml) lisättiin ja sekoitusta jatkettiin tunnin ajan. Syntyneeseen seokseen lisättiin THF (50 ml) ja HMPA (25 ml) ja 15 minuutin kulu-
 20 luttua metyyliisyaaniformiaattia (45,0 g, 0,53 mol) THF:ssa (20 ml) ja reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin kolme tuntia. Reaktioseokseen kaadettiin 2 N HCl:ää (50 ml). Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin Et₂O:lla (1 x 500 ml). Yhdistetyt orgaaniset uut-
 25 teet pestiin kyllästetyllä NH₄Cl-liuoksella (3 x 50 ml), H₂O:lla (2 x 50 ml), suolaliuoksella (1 x 50 ml) ja kuivat-
 tiin (Na₂SO₄). Poistamalla liuotin vakuuissa ja puhdistamalla Kugelrohr-tislauksella saatiin 34,0 g (99 %) metyyli-2,2-dimetyylisykloheksan-6-onikarboksy-laattia, kp. 80 - 84 °C/0,6 mmHg.

30 b) Metyyli-2-bentsyyli-6,6-dimetyylisykloheks-2-eeni-1-karboksy-laatti ja metyyli 2-bentsyyli-6,6-dimetyylisykloheks-1-eenikarboksy-laatti:

Hapanta Amberlyst-15 hartsia (25,0 g) sekoitettiin polyfosforihapon (3,0 g) ja fosforihapon (3,0 g) kanssa ja
 35 lämmitettiin vakuuissa 60 °C:ssa kaksi tuntia. Syntynyt

hartsia sekoitettiin metyyli-2,2-dimetyylisykloheksan-6-onikarboksylaatin (34,0 g, 0,18 mol), bentsyylimerkaptaanin (50,0 g, 0,40 mol) ja jauhettujen molekyyliseulojen 4Å (20,0 g) kanssa vedettömässä dikloorietaanissa (700 ml) ja
 5 lämmitettiin refluksointilämpötilassa typen alla 18 tuntia ja jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Kiintoaine suodatettiin pois, suodos väkevöitiin vakuuissa ja bentsyylimerkaptaanilylimäärä tislattiin pois. Kolvijäännös puhdistettiin kromatografoimalla (2:1, MDC:heksaani), jolloin saatiin 11,3 g (21 %) seosta, jossa oli metyyli-2-bentsyyli-
 10 tio-6,6-dimetyylisykloheksen-2-äänikarboksylaattia ja metyyli-2-bentsyyli-6,6-dimetyylisykloheks-1-äänikarboksylaattia.

c) Mainittu seos (11,3 g, 0,04 mol) liuotettiin metyleenidikloridiin (25 ml), laimennettiin jääetikalla (65 ml), vedellä (10 ml), jäähdytettiin -10 °C:seen, ja kloorikaasua johdettiin seoksen läpi kunnes eksoterminen reaktio oli loppunut. Seosta sekoitettiin sitten 10 minuuttia ja haihdutettiin kuivaksi, jolloin saatiin seos,
 15 jossa oli metyyli-2-kloorisulfonyyli-6,6-dimetyylisykloheksen-2-äänikarboksylaattia ja metyyli-2-kloorisulfonyyli-6,6-dimetyylisykloheks-1-äänikarboksylaattia, joka liuotettiin 10 ml:aan THF:a ja lisättiin 25 ml:aan väkevää ammoniakiliuosta, jäähdyttämällä samalla jää/asetoni-hauteessa. Kun seosta oli sekoitettu kaksi tuntia reaktioseos väkevöitiin vakuuissa, jäännös liuotettiin veteen, tehtiin happamaksi pH-arvoon 1, 2 N HCl:llä ja uutettiin MDC:lla. Orgaaninen faasi kuivattiin ja väkevöitiin vakuu-
 20 missa, jolloin saatiin seos, jossa oli metyyli-2-aminosulfonyyli-6,6-dimetyylisykloheks-2-äänikarboksylaattia ja metyyli-2-aminosulfonyyli-6,6-dimetyylisykloheks-1-äänikarboksylaattia. Seos liuotettiin metanoliin (25 ml) ja lisättiin vasta valmistettuun liuokseen, jossa oli natriummetoksidia (0,20 mol) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 12 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin vakuuissa, lai-
 25
 30
 35

mennettiin vedellä ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen faasi heitettiin pois, ja vesifaasi tehtiin happamaksi pH-arvoon 1 väkevällä HCl:llä ja uutettiin MDC:lla. Orgaaniset uutteen, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuivaksi, jolloin saatiin 3,5 g (42 %) 4,4-dimetyyli-4,5,6,7-tetrahydro-1,2-bentsoisotiatsol-3-(2H)-oni-1,1-dioksidia (4,4-dimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrosakkariinia).

d) Seosta, jossa oli 4,4-dimetyyli-4,5,6,7-tetrahydro-1,2-bentsisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (1,0 g, 4,7 mmol), kloorimetyylifenyyliisulfidia (1,1 g, 7,0 mmol) ja tetrabutyyliammoniumbromidia (0,3 g, 0,93 mmol) tolueenissa (25 ml) refluksottiin typen alla 16 - 24 tuntia ja jäädytettiin sitten huoneenlämpötilaan. Syntynyt seos haihdutettiin kuivaksi ja jäännös kromatografoitiin sili-kageelillä eluoimalla hekseeni:MDC-seoksella (1:1 - 1:3), jolloin saatiin 1,0 g (67 %) 2-fenyyliitiometyyli-4,4-dimetyyli-4,5,6,7-tetrahydro-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (2-fenyyliitiometyyli-4,4-dimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrosakkariinia).

e) Liuosta, jossa oli 2-fenyyliitiometyyli-4,4-dimetyyli-4,5,6,7-tetrahydro-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (0,8 g, 2,4 mmol) käsiteltiin sulfuryylikloridilla (0,48 g, 3,5 mmol) ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia. Syntynyt keltainen liuos haihdutettiin kuivaksi, laimennettiin eetterillä (100 ml) ja pestiin kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella ja suolaliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin ja väkevöitiin vakuumissa, jolloin saatiin 0,6 g (95 %) 2-kloorimetyyli-4,4-dimetyyli-4,5,6,7-tetrahydro-1,2-bentsoisotiatsol-3(2H)-oni-1,1-dioksidia (2-kloorimetyyli-4,4-dimetyyli-4,5,6,7-tetrahydrosakkariinia), joka käsiteltiin dietyylifosfaatilla (1,05 g, 6,8 mmol) ja trietyyliamiinilla (0,7 g, 6,9 mmol) dikloorietaanissa (15 ml) 50 °C:ssa 16 tunnin ajan, minkä jälkeen seos jäädytettiin huoneenlämpötilaan. Syntynyt seos haihdutettiin

kuivaksi ja puhdistettiin flash-kromatografialla silika-
geelillä (40 % hekseenia etyyliasetaatissa), jolloin saa-
tiin 0,18 g (21 %) dietyyli-4,4-dimetyyli-4,5,6,7-tetra-
hydro-3-oksobentsoisotiatsolin-2-yylimetyyli-1,1-dioksidi-
5 fosfaattia (dietyyli-4,4-dimetyyli-4,5,6,7-tetrahydro-2-
sakkarinyylimetyylifosfaattia) värittömänä öljynä.

Esimerkki 25

Di-isopropyyli-6-etoksi-4-isopropyyli-2-sakkarinyy-
limetyylifosfaattia (esimerkki 19) voidaan myös valmistaa
10 menetelmällä, joka on samanlainen kuin esimerkissä 22, so.
saattamalladi-isopropyyli-6-hydroksi-4-isopropyyli-2-sak-
karinyylimetyylifosfaatti reagoimaan trifenyylifosfiinin,
etanolin ja dietyyliatsodikarboksylaatin kanssa.

Käyttämällä esimerkin 22 mukaista menetelmää mutta
15 käyttämällä glyserolidimetyyliketaalin sijaan vastaavaa
alkoholia, voidaan valmistaa taulukon 2 mukaiset di-iso-
propyyli-4-R₁-R₂-R₃-2-sakkarinyylimetyylifosfaatit.

Taulukko 2

	Esimerkki	R ₁	R ₂	R ₃
20	26	CH(CH ₃) ₂	6-OCH ₂ (CH ₃) ₂	H
	27	CH(CH ₃) ₂	6-(OCH ₂ CH ₂) ₂ OCH ₃	H
	28	CH(CH ₃) ₂	6-OCH ₂ COOCH ₃	H
	29	CH(CH ₃) ₂	6-OCH ₂ CH ₂ (OCH ₃)CH ₂ OCH ₃	H
	30	CH(CH ₃) ₂	6-O-syklobutylyli	H
25	31	CH(CH ₃) ₂	6-OP(O)(OCH ₂ CH ₃) ₂	H
	32	CH(CH ₃) ₂	6-OCH ₂ CH ₂ -1-morfolinyyli	H

Esimerkissä 29 käytetty 2,3-dimetoksi-1-propanoli
syntetisoitiin seuraavasti:

30 Liuosta, jossa oli 10,0 g (0,055 mol) DL-α-O-bent-
syyliglyserolia pienessä THF-määrässä lisättiin suspen-
sioon, jossa oli 15,38 g (0,137 mol) kalium-tert-butoksi-
dia 300 ml:ssa THF:a. Seosta sekoitettiin tunnin ajan huo-
neenlämpötilassa ja 18,72 g (0,132 mol) jodimetaania li-
sättiin. Valkea kiintoaine erottui heti. Reaktioseosta
35

sekoitettiin 10 tuntia huoneenlämpötilassa, jäähdytettiin, laimennettiin varovasti natriumkloridiliuoksella ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, 5-%:isella kloorivetyhapolla, vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin. Liuotin poistettiin ja jäännös puhdistettiin flash-kromatografialla, jolloin saatiin 1-bentsyylioksi-2,3-dimetoksipropaania, 9,16 g (79 %), öljynä.

Liuosta, jossa oli 8,8 g (0,042 mol) tätä ainetta 200 ml:ssa MeOH hydrogenoitiin käyttämällä 1,1 g 10-%:ista palladium/hiili-katalyyttiä 50 psi:n paineessa. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa jolloin, saatiin 4,4 g (87 %) 2,3-dimetoksi-1-propanolia.

15 Esimerkki 33

Saattamalla di-isopropyyli-6-hydroksi-4-isopropyyli-2-sakkarinyylimetyylifosfaattia (1 mol) MDC:ssa, reagoimaan trifluorimetaanisulfonihapponhydridin (1,3 mol) kanssa trietyyliamiinin (3 mol) läsnä ollessa 0 °C:ssa voidaan saada, tavanomaisen käsittelyn ja puhdistuksen jälkeen, di-isopropyyli-4-isopropyyli-6-trifluorimetaanisulfonyylioksi-2-sakkarinyylimetyylifosfaattia.

Esimerkki 34

Saattamalla typpi-atmosfäärissä esimerkin 33 mukainen tuote (1 mol), p-dioksaanissa reagoimaan 1-metyyli-2-trimetyyli-stannyyli-pyrrolin (1,6 mol) kanssa tetrakis-(trifenyyli-fosfiini)palladium(0):n (0,02 mol), litiumkloridin (3,1 mol) ja 2,6-di-tert-butyli-4-metyylifenolin (0,1 mol) läsnä ollessa refluksointilämpötilassa, voidaan saada tavanomaisen käsittelyn ja puhdistuksen jälkeen, di-isopropyyli-4-isopropyyli-6-[2-(1-metyylipyrrolyyli)]-2-sakkarinyylimetyylifosfaattia.

Esimerkki 35

Saattamalla esimerkin 33 (mukainen tuote (1 mol) THF:ssa reagoimaan 40-%:isen dimetyyliamiinin vesiliuoksen

(4,4 mol) kanssa huoneenlämpötilassa, voidaan saada tavanomaisen käsittelyn ja puhdistuksen jälkeen di-isopropyyli-6-dimetyyliamino-4-isopropyyli-2-sakkarinyylimetyyllifosfaattia.

5 **Esimerkki 36**

Saattamalla di-isopropyyli-6-hydroksi-4-isopropyyli-2-sakkarinyylimetyyllifosfaatti tolueenissa reagoimaan di-(sek-butoksimetyyli)metyyliamiinin kanssa 80 °C:ssa, voidaan saada tavanomaisen käsittelyn ja puhdistuksen jälkeen, fosforihappodi-isopropyyli-4-isopropyyli-8-metyyli-2,3,7,8-tetrahydro-9H-1,3-oksatsino-[6,5-g]-3-oksobentsoisotiatsol-2-yyylimetyyli-1,1-dioksidiesteriä.

Esimerkki 37

Käsittelemällä di-isopropyyli 6-(2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan -4-yyli)metoksi-4-isopropyyli-2-sakkarinyylimetyyllifosfaattia (esimerkki 22) (1 mol) p-tolueenisulfonihappomonohydraatilla (0,8 mol) metanoli:kloroformi-seoksessa huoneenlämpötilassa, voidaan saada tavanomaisen käsittelyn ja puhdistuksen jälkeen, di-isopropyyli-6-(2,3-dihydroksipropoksi)-4-isopropyyli-2-sakkarinyylimetyyllifosfaattia.

Esimerkki 38

Saattamalla di-isopropyyli 6-hydroksi-4-isopropyyli-2-sakkarinyylimetyyllifosfaattia (1 mol) asetonissa reagoimaan tert-butylibromiasetaatin (3,4 mmol) kanssa vedettömän kaliumkarbonaatin (1,96 mol) läsnä ollessa huoneenlämpötilassa, voidaan saada, tavanomaisen käsittelyn ja puhdistuksen jälkeen, di-isopropyyli-6-(2-tert-butoksi-2-oksoetoksi)-4-isopropyyli-2-sakkarinyylimetyyllifosfaattia.

Esimerkki 39

Käyttämällä esimerkissä 38 bentsyylibromiasetaattia tert-butylibromiasetaatin sijaan voidaan saada di-isopropyyli 6-(2-bentsyylioksi-2-oksoetoksi)-4-isopropyyli-2-sakkarinyylimetyyllifosfaattia joka voidaan muuttaa hydro-

genoimalla palladium/hiili-katalyytillä di-isopropyyli-6-karboksimetoksi-4-isopropyyli-2-sakkarinyylimetyylifosfaatiksi.

Esimerkki 40

5 Käyttämällä esimerkin 3 mukaista menetelmää, mutta käyttämällä 2-kloorimetyyli-4-hydroksisakkariinia 2-kloorimetyyli-4-isopropyyli-6-metoksisakkariinin sijaan voidaan saada dibentsyyli-4-hydroksi-2-sakkarinyylimetyylifosfaattia.

10 Esimerkki 41

Käyttämällä menetelmää, joka on samanlainen kuin esimerkissä 22, dibentsyyli-4-hydroksi-2-sakkarinyylimetyylifosfaatti voidaan saattaa reagoimaan dietyylidiatsokarboksylaatin, trifenyylifosfiinin ja bentsyylialkoholin 15 kanssa, jolloin saadaan dibentsyyli-4-bentsyylioksi-2-sakkarinyylimetyylifosfaattia.

Käyttämällä esimerkin 3 mukaista menetelmää kukin valmistusten 1 - 86 mukaisista 4-R₁-R₂-R₃-2-kloorimetyyli-sakkariineista, valmistusten 87, 88, 92E - 94E, 95 ja 96 20 mukaisista 4-R₄-4-R₅-6-R₆-kloorimetyyli-4,5,6,7-tetrahydro-sakkariineista ja valmistusten 89 - 91 mukaisista 4,7-metano-, 4,7-dimetyylimetano- ja 4,7-etano-4,5,6,7-tetrahydro-sakkariineista voidaan saattaa reagoimaan kunkin tauluk-
25 kohen 3 ja 4, kaavan III mukaisten fosforihappodiestereiden, fosfonihappomonoestereiden ja fosfiinihappojen kanssa vastaavaksi kaavojen I, II ja IIA mukaisiksi yhdisteiksi.

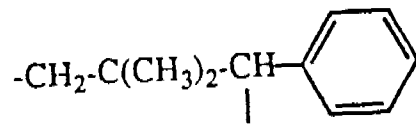
Taulukko 3

Kaava III

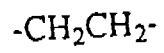
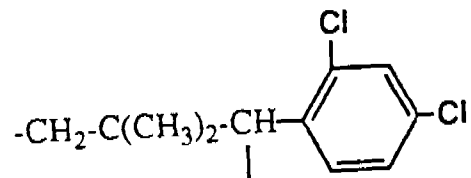
	m / n	A	B
5	1 / 1	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	1 / 1	CH ₂ (CH ₂) ₈ CH ₃	CH ₂ (CH ₂) ₈ CH ₃
10	1 / 1	C ₆ H ₄ -4-(OCH ₃)	C ₆ H ₄ -4-(OCH ₃)
	0 / 1	Ph	CH ₂ Ph
	0 / 1	Ph	2- pyridinyyli
	0 / 1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃
	0 / 1	Ph	CH ₃
15	0 / 1	CH ₃	CH ₃
	0 / 1	CH ₃	CH ₂ CH ₃
	0 / 0	Ph	CH ₂ CH ₃
	0 / 0	Ph	CH ₂ (CH ₃) ₂
	0 / 0	Ph	CH ₂ Ph
20	0 / 0	CH ₃	CH ₃
	0 / 0	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
	0 / 0	CH ₃ (CH ₂) ₈ CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₈ CH ₂

Taulukko 4

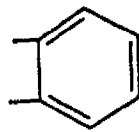
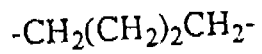
5



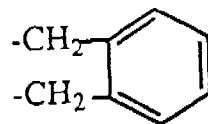
10



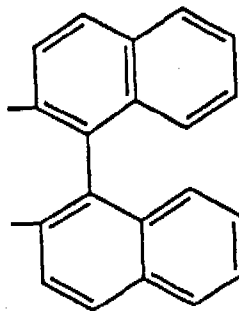
15



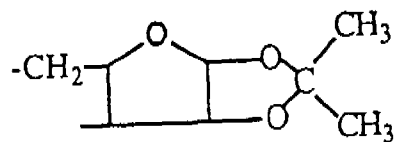
20



25



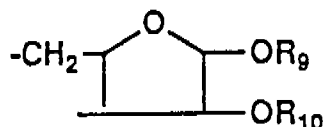
30



Taulukon 3 mukaiset metyyllifosfonihappomono(2-metyylipropyli) esterit ja metyyllifosfonihappomonofenyyliesterit voidaan valmistaa metyyllifosfonokloridihappo-(2-metyylipropyli)esteristä ja metyyllifosfonokloridihappofenyyliestereistä vastaavasti hydrolysoimalla.

Taulukon 3 mukaiset etyyllifenyylifosfiinihapot ja isopropyylifenyylifosfiinihapot voidaan valmistaa tavanomaisella O-alkyylikatkaisulla vastaavista metyylieste-
reistä esim., saattamalla ne reagoimaan trimetyylisilyyli-
bromidin $[(CH_3)_3SiBr]$ kanssa ja hydrolysoimalla näin synty-
neet trimetyylisilyyliesterit.

Hydrolysoimalla tavanomaisella tavalla happamissa olosuhteissa kussakin tapauksessa yhdisteet, jotka saadaan saattamalla valmistusten 1 - 96 mukaiset kloorimetyyliyh-
disteet reagoimaan kaavan III mukaisten yhdisteiden kans-
sa, joissa A ja B yhdessä tarkoittavat



jossa R_9 ja R_{10} yhdessä tarkoittavat isopropylideeniä (taulukko 4) saadaan vastaava yhdiste, jossa R_9 ja R_{10} kummatkin tarkoittavat vetyä.

HLE-inhibitiokompleksin inhibitiiovakion, K_i , mit-
taus on kuvattu varsinaisesti reversiibeleille inhibitiio-
vakioille koskien yleensä kilpailevia inhibiittoreita
[Cha, Biochem. Pharmacol., 24, 2177 - 2185 (1975)]. Kek-
sinnön mukaiset yhdisteet eivät kuitenkaan muodosta varsi-
naisesti reversiibeleitä inhibiittorikomplekseja, vaan
entsyymi kuluttaa niitä jonkin verran. Siten, sen sijaan
että mitattaisiin K_i , kalkyloidaan K_i^* , jonka määritelmä
on suhde k_{off}/k_{on} , entsyymin reaktivoitumisen nopeus suh-
teessa entsyymin inaktivoitumisen nopeuteen. Arvot k_{off} ja
 k_{on} mitataan ja K_i^* kalkyloidaan.

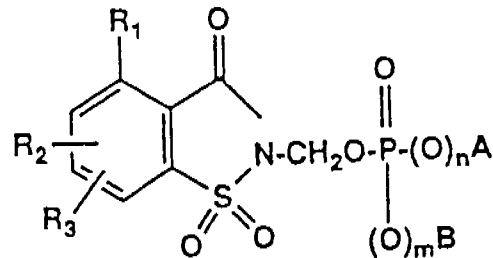
- Entsyyimaattisen aktiivisuuden inaktivoitumisen nopeus k_{on} , määritettiin testattaville yhdisteille mittamalla vastaava entsyyimiaktiivisuus määrätalavuudessa ajan funktiona testattavan yhdisteen lisäyksen jälkeen. Piirtämällä entsyyimiaktiivisuuden logaritmi ajan funktiona saatiin havaittu inaktivoitumisen nopeus, $k_{obs} = \ln 2 / t_{1/2}$, jossa $t_{1/2}$ on aika, jolloin entsyyimiaktiivisuus vähenee 50 %:lla. Inaktivoitumisen nopeus on yhtä kuin $k_{on} = k_{obs} / [I]$, jossa $[I]$ on inhiboivan yhdisteen konsentraatio.
- Reaktivointivakio k_{off} määritetään samalla tavalla, ja sitten inhibitiovakio K_i^* lasketaan kaavalla $K_i^* = k_{off} / k_{on}$.
- K_i^* -arvot esimerkkien 1 - 22 mukaisille yhdisteille olivat välillä 0,035 - 100 nM.
- Esimerkin 13 mukaisen yhdisteen K_i^* -arvo oli 0,035.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava

on

5



10

I

jossa:

R_1 on vety, halogeeni, alempi-alkyyli, perfluori-alempi-alkyyli, perkloori-alempi-alkyyli, alempi-alkenyylili, alempi-alkynyylili, syaani, amino, alempi-alkyyliamino, di-alempi-alkyyliamino, karboksamido, alempi-alkoksi, bentsyylioksi, hydroksi, alempi-alkoksi-karbonyyli tai fenyyli;

R_2 ja R_3 ovat itsenäisesti vety tai substituentti missä tahansa vapaassa 5-, 6- tai 7-asemassa, joka on valittu ryhmästä halogeeni, syaani, nitro, N=B, 1-alempi-alkyyli-2-pyrrolyyli, alempi-alkyyლისulfonyyliamino, polyfluori-alempi-alkyyლისulfonyyliamino, polykloori-alempi-alkyyლისulfonyyliamino, aminosulfonyyli, alempi-alkyyli, polyfluori-alempi-alkyyli, polykloori-alempi-alkyyli, sykloalkyyli, alempi-alkoksi, hydroksi, karboksi, karboksamido, hydroksi-alempi-alkyyli, formyylili, aminometyyli, polyfluori-alempi-alkyyლისulfonyyli, polykloori-alempi-alkyyლისulfonyyli, alempi-alkyyლისulfonyyliaminosulfonyyli, alempi-alkoksikarbonyyli-alempi-alkyyliamino, alempi-alkyylikarbonyyliamino, alempi-alkoksi-poly-alempi-alkyleenioksi, sykloalkyylioksi, hydroksi-alempi-alkoksi, polyhydroksialkoksi, tai sen asetaali tai ketaali, polyalkoksialkoksi, (alempi-alkoksi)₂P(O)O-, -SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -O-(C₁₋₁₀-alkyleeni)-COOR, -O-(C₁₋₁₀-alkyleeni)-COOH ja

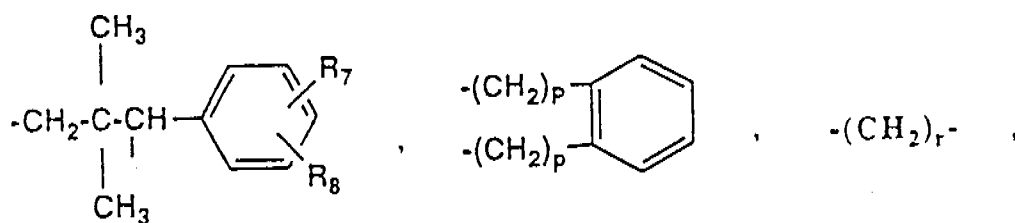
-O-(C₂₋₁₀-alkyleeni)-N=B, jossa R on alempi-alkyyli, fenyyli, bentsyyli tai naftyyli, tai fenyyli tai naftyyli, jossa substituenttina on 1 - 2 substituenttia valittuina ryhmästä alempi-alkyyli, alempi-alkoksi tai halogeeni, ja
 5 -N=B on kaikissa tapauksissa amino, alempi-alkyyliamino, di-alempi-alkyyliamino, 1-atsetidinyyli, 1-pyrrolidinyyli, 1-piperidinyyli, 4-morfolinyyli, 1-piperatsinyyli, 4-alempi-alkyyli-1-piperatsinyyli, 4-bentsyyli-1-piperatsinyyli, 1-imidatsolyyli tai (karboksi-alempi-alkyyli)amino;

10 tai R₂ ja R₃ tarkoittavat kolmen tai neljän atomin muodostamaa substituoimatonta tai metyloitua tyydytettyä siltaa, joka yhdistää 5,6- tai 6,7-asemissa olevat hiiliatomit, jolloin silta-atomit koostuvat yhdestä tai kahdesta hiiliatomista ja kahdesta samanlaisesta tai erilaisesta
 15 heteroatomista valittuina ryhmästä happi, rikki ja typpi;

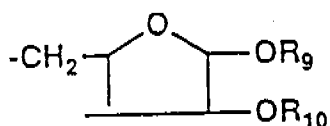
m ja n ovat itsenäisesti 0 tai 1;

kun m ja n ovat 1, A ja B ovat itsenäisesti vety, alempi-alkyyli, fenyyli, alempi-alkoksifenyyli tai bentsyyli, tai, tarkoittavat yhdessä

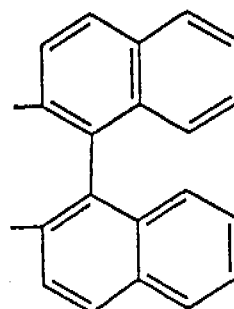
20



25



tai



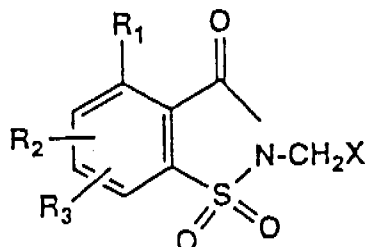
30

joissa R₇ ja R₈ ovat itsenäisesti vety tai kloori, R₉ ja R₁₀ ovat kumpikin vety tai tarkoittavat yhdessä isopropylideeniä, p on 0 tai 1 ja r on 2, 3 tai 4;

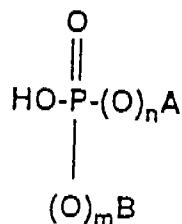
35

kun m on 1 ja n on 0, A ja B ovat itsenäisesti
alempi-alkyyli, fenyyli, bentsyyli tai 2-pyridinyyli; ja

kun m ja n ovat 0, A ja B ovat itsenäisesti alempi-
alkyyli, fenyyli tai alempi-alkoksifenyyli, t u n n e t -
5 t u siitä, että 4- R_1 - R_2 - R_3 -2-halogeenimetyylisakkariini,
jonka kaava on



jossa X tarkoittaa halogeenia, saatetaan reagoimaan fosfo-
rihappodiesterin, fosfonihappomonoesterin tai fosfiiniha-
pon kanssa, jonka kaava on



happoa vastaanottavan aineen läsnä ollessa, jossa A ja B
tarkoittavat samaa kuin yllä, paitsi että A ja B eivät voi
tarkoittaa vetyä, ja haluttaessa hydrogenoidaan näin saatu
yhdiste, jossa m ja n on 1 ja A ja B tarkoittavat bentsyy-
liä vastaavan yhdisteen, jossa A ja B tarkoittavat vetyä,
saamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan
I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u
siitä, että

R_1 on vety, alempi-alkyyli tai alempi-alkoksi;

R_2 on alempi-alkoksi, polyalkoksialkoksi, alem-
pi-alkoksi-poly-alempi-alkyleenioksi tai polyhydroksial-
koksi, tai sen ketaali tai asetaali;

R_3 on vety tai alempi-alkoksi;

m ja n ovat molemmat 0 tai 1;

kun m ja n ovat 1, A ja B ovat itsenäisesti vety, alempi-alkyyli, fenyyli, alempi-alkoksifenyyli tai bentsyyli; ja

5 kun m ja n ovat 0, A ja B ovat itsenäisesti alempi-alkyyli, fenyyli tai alempi-alkoksifenyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

R_1 on vety, alempi-alkyyli tai alempi-alkoksi;

10 R_2 on vety, hydroksi, alempi-alkoksi tai polyhydroksialkoksi, tai sen ketaali tai asetaali, erityisesti dihydroksialkoksi, tai sen ketaali tai asetaali;

R_3 on vety;

m ja n ovat molemmat 0 tai 1;

15 kun m ja n ovat 1, A ja B ovat itsenäisesti, vety, alempi-alkyyli, fenyyli, alempi-alkoksifenyyli tai bentsyyli; ja

kun m ja n ovat 0, A ja B ovat itsenäisesti, alempi-alkyyli, fenyyli tai alempi-alkoksifenyyli.

20 4. Menetelmä patenttivaatimuksen 3 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että A ja B ovat identtiset.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa bentsyylioksia, t u n n e t t u siitä, että vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 tarkoittaa hydroksia saatetaan reagoimaan bentsyylialkoholin kanssa dietyyliat-sodikarboksylaatin ja trifenyylifosfiinin läsnä ollessa.

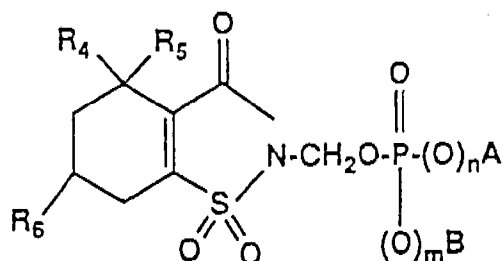
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 ja R_3 ovat itsenäisesti alempi-alkoksi, alempi-alkoksi-poly-alempi-alkyleenioksi, sykloalkyylioksi, polyhydroksialkoksien asetaali tai ketaali, polyalkoksialkoksi, (alempi-alkoksi)₂-P(O)O-, -O-(C₁₋₁₀-alkyleeni)-COOR tai -O-(C₂₋₁₀-alkyleeni)-N=B, t u n n e t t u siitä, että yllä määriteltyjen

radikaalien R_2 ja R_3 vastaava alkoholi saatetaan reagoimaan vastaavan kaavan I mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_2 ja R_3 tarkoittavat itsenäisesti hydroksia dietyyliatsodikarboksylaatin ja trifenyylifosfiinin läsnä ollessa.

5 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_2 ja R_3 tarkoittavat itsenäisesti $-O-(C_{1-10}\text{-alkyleeni})-\text{COOH}$, t u n n e t t u siitä, että vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa jossa R_2 ja R_3 tarkoittavat itsenäisesti $-O-(C_{1-10}\text{-alkyleeni})-\text{COOR}$, jossa R tarkoittaa bentsyyliä, hydrogenoidaan palladium/hiili-katalyytin läsnä ollessa.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa jompikumpi tai molemmat R_2 ja R_3 tarkoittavat polyhydroksialkoksia, t u n n e t t u siitä, että vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa jompikumpi tai molemmat R_2 ja R_3 tarkoittavat polyhydroksialkoksia asetaalia tai ketaalia hydrolysoidaan hapon läsnä ollessa.

9. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava
20 on

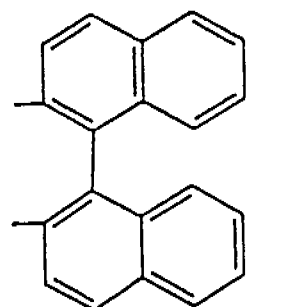
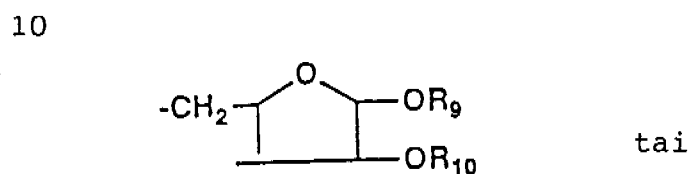
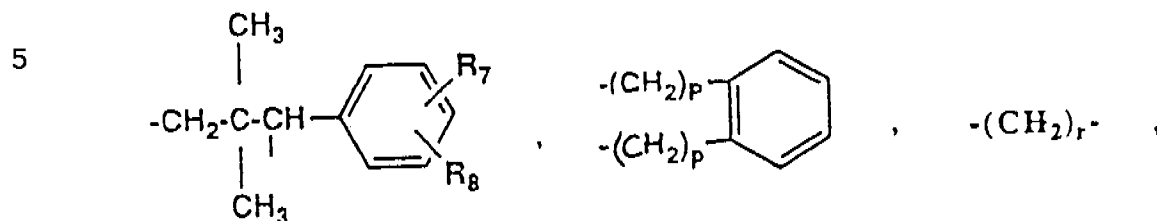


II

jossa:

- 30 R_4 on vety, alempi-alkyyli tai fenyyli;
 R_5 on vety tai primäärinen alempi-alkyyli; tai
 R_4 ja R_5 tarkoittavat yhdessä etyleeniä;
 R_6 tarkoittaa vetyä tai alempaa alkoksia;
 m ja n ovat itsenäisesti 0 tai 1;

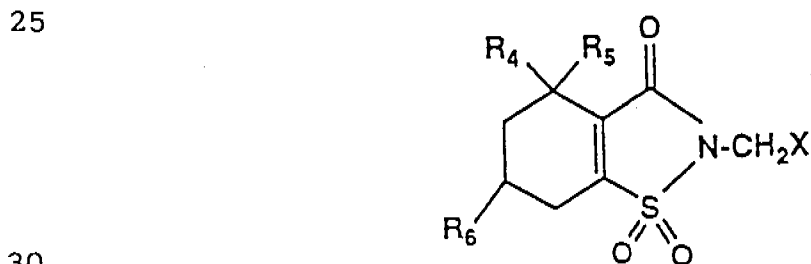
kun m ja n ovat 1, A ja B ovat itsenäisesti vety, alempi-alkyyli, fenyyli, alempi-alkoksifenyyli tai bentsyyli, tai tarkoittavat yhdessä:



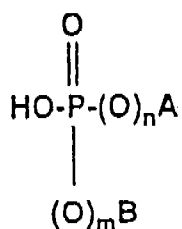
joissa R_7 ja R_8 ovat itsenäisesti vety tai kloori, R_9 ja R_{10} kukin on vety tai tarkoittavat yhdessä isopropylideeniä, p on 0 tai 1 ja r on 2, 3 tai 4;

20 kun m on 1 ja n on 0, A ja B ovat itsenäisesti alempi-alkyyli, fenyyli, bentsyyli tai 2-pyridinyyli; ja

kun m ja n ovat 0, A ja B ovat itsenäisesti alempi-alkyyli, fenyyli tai alempi-alkoksifenyyli, tunnettu siitä, että 4- R_4 -4- R_5 -6- R_6 -4,5,6,7-tetrahydro-2-halogeeni-metyylisakkariini, jonka kaava on

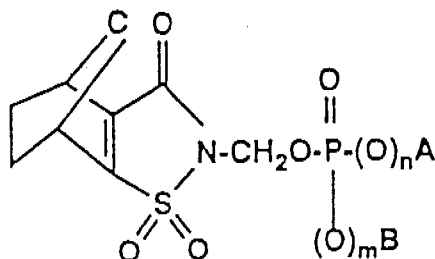


jossa X tarkoittaa halogeenia, saatetaan reagoimaan fosforihappodiesterin, fosfoni happomonoesterin tai fosfiinihapon kanssa, jonka kaava on



happoa vastaanottavan aineen läsnä ollessa, jossa A ja B tarkoittavat samaa kuin yllä, paitsi että A ja B eivät voi tarkoittaa vetyä, ja haluttaessa hydrogenoidaan näin saatu yhdiste, jossa m ja n ovat 1 ja A ja B tarkoittavat bentsyyliä vastaavan yhdisteen, jossa A ja B tarkoittavat vetyä, saamiseksi.

10. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

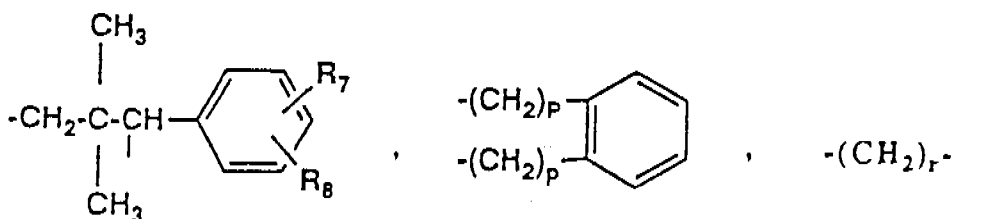


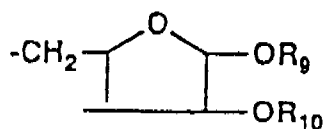
IIA

jossa

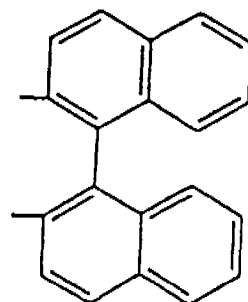
C tarkoittaa metyleeniä, etyleeniä tai dimetyylimetyyleeniä;

m ja n tarkoittavat itsenäisesti 0 tai 1; A ja B tarkoittavat itsenäisesti vetyä, alempaa alkyyliä, fenyyliä, alempaa alkoksifenyyliä tai bentsyyliä, tai tarkoittavat yhdessä





tai



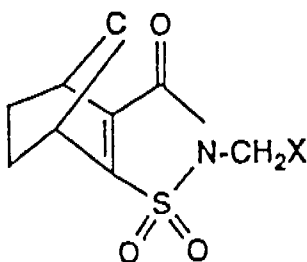
5

joissa R_7 ja R_8 ovat itsenäisesti vety tai kloori, R_9 ja R_{10} kukin on vety tai tarkoittavat yhdessä isopropylidee-
niä, p on 0 tai 1 ja r on 2, 3 tai 4;

10 kun m on 1 ja n on 0, A ja B ovat itsenäisesti al-
empi-alkyyli, fenyyli, bentsyyli tai 2-pyridinyyli; ja

kun m ja n ovat 0, A ja B ovat itsenäisesti alempi-
alkyyli, fenyyli tai alempi-alkoksifenyyli,

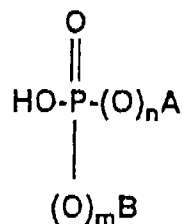
15 t u n n e t t u siitä, että 4,7-C-tetrahydro-2-halogeeni-
metyylisakkariini, jonka kaava on



20

jossa X tarkoittaa halogeenia, saatetaan reagoimaan fosfo-
rihappodiesterin, fosfonihappomonoesterin tai fosfiiniha-
pon kanssa, jonka kaava on

25



30

happoa vastaanottavan aineen läsnä ollessa, jossa A ja B
tarkoittavat samaa kuin yllä, paitsi että A ja B eivät voi
tarkoittaa vetyä, ja haluttaessa hydrogenoidaan näin saatu
yhdiste, jossa m ja n ovat 1 ja A ja B tarkoittavat bent-
syyliä, vastaavan yhdisteen, jossa A ja B tarkoittavat
35 vetyä, saamiseksi.

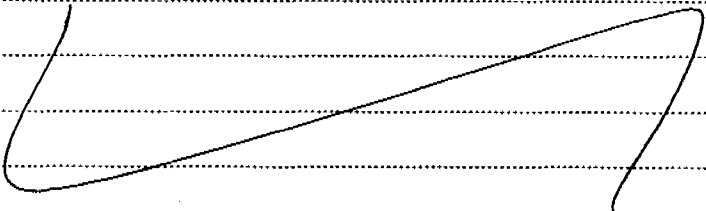
PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

Patentti- ja innovaatiolinja

TUTKIMUSRAPORTTI

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
925875	C07F 9/6541
☐ jatkuu kääntöpuolella	

TUTKITTU AINEISTO	
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE , CH, EP, WO, GB, US	
C07F 9/6541	
C07F 9/65	
C07D 275/06	
☐ jatkuu kääntöpuolella	
Muu aineisto	
EPO viitejulkaisut	
☐ jatkuu kääntöpuolella	

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
		
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
8.9.1999	