(19) DANMARK

PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **152429 B**

(21) Patentansøgning nr.: **4904/77**

(22) Indleveringsdag: **04 nov 1977**

(41) Alm. tilgængelig: **06 maj 1978**

(44) Fremlagt: **29 feb 1988**

(86) International ansøgning nr.: **-**

(30) Prioritet: **05 nov 1976 FR 7633409**

(51) Int.Cl.[4] **C 07 D 319/08**
C 07 C 39/367

(71) Ansøger: ***ROUSSEL-UCLAF S.A.; 35; Boulevard des Invalides; 75007 Paris, FR**

(72) Opfinder: **Daniel *Humbert; FR, Francois *Clemence; FR, Michele *Dagnaux; FR**

(74) Fuldmægtig: **Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxinderivater**

(56) Fremdragne publikationer

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-benzodioxinderivater med den i krav 1's indledning angivne almene formel I', og denne fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Opfindelsen angår især en fremgangsmåde til fremstilling af produkterne med den almene formel I som angivet i krav 2's indledning.

Udtrykket alkyl med 1-5 carbonatomer kan f.eks. betegne methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert.-butyl og pentyl.

Udtrykket blandinger af disse isomere skal betegne blanding af racemiske isomere eller blanding af optisk aktive isomere i vilkårlige forhold.

Det kan især dreje sig om blandinger i vilkårlige forhold af racemiske forbindelser, blandinger i vilkårlige forhold af to optiske antipoder, blandinger i vilkårlige forhold af to optisk aktive diastereoisomere produkter.

Alkalimetal- eller jordalkalimetalsaltene af produkterne med formlen I, hvor R^1 betegner et hydrogenatom, kan f.eks. være natriumsaltene, kaliumsaltene, lithiumsaltene eller calciumsaltene.

Aminsaltene af produkterne med formlen I, hvor R^1 betegner et hydrogenatom, er de sædvanlige aminsalte. Blandt de sædvanlige aminsalte skal nævnes monoalkylaminerne såsom f.eks. methylamin, ethylamin, propylamin, dialkylaminer såsom f.eks. dimethylamin, diethylamin, di-n-propylamin, trialkylaminer såsom triethylamin. Man kan ligeledes nævne piperidin, morpholin, piperazin og pyrrolidin.

Additionssaltene med syrer kan f.eks. være de salte, som dannes med saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, salpetersyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, vinsyre, alkylmonosulfonsyrerne såsom f.eks. methansulfonsyre, ethansulfonsyre, propansulfonsyre, alkyldisulfonsyrer såsom f.eks. α,β-ethandisulfonsyre.

Med udtrykket isomer A betegnes den ene eller den anden af de to diastereoisomere racemiske former af produkterne med formlen I, som har to assymetriske carbonatomer.

Ifølge opfindelsen er fremgangsmåden til fremstillingen af produkterne defineret ved formlen I samt alkalimetal-, jordalkalimetal-, aluminium-, ammonium- og aminsalte af produkterne med formlen I ejendommelig ved det i krav 2's kendetegnende del anførte.

Under foretrukne betingelser for iværksættelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen udføres denne som følger:

- Alkalimetalsaltet af produktet med formlen III kan især være et natrium-, kalium- eller lithiumsalt.

- Det basiske kondensationsmiddel kan især være et alkalimetalalkylat såsom natriummethylat, natriumethylat eller natrium-tert.-butylat, et alkalimetalhydrid såsom natriumhydrid eller kaliumhydrid eller et alkalimetalamid såsom natriumamid, kaliumamid, lithiumamid, natrium.

- Omsætningen af produktet med formlen II med produktet med formlen III udføres i et organisk opløsningsmiddel såsom f.eks. benzen, toluen, xylen, ethylether, dioxan, dimethylformamid, tetrahydrofuran, hexamethylphosphorotriamid eller i en blanding af disse opløsningsmidler.

Man kan ligeledes arbejde i nærværelse af en forbindelse, der tjener som katalysator af typen crownethere såsom f.eks. dibenzo-18-crown-6-, dicyclohexyl-18-crown-6- eller 18-crown-6-ethere evt. i blanding med et organisk opløsningsmiddel som f.eks. dioxan.

Reaktionen kan udføres ved en temperatur fra -10°C til tilbagesvalingstemperaturen for reaktionsmilieuet.

- Man lader produktet med formlen II reagere med det basiske kondensationsmiddel, før man lader det reagere med produktet med formlen III.

Produkterne med den almene formel I, hvor R^1 betegner en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer, fremstilles, når de fremstilles ved esterificering af den tilsvarende syre, ved indvirkning på denne syre af en alkohol med formlen

R^1OH

hvor R^1 betegner en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer, fortrinsvis i surt milieu.

Man kan f.eks. arbejde i nærværelse af en syre såsom saltsyre eller p-toluensulfonsyre eller i nærværelse af en sur harpiks.

Esterne med den almene formel I, hvor R^1 betegner en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer, kan ligeledes fremstilles ved transesterificering.

Produkterne med formlen I, hvor R^1 betegner en methylgruppe, kan ligeledes fremstilles ved indvirkning af diazomethan på produktet med formlen I, hvor R^1 betegner et hydrogenatom, i et organisk opløsningsmiddel.

Esterne med den almene formel I kan ligeledes fremstilles på gængs måde ud fra et funktionelt derivat af den tilsvarende syre med formlen I såsom f.eks. syrechloridet. De funktionelle derivater af syrerne med formlen I fremstilles efter gængse metoder.

Alkalimetal-, jordalkalimetal-, aluminium-, ammonium- og aminsaltene af produkterne med formlen I ovenfor, hvor R^1 betegner et hydrogenatom, kan fremstilles ved indvirkning på produkterne med formlen I af de tilsvarende baser.

Basen kan være en mineralsk eller organisk base såsom f.eks. natriumhydroxid, kaliumhydroxid, lithiumhydroxid, calciumhydroxid, aluminiumhydroxid, natriumethylat, kaliumethylat, ammoniak eller en amin såsom f.eks. methylamin, ethylamin, propylamin, dimethylamin, diethylamin, di-n-propylamin, triethylamin, piperidin, morpholin, piperazin eller pyrrolidin.

Reaktionen udføres fortrinsvis i et opløsningsmiddel eller en blanding af opløsningsmidler såsom vand, ethylether, ethanol, acetone eller ethylacetat.

Under foretrukne betingelser for udførelsen af den omhandlede fremgangsmåde arbejder man som følger:

- Det funktionelle derivat af syren med formlen I kan f.eks. være en ester eller et syrehalogenid.

Det funktionelle derivat fremstilles ud fra syren med formlen I på gængs måde.

- Reaktionen udføres fortrinsvis i et organisk opløsningsmiddel såsom f.eks. benzen, toluen, xylen eller ethylether.

- Omdannelsen til salt af produkterne med formlen I', hvor R^1 betegner dialkylaminoalkyl, udføres på gængs måde.

- Hydrolysereaktionen udføres ved sur hydrolyse. Den benyttede syre kan f.eks. være saltsyre.

Produkterne med formlen I eller I' ovenfor har i det mindste ét asymetrisk carbonatom (carbon i 4-stillingen).

Omsætningen af et sådant produkt med formlen II med et produkt med formlen III ovenfor ifølge opfindelsen fører til opnåelsen af et produkt med formlen I eller I' med et asymmetrisk carbonatom i racemisk form, som man derpå kan spalte i dets optiske antipoder ved i teknikken kendte metoder som f.eks. dannelsen af salte ved hjælp af optisk aktive baser.

Det benyttede produkt med formlen II har et asymmetrisk carbonatom. Det kan benyttes i sin racemiske form eller i en optisk aktiv form. Produktet med formlen I eller I', som fås ud fra et sådant produkt med formlen II, omfatter to asymmetriske carbonatomer. Det eksisterer altså i forskellige isomere former, som kan fås separat ved i teknikken kendte metoder.

Racematerne eller de diastereoisomere optisk aktive produkter (som kan betegnes ved forstavelserne cis og trans), kan fås separat ved f.eks. selektiv krystallisation, ved modstrømsfordeling eller ved søjlechromatografi.

Disse racemater kan desuden spaltes i deres optiske enantiomorfe ved i teknikken kendte metoder som f.eks. dannelse af salte ved hjælp af optisk aktive baser.

De forskellige således opnåede isomere former kan ligeledes om ønsket blandes til opnåelse af en ønsket blanding.

Produkterne defineret ved den almene formel I' og navnlig I i racemisk eller optisk aktiv form eller i form af blandinger af disse isomere samt deres alkalimetal-, jordalkalimetal-, aluminium-, ammonium- og aminsalte og eventuelt deres additionssalte med syrer frembyder interessante farmakologiske egenskaber. De udviser især en kraftig hypolipemisk virkning. De reducerer plasmaets indhold af lipider: triglycerider og cholesterol.

Disse egenskaber retfærdiggør anvendelsen i terapien som medikamenter af produkterne defineret ved formlen I' og navnlig I ovenfor i racemisk eller optisk aktiv form eller i form af blandinger af disse isomere samt deres alkalimetal-, jordalkalimetal-, aluminium-, ammonium- og aminsalte, som er farmaceutisk acceptable, i det tilfælde, hvor R^1 eller $R^{1'}$ betegner et hydrogenatom, samt additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer af disse produkter med formlen I', hvor $R^{1'}$ betegner dialkylaminoalkyl.

Alle ovenfor definerede produkter udgør medikamenter, som er meget nyttige i den humane terapi, især til behandling af akut eller kronisk hyperlipemi, hjerteinsufficiens af atheromatøs oprindelse og kroniske anginøse tilstande.

Den sædvanlige dosis, som varierer efter det benyttede produkt, den behandlede patient og den pågældende lidelse, kan f.eks. være fra 0,05 til 1 g om dagen hos voksne ad oral vej.

Produkterne med formlen I' og navnlig I samt deres farmaceutisk acceptable salte defineret som ovenfor kan benyttes til fremstilling af farmaceutiske præparater, der som aktiv bestanddel indeholder i det mindste et af disse produkter eller salte.

Disse præparater fremstilles, så at de kan indgives ad fordøjelsesvejen eller parenteralt. De kan være faste eller flydende og foreligge i de i den humane medicin gængs benyttede farmaceutiske former såsom f.eks. uoversukrede eller oversukrede tabletter, gelatinekapsler, granulater, stikpiller eller injektionspræparater. De fremstilles efter de gængse metoder.

Den eller de aktive bestanddele kan inkorporeres deri sammen med i disse farmaceutiske præparater normalt benyttede tilsætningsstoffer såsom talkum, gummi arabicum, lactose, stivelse, magnesiumstearat, kakaosmør, vandige eller ikke-vandige bærestoffer, fedtstoffer af animalsk eller vegetabilsk oprindelse, paraffinderivater, glycoler, diverse fugte-, dispergerings- eller emulgeringsmidler samt konserveringsmidler.

Produkterne med formlen II er for størstedelen kendte.

Produkterne med formlen II, som er hidtil ukendte, kan fremstilles ved indvirkning af et benzophenonderivat svarende dertil i et organisk opløsningsmiddel af et organomagnesiumderivat med formlen

$$CH_3\text{-}Mg\text{-}Hal$$

hvor Hal betegner et chlor- eller bromatom. En sådan fremgangsmåde er illustreret nedenfor i den eksperimentelle del.

Nedenstående eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1.

6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre (blanding af to diastereoisomere racemater).

Man blander under omrøring 8,1 g natriumamid og 100 ml toluen, tilsætter dråbevis under omrøring en opløsning fremstillet ved opløsning af 24,9 g 5-chlor-2-hydroxy-α-methyl-α-phenylbenzenmethanol i 250 ml toluen, opvarmer blandingen til tilbagesvaling i 4 timer 30 minutter, bringer blandingen på stuetemperatur, tilsætter i småportioner under omrøring 18 g kaliumdichloracetat, tilsætter 20 ml hexamethylphosphortriamid, opvarmer til tilbagesvaling i 5 timer, afkøler blandingen indtil stuetemperatur, tilsætter langsomt 10 ml ethylacetat og derefter dråbevis 250 ml vand. Man samler den vandige fase, ekstraherer atter den organiske fase med 3 x 100 ml vand og forener de forskellige vandige ekstrakter, som man vasker med 3 x 100 ml ether. Man syrner den vandige ekstraktionsfase, som indeholder kaliumsaltet af det forventede produkt, ved gennembobling af svovlsyrlinganhydrid, og man ekstraherer med 4 x 100 ml ether. Man vasker etherekstraktionsfasen med 3 x 50 ml vand. Man tørrer den organiske fase over magnesiumsulfat, behandler med aktivkul og afdamper opløsningsmidlet under vakuum. Der fås 24 g råprodukt, som man krystalliserer af 100 ml af en blanding af cyclohexan og benzen (90:10), og man tørrer de opnåede krystaller og får 15,2 g 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre. Smp. 142°C.

Analyse: $C_{16}H_{13}ClO_4$

beregnet:	C% 63,06	H% 4,30	Cl% 11,63
fundet:	63,3	4,4	11,5

5-chlor-2-hydroxy-α-methyl-α-phenylbenzenmethanol, der benyttes som udgangsprodukt ved fremstillingen af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre, kan fremstilles på følgende måde:

Man dispergerer under omrøring 14 g magnesiumdrejespåner i 100 ml vandfri ether, tilsætter dråbevis og under omrøring en opløsning opnået ved opløsning af 76 g methyliodid i 200 ml vandfri ether, opvarmer til tilbagesvaling i 1 time, afkøler til 15-20°C og tilsætter derpå ved denne temperatur en opløsning opnået ved opløsning af 59 g 5-chlor-2-hydroxybenzophenon i 250 ml vandfrit benzen, afdestillerer etheren delvis og opvarmer derpå atter til tilbagesvaling i 2 timer. Derpå afkøler man blandingen til en temperatur på 5-10°C og tilsætter dråbevis 250 ml 3 N saltsyre.

Man dekanterer og samler den organiske fase og vasker den vandige fase med 2 x 100 ml benzen.

Man vasker den organiske ekstraktionsfase med vand og derefter med en mættet opløsning af natriumbicarbonat og endelig med 2 x 50 ml vand. Man tørrer den organiske fase over magnesiumsulfat, afdamper derpå opløsningsmidlet under vakuum og får 58,9 g krystaller, som man optager i petroleumsether (kp. 60-80°C) og får 53 g 5-chlor-2-hydroxy-α-methyl-α-phenylbenzenmethanol. Smp. 106°C.

Analyse:	$C_{14}H_{13}ClO_2$				
beregnet:	C% 67,61	H%	5,27	Cl%	14,26
fundet:	67,8		5,4		14,2

Eksempel 2.

Isomer A og B af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2--carboxylsyremethylester.

Man fremstiller en opløsning af 2,25 g diazomethan i 150 ml methylenchlorid, afkøler denne opløsning til 5°C og tilsætter dråbevis ved 5°C en opløsning fremstillet ved opløsning af 3,3 g 6-chlor--4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre i form af en blanding af de to diastereoisomere racemater fremstillet i eksempel 1 i 75 ml methylenchlorid. Man omrører 1 time ved stuetemperatur og lader derpå opløsningen henstå i 24 timer. Man tilsætter derpå 10 ml eddikesyre og inddamper derefter opløsningsmidlet under vakuum. Der fås 4,2 g 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester i form af en blanding af de to diastereoisomere racemater.

Man underkaster den opnåede rest chromatografi på silicagelsøjle, idet man eluerer med en blanding af ethylether og petroleumsether (kp. 60-80°C) (20:80) og får 1 g isomer A af 6-chlor-4-methyl--4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester. Smp. 114-115°C.

Analyse:	$C_{17}H_{15}ClO_4$				
beregnet:	C% 64,06	H%	4,74	Cl%	11,12
fundet:	63,9		4,7		11,4

N.M.R.spektrum (basisfrekvens for det benyttede apparat: 60 Hz):

- CH_3 ved 117 Hz,
- $COOCH_3$ ved 232 Hz,
- Hydrogen i 2-stillingen ved 311 Hz,
- Aromatiske grupper fra 410 til 445 Hz.

Man får også 0,6 g isomer B af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-

-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester. Smp. 102°C.

Analyse: $C_{17}H_{15}ClO_4$

beregnet:	C% 64,06	H% 4,74	Cl% 11,12
fundet:	64,0	4,8	11,3

N.M.R.spektrum (basisfrekvens for det benyttede apparat: 60 Hz):

- CH_3 ved 125 Hz,
- $COOCH_3$ ved 228 Hz,
- Hydrogen i 2-stillingen ved 341 Hz,
- aromatiske grupper fra 405 til 455 Hz.

Isomer A = (2 RS, 4 SR) eller trans
Isomer B = (2 RS, 4 RS) eller cis.

Eksempel 3.

Isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre.

Man blander 14 g isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester fremstillet i eksempel 2 og som resultat af en anden iværksættelse af arbejdsmåden beskrevet i eksempel 2, 2,8 g kaliumhydroxidtabletter, 32 ml vand og 160 ml methanol, omrører i 22 timer ved stuetemperatur, tilsætter 320 ml vand, vasker den vandige fase med 2 x 160 ml ether, syrner derpå den vandige opløsning med 2 N saltsyre, ekstraherer den opnåede udfældning med 3 x 320 ml ether, vasker den organiske ekstraktionsfase med 2 x 160 ml vand, tørrer den over magnesiumsulfat og inddamper til tørhed. Der fås 13 g krystaller. Man omkrystalliserer 3,9 g deraf 100 ml af en blanding af ethylacetat og cyclohexan (20:80) og tørrer. Der fås 3,3 g isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre. Smp. 175-176°C.

Analyse: $C_{16}H_{13}ClO_4$

beregnet:	C% 63,06	H% 4,30	Cl% 11,63
fundet:	63,3	4,6	11,3

N.M.R.spektrum (basisfrekvens: 60 Hz):

- CH_3 ved 117 Hz,
- hydrogen i 2-stillingen ved 313 Hz,
- COOH ved 468 Hz,
- aromatiske grupper fra 412 til 443 Hz.

Isomer A = (2 RS, 4 SR) eller cis.

Eksempel 4.

Isomer B af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre.

Man blander 5,3 g isomer B af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester fremstillet i eksempel 2

og som resultat af en anden gennemførelse af arbejdsmåden i eksempel 2, 10 ml vand, 1,2 g kaliumhydroxidtabletter og 50 ml methanol, omrører 20 timer ved stuetemperatur, tilsætter 200 ml vand, vasker den vandige fase med 2 x 80 ml ether og syrner derpå den vandige opløsning med 2 N saltsyre, ekstraherer med 3 x 100 ml ether, forener ekstrakterne, vasker ekstrakten med 2 x 80 ml vand, tørrer etherfasen over magnesiumsulfat, afdamper opløsningsmidlet under vakuum og får 4,8 g krystaller, som man omkrystalliserer af en blanding af cyclohexan og ethylacetat (80:20), tørrer og får 4,4 g isomer B af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre. Smp. 171°C.

Analyse: $C_{16}H_{13}O_4Cl$

beregnet:	C% 63,06	H% 4,30	Cl% 11,63
fundet:	63,1	4,4	11,7

N.M.R.spektrum (basisfrekvens: 60 Hz):

- CH_3 ved 124 Hz,
- COOH ved 329 Hz,
- hydrogen i 2-stillingen ved 341 Hz,
- aromatiske grupper fra 408 til 445 Hz.

Isomer B = (2 RS, 4RS) eller trans

Eksempel 16.

Isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodicxin-2-carboxylsyreethylester.

Trin A: Isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin--2-carboxylsyrechlorid.

Man blander ved omrøring 4,9 g isomer A af 6-chlor-4-methyl--4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre fremstillet i eksempel 3 og 50 ml vandfrit benzen, afkøler suspensionen til 10°C og tilsætter derpå dråbevis 2,3 ml triethylamin og derefter ligeledes dråbevis og ved samme temperatur en opløsning af 1,5 ml thionylchlorid i 25 ml vandfrit benzen, opvarmer opløsningen til tilbagesvaling i 2 timer, afkøler til stuetemperatur, frasuger udfældningen og samler det forventede produkt i opløsning.

Trin B: Isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin--2-carboxylsyreethylester.

Man blander 3 ml absolut ethanol, 50 ml vandfrit benzen og 2,3 ml triethylamin og tilsætter dråbevis ved stuetemperatur opløsningen af syrechlorid fremstillet i trin A, holder under omrøring i 20 timer ved stuetemperatur, suger fra og vasker udfældningen af triethylamin-hydrochlorid med koldt benzen, vasker filtratet med 2 x 40 ml vand, tørrer den organiske fase med calciumchlorid, behandler med aktivkul, afdamper opløsningsmidlet under vakuum og får 9 g råprodukt, som man omkrystalliserer af 30 ml hexan. Efter tørring får man 4 g af det forventede produkt. Smp. 92°C.

Analyse:	$C_{18}H_{17}O_4Cl$		
beregnet:	C% 64,97	H% 5,15	Cl% 10,65
fundet:	65,1	5,3	10,8

N.M.R.spektrum (basisfrekvens: 60 MHz)(deuterochloroform):

- CH_3 i C_2H_5 ved 72,5 - 79,5 - 87 Hz,
- CH_3 i 4-stillingen ved 116 Hz,
- CH_2 i C_2H_5 ved 247,5 - 255 - 262 - 269 Hz,
- hydrogen i 2-stillingen ved 308 Hz,
- aromatiske grupper fra 412 til 441 Hz.

Isomer A = (2 RS, 4 SR) eller trans.

Eksempel 17.

Isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyrenatriumsalt.

Man blander 0,6 g natriumhydroxid og 250 ml absolut ethanol og tilsætter ved stuetemperatur 4,6 g isomer A af 6-chlor-4--methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre fremstillet i eksempel 3, og man opvarmer 5 minutter til kogning, filtrerer, afkøler til stuetemperatur, sætter 500 ml ether til filtratet og holder under omrøring i 16 timer ved stuetemperatur. Man filtrerer og får efter tørring 3,8 g af det forventede produkt. Smp. 160°C.

Analyse:	$C_{16}H_{12}O_4ClNa$		
beregnet:	C% 58,82	H% 3,70	Cl% 10,85
fundet:	58,5	3,8	10,7

Isomer A = (2 RS, 4 SR) eller trans

Eksempel 18.

d- og l-isomer af isomer A af 6-chlor-4-methyl-1-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre.

1) l-isomer.

Trin A: Salt af 1-l-p-nitrophenyl-2-amino-1,3-propandiol af l-isomeren af isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre.

Man blander 15,2 g isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre fremstillet i eksempel 3, 16,2 g 1-l-p-nitrophenyl-2-amino-1,3-propandiol og 800 ml ethylacetat.

Man opvarmer blandingen til tilbagesvaling og opretholder tilbagesvalingen efter udfældning af det dannede salt i 5 minutter. Man bringer på stuetemperatur, frasuger den fremkomne udfældning, skyller den med ethylacetat, tørrer under vakuum og får 10 g råprodukt. Man opbevarer moderludene til fraskillelse af den rå d-isomer (se senere).

Man omkrystalliserer de opnåede 10 g råprodukt af isopropanol og får endelig 6,4 g af det forventede produkt. Smp. 218°C. $\alpha_D^{20} = -84^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1%, ethanol).

En prøve af dette produkt omkrystalliseres i lidt isopropanol. Smp. 218°C. $\alpha_D^{20} = -84,5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1%, ethanol).

Trin B: l-isomeren af A-isomeren af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre.

Man suspenderer det således rensede i trin A opnåede salt i 150 ml 1 N saltsyre og ekstraherer derefter med 3 x 75 ml ether, vasker den organiske ekstraktionsfase med 3 x 50 ml vand og tørrer over magnesiumsulfat. Man afdamper opløsningsmidlet under vakuum og får 3,5 g råprodukt, som man krystalliserer af cyclohexan, hvorved man får 2,7 g krystaller, som man renser ved omkrystallisation af cyclohexan. Der fås 2,3 g krystaller med smp. 113-114°C og efter omkrystallisation 128°C. Man omkrystalliserer atter af 50 ml cyclohexan og får 1,8 g af det forventede produkt. Smp. 113°C.

Ud fra de foregående krystallisationsmoderlude får man 0,5 g af det forventede produkt. Man samler disse 0,5 g produkt og de 1,8 g i forvejen opnåede krystaller og omkrystalliserer de 2,3 g af 50 ml cyclohexan under opretholdelse af tilbagesvaling af opløsningsmidlet i 20 minutter. Man får da 2 g af det forventede produkt. Smp. 140°C.

(Variationerne i de forskellige smeltepunkter for det forventede produkt skyldes sandsynligvis variationer i krystalstrukturen.)

Analyse: $C_{16}H_{13}ClO_4$

beregnet:	C% 63,06	H% 4,30	Cl% 11,63
fundet:	63,2	4,4	11,6

N.M.R.spektrum (deuterochloroform)(basisfrekvens: 60 MHz):

- CH_3 ved 116,5 Hz,
- hydrogen i 2-stillingen ved 313 Hz,
- aromatiske grupper fra 415 til 443 Hz,
- OH ved ca. 540 Hz.

$\alpha_D^{20} = -157^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 1%, 95%'s ethanol).

2) d-isomer.

Trin A: d-isomer af A-isomeren af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre i rå tilstand.

Man optager ethylacetatmoderludene fra saltdannelsen af A-isomeren af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre i 1-1-p-nitrophenyl-2-amino-1,3-propandiol.

Man inddamper opløsningen under vakuum og får 17,8 g råprodukt, som man behandler med 200 ml 2 N saltsyre, hvorpå man ekstraherer med 3 x 100 ml ether, vasker den organiske fase med 2 x 50 ml vand, tørrer over magnesiumsulfat og inddamper under vakuum. Der fås 8,4 g rest, som man optager i 150 ml af en blanding af cyclohexan og ethylacetat (70:30) og tilbagesvaler og lader afkøle, hvorpå man frasuger den resterende racemiske udgangssyre, som krystalliserer, og man inddamper filtratet under vakuum og får 7 g af det forventede produkt i rå tilstand.

Trin B: d-l-p-nitrophenyl-2-amino-1,3-propandiolsalt af d-isomeren af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre.

Man optager den ovenfor opnåede rest i 300 ml ethylacetat og sætter 7,4 g d-l-p-nitrophenyl-2-amino-1,3-propandiol til opløsningen.

Man opvarmer suspensionen til tilbagesvaling og lader den afkøle, efter udfældning af det dannede salt, indtil stuetemperatur, suger udfældningen fra og skyller med lidt ethylacetat. Efter tørring får man 11,4 g af det forventede produkt. Smp. 200°C.

Man omkrystalliserer af 1,1 liter isopropanol og får 6,2 g af det forventede produkt med smp. 218°C, som man omkrystalliserer af 800 ml isopropanol, hvorved man får 5 g af det forventede produkt. Smp. ca. 218°C.

Trin C: d-isomeren af A-isomeren af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre.

Man optager det ovenfor opnåede salt i 150 ml vand, syrner med 2 N saltsyre, ekstraherer med 2 x 100 ml ether, vasker den organiske ekstraktionsfase med 2 x 50 ml vand, tørrer over magnesiumsulfat og afdamper opløsningsmidlet under vakuum. Der fås 2,9 g råprodukt, som man optager i en blanding af ethylether og petroleumsether (kp. 60-80°C)(20:80).

Der fås endelig efter fraskillelse 2,4 g af det forventede produkt. Smp. 128°C. α_D^{20} = +153° ±2,5° (c = 1%, ethanol).

Man omkrystalliserer dette produkt af 100 ml cyclohexan og får 2 g af det forventede produkt. Smp. 128°C, α_D^{20} +153° ±2,5° (c = 1%, ethanol).

Man omkrystalliserer atter af 60 ml cyclohexan og får endelig 1,7 g af det forventede produkt. Smp. = 140°C.

(Som i tilfældet med l-isomeren fremviser d-isomeren flere smeltepunkter. Dette skyldes sandsynligvis variationer i krystalstrukturen).

Analyse:	$C_{16}H_{13}ClO_4$				
beregnet:	C%	63,06	H%	4,30	Cl% 11,63
fundet:		63,2		4,3	11,6

N.M.R.spektrum (deuterochloroform)(basisfrekvens: 60 MHz):

- CH_3 ved 117 Hz,
- monosubstitueret phenyl ved 440 Hz,
- aromatiske grupper 413-440 Hz,
- OH ved 485 Hz,
- hydrogen i 2-stillingen ved 312,5 Hz.

α_D^{20} = +154,5° ±2,5° (c = 1%, ethanol).

Isomeren er ikke blevet fastslået.

Eksempel 19.

6-chlor-4-(3-chlorphenyl)-4-methyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre (blanding af de diastereoisomere racemater).

Man blander under omrøring 10 g natriumamid og 200 ml vandfrit toluen og tilsætter derpå ved stuetemperatur i småportioner en suspension opnået ved opløsning af 28,3 g 1-(5-chlor-2-hydroxyphenyl)-1-(3-chlorphenyl)-ethanol i 250 ml toluen, og derpå opvarmer man blandingen til tilbagesvaling i 6 timer, idet man yderligere sætter 1 g natriumamid til opløsningen. Efter afkøling til stuetemperatur tilsættes i småportioner og under omrøring 25 g kaliumdichloracetat, og man opvarmer atter blandingen til tilbagesvaling i 6 timer. Efter tilbagevenden til stuetemperatur tilsætter man langsomt 150 ml vand og derpå 150 ml 2 N saltsyre. Man samler den organiske fase og ekstraherer atter den vandige fase med 2 x 100 ml ether. Man vasker den organiske ekstraktionsfase med 2 x 100 ml vand. Man ekstraherer den organiske fase med en mættet natriumbicarbonatopløsning og derefter med 2 x 100 ml vand. Man vasker den vandige ekstraktionsfase med 3 x 100 ml ether og gør derpå langsomt surt i den vandige fase med 2 N saltsyre. Derpå ekstraherer man den vandige fase med 3 x 150 ml ether. Man vasker den organiske ekstraktionsfase med 2 x 75 ml vand. Man behandler den med aktivkul og tørrer den over magnesiumsulfat. Man afdamper opløsningsmidlet under vakuum og får endelig 29,3 g af det forventede produkt.

N.M.R.spektrum (deuterochloroform)(basisfrekvens: 60 MHz):

- CH_3 ved 117 og 125,5 Hz,
- hydrogen i 2-stillingen ved 315,5 og 346 Hz,
- aromatiske grupper 412-455 Hz,
- COOH ved 588 Hz.

1-(5-chlor-2-hydroxyphenyl)-1-(3-chlorphenyl)-ethanol, der benyttes som udgangsprodukt til fremstilling af 6-chlor-4-(3-chlorphenyl)-4-methyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre, kan fremstilles på følgende måde:

Man dispergerer under omrøring 11 g magnesiumdrejespåner i 100 ml vandfri ether og tilsætter dråbevis ved stuetemperatur og under omrøring en opløsning fremkommet ved opløsning af 64 g methyliodid i 100 ml vandfri ether. Man opretholder en let tilbagesvaling af opløsningsmidlet under tilsætningen og fortsætter tilbagesvalingen i 1 time, hvorpå man bringer på stuetemperatur og dråbevis i løbet af 25 minutter tilsætter en opløsning af 31,7 g (5-chlor-2-hydroxyphenyl)-(3-chlorphenyl)-methanon i 100 ml vandfri ether og 150 ml vandfrit benzen.

Man afdestillerer etheren, tilsætter 250 ml vandfrit benzen og opvarmer derpå opløsningen til tilbagesvaling i 4 timer.

Man afkøler blandingen til stuetemperatur og holder på denne temperatur ved hjælp af et isbad, idet man hydrolyserer ved hjælp af 1 N saltsyre.

Man samler den organiske fase, ekstraherer atter den vandige fase med 2 x 80 ml ether, vasker den organiske ekstraktionsfase med 3 x 80 ml vand, tørrer den organiske fase over magnesiumsulfat og afdamper opløsningsmidlet under vakuum.

Der fås da 31,5 g af det forventede produkt, som man omkrystalliserer af 750 ml cyclohexan.

Der fås endelig 25,5 g af det forventede produkt. Smp. 125°C.

Analyse:	$C_{14}H_{12}O_2Cl$		
beregnet:	C% 59,38	H% 4,27	Cl% 25,04
fundet:	59,2	4,3	24,9

(5-chlor-2-hydroxyphenyl)-(3-chlorphenyl)-methanon, der benyttes som udgangsprodukt ved fremstillingen af 1-(5-chlor-2-hydroxyphenyl)-1-(3-chlorphenyl)-ethanol ovenfor, kan fremstilles således:

Trin A: 3-chlorbenzoesyre-4-chlorphenylester.

Man blander under omrøring 5,87 g 4-chlorphenol, 46,1 g triethylamin og 250 ml vandfrit benzen, afkøler til 10°C, tilsætter dråbevis en opløsning af 80 g 3-chlorphenylcarboxylsyrechlorid i 100 ml vandfrit benzen, holder under omrøring ved stuetemperatur natten over, filtrerer, frasuger udfældningen af triethylamin-hydrochlorid, samler filtratet og inddamper til tørhed. Der fås 122 g råprodukt, som man krystalliserer af 200 ml blanding af ethylether og petroleumsether (kp. 60-80°C) (20:80).

Der fås 116 g af det forventede produkt. Smp. 72°C.

Analyse:	$C_{13}H_8Cl_2O_2$		
beregnet:	C% 58,45	H% 3,02	Cl% 26,55
fundet:	58,5	3,0	26,2

Trin B: (5-chlor-2-hydroxyphenyl)-(3-chlorphenyl)-methanon.

Man blander under omrøring 64,5 g 3-chlorbenzoesyre-4-chlorphenylester fra forrige trin og 32 g aluminiumchlorid, opvarmer gradvis blandingen til 160°C under omrøring, holder ved denne temperatur i 30 minutter, bringer atter på stuetemperatur, optager det opnåede råprodukt i methylenchlorid, hydrolyserer den organiske opløsning, i begyndelsen langsomt, med 250 ml 1 N saltsyre, fradekanterer den organiske fase, ekstraherer derpå den vandige fase med 2 x 70 ml methylenchlorid, vasker den organiske ekstraktionsfase med 3 x 70 ml vand, tørrer den organiske fase over calciumchlorid og afdamper derpå opløsningsmidlet under vakuum. Der fås endelig 60 g råprodukt, som man krystalliserer af en blanding af ethylether og petroleumsether (kp. 60-80°C) (20:80). Man suger fra, tørrer og får 41,3 g af det forventede produkt.

Man omkrystalliserer en prøve af dette produkt af cyclohexan smp. 72°C.

Analyse:	$C_{13}H_8Cl_2O_2$		
beregnet:	C% 58,45	H% 3,02	Cl% 26,55
fundet:	58,4	3,2	26,6

Eksempel 20.

Isomer A og B af 6-chlor-4-(3-chlorphenyl)-4-methyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester.

Man blander under omrøring 29,3 g 6-chlor-4-(3-chlorphenyl)--4-methyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre i form af en blanding af de to diastereoisomere racemater opnået i eksempel 19, 300 ml methanol og 30 g stærk kationisk sulfonsyreharpiks, opvarmer til tilbagesvaling i 20 timer under omrøring, afkøler til stuetemperatur, frasuger harpiksen, skyller den med methanol og inddamper filtratet under vakuum. Der fås 20 g råprodukt, som man chromatograferer på en silicagelsøjle under tryk under eluering med en blanding af ethylether og petroleumsether (kp. 60-80°C) (20:80), og man får efter fraktionering og afdampning af opløsningsmidlet:

9,5 g af den forventede isomer A, hvoraf man renser 4 g ved omkrystallisation af methanol. Der fås 3,2 g isomer A i renset tilstand. Smp. 112°C.

Analyse: $C_{17}H_{13}O_4Cl_2$

beregnet: C% 57,97 H% 3,72 Cl% 20,13

fundet: 57,9 4,0 19,8

N.M.R.spektrum (deuterochloroform) (basisfrekvens: 90 MHz):

- CH_3 ved 172 Hz,
- $COOCH_3$ ved 345 Hz,
- hydrogen i 2-stillingen ved 461,5 Hz,
- aromatiske grupper fra 623 til 660 Hz,

og 8,4 g af den forventede isomer B som råprodukt.

Analyse: $C_{17}H_{13}O_4Cl_2$

beregnet: C% 57,97 H% 3,72 Cl% 20,13

fundet: 58,2 4,0 20,1

N.M.R.spektrum (deuterochloroform) (basisfrekvens: 90 MHz):

- CH_3 ved 184 Hz,
- $COOCH_3$ ved 343,5 Hz,
- hydrogen i 2-stillingen ved 509 Hz,
- aromatiske grupper fra 612 til 674 Hz.

Isomer A = (2 SR, 4 RS) eller trans

Eksempel 21.

Isomer A af 6-chlor-4-(3-chlorphenyl)-4-methyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre.

Man blander under omrøring 6,5 g isomer A af 6-chlor-4-(3-chlorphenyl)-4-methyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester fremstillet i eksempel 20, 2,8 g kaliumhydroxidtabletter og 10 ml vand og 100 ml methanol og omrører blandingen 16 timer ved stuetemperatur, tilsætter 200 ml vand, vasker den vandige opløsning med 2 x 50 ml ether, syrner den vandige opløsning med 2 N saltsyre, ekstraherer den vandige fase med 3 x 80 ml ether, vasker den organiske ekstraktionsfase med 2 x 50 ml vand, tørrer etherfasen over magnesiumsulfat, afdamper opløsningsmidlet under vakuum og får 6,1 g produkt, som man omkrystalliserer af 100 ml cyclohexan. Der fås 3,6 g af det forventede produkt. Smp. 131°C.

Analyse: $C_{16}H_{12}O_4Cl_2$

beregnet: C% 56,66 H% 3,57 Cl% 20,90

fundet: 56,7 3,7 20,6

N.M.R.spektrum (deuterochloroform)(basisfrekvens: 60 MHz):

- CH_3 ved 174,5 Hz,
- hydrogen i 2-stillingen ved 466,5 Hz,
- aromatiske grupper: toppe fra 625 til 665 Hz.

Isomer A = (2SR, 4 RS) eller trans

Eksempel 22.

Isomer B af 6-chlor-4-(3-chlorphenyl)-4-methyl-4H-1,3-benzodioxin--2-carboxylsyre.

Man blander under omrøring 5,3 g isomer B af 6-chlor-4--(3-chlorphenyl)-4-methyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester fremstillet i eksempel 20, 2,4 g kaliumhydroxidtabletter, 10 ml vand og 100 ml methanol, omrører blandingen natten over ved stuetemperatur, tilsætter 250 ml vand, vasker derpå den vandige fase med 2 x 80 ml ether, syrner den vandige opløsning med 2 N saltsyre, ekstraherer den vandige fase med 3 x 80 ml ether, vasker den organiske fase med 2 x 50 ml vand, tørrer etherfasen over magnesiumsulfat, inddamper under vakuum og får 5,3 g af det forventede produkt, som man omkrystalliserer af 110 ml af en blanding af cyclohexan og ethylacetat (80:30). Der fås 4 g af det forventede produkt i renset tilstand. Smp. 177°C.

Analyse: $C_{16}H_{12}O_4Cl_2$

beregnet:	C% 56,66	H% 3,87	Cl% 20,90
fundet:	56,8	3,8	20,9

N.M.R.spektrum (deuterochloroform)(basisfrekvens: 90 MHz):

- CH_3 ved 185,5 Hz,
- hydrogen i 2-stillingen,
- aromatiske grupper fra 610 til 673 Hz.

Isomer B = (2 SR, 4 SR) eller cis.

Eksempel 30.

Hydrochloridet af isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3--benzodioxin-2-carboxylsyre-2-(diethylamino)-ethylester.

Man opvarmer til tilbagesvaling under nitrogenatmosfære og under omrøring en blanding af 6,2 g isomer A af 6-chlor-4-methyl--4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester fremstillet som angivet i eksempel 16, 100 ml vandfrit toluen og 2,6 g diethylaminoethanol og en ganske ringe mængde natriumhydrid. Man opretholder tilbagesvalingen i 3 timer, afkøler, tilsætter 5 ml af en opløsning af hydrogenchlorid i ether (4 N), tilsætter 200 ml vandfri ether, filtrerer, vasker med ether, tørrer og får 3,7 g produkt, som man optager i 20 ml isopropanol ved 60°C, behandler med aktivkul, afkøler, tilsætter 50 ml ether, filtrerer og tørrer. Der fås 2,7 g af det forventede produkt. Smp. 110°C.

Analyse: $C_{22}H_{27}Cl_2NO_4$

beregnet:	C%	60,00	H%	6,18	Cl%	16,10	N% 3,18
fundet:		59,6		6,4		15,9	3,4

Samme konfiguration som i eksempel 2: Isomer A.

Eksempel 31.

6-chlor-4-ethyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre (blanding af de to diastereoisomere racemater).

Man blander under omrøring 250 ml flydende ammoniak, som man har kondenseret, med ca. 100 mg ferrinitrat og 4,8 g natrium, som man tilsætter i småportioner, og man tilsætter derpå i løbet af 1 time 30 minutter ved -28-30°C en opløsning af 26,2 g 5-chlor-α-ethyl-2-hydroxy-α-phenylbenzenmethanol i 200 ml vandfrit toluen, og man hæver temperaturen og uddriver den frigjorte ammoniak, opvarmer til tilbagesvaling i 3 timer, tilsætter 100 ml toluen og ved 50°C 18 g kaliumdichloracetat, opretholder tilbagesvalingen natten over og tilsætter 9 g kaliumdichloracetat, omrører yderligere 2 timer under tilbagesvaling, afkøler, hælder i vand, eliminerer den organiske fase, syrner den vandige fase og ekstraherer den med ether, vasker etherfasen med 3 x 500 ml vand, ekstraherer etherfasen med 3 x 300 ml natriumbicarbonat, vasker med 2 x 500 ml ether, syrner den vandige fase med koncentreret saltsyre, ekstraherer med 3 x 500 ml ether, vasker med vand, tørrer over magnesiumsulfat, inddamper til tørhed under vakuum og får 27 g af det forventede råprodukt.

Eksempel 32.

Isomer A og B af 6-chlor-4-ethyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester.

Man benytter til fremstilling og isolering af de to diastereoisomere racemater A og B af 6-chlor-4-ethyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester ud fra blandingen af isomer

A og B af de tilsvarende syrer - blanding opnået i eksempel 31 - den samme teknik som i eksempel 20.

Man får således ud fra 26 g af blandingen af de isomere A og B fremstillet i eksempel 31:

4,5 g forventet isomer A, som man omkrystalliserer af methanol under tilbagesvaling. Der fås 3,5 g af den forventede isomer A i renset tilstand. Smp. 128°C.

Analyse: $C_{18}H_{17}ClO_4$

beregnet:	C% 64,96	H% 5,15	Cl% 10,65
fundet:	65,0	5,2	10,4

N.M.R.spektrum (deuterochloroform)(basisfrekvens: 60 MHz):

- ethyl i 4-stillingen ved 44 - 51 - 58 Hz
  110 til 160 Hz,
- $COOCH_3$ ved 232 Hz,
- hydrogen i 2-stillingen ved 314 Hz,
- aromatiske grupper i 1,3-benzodioxin ved 415 til 550 Hz,
- phenyl i 4-stillingen ved 445 Hz,

og 4 g af den forventede isomer B. Smp. 108°C.
Isomer A = (2 RS, 4 SR) eller trans.

Eksempel 35.

6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre (blanding af de to diastereoisomere racemater).

Man blander 4 g natriumamid og 50 ml vandfrit toluen og tilsætter dråbevis ved stuetemperatur en opløsning af 9,95 g 5-chlor-2-hydroxy-α-methyl-α-phenylbenzenmethanol i 150 ml vandfrit toluen. Man opvarmer blandingen til tilbagesvaling i 6 timer, afkøler til stuetemperatur, indfører 10,25 g kaliumdibromacetat, opvarmer atter til tilbagesvaling i 6 timer, afkøler og optager i 200 ml vand, dekanterer, ekstraherer den organiske fase med 2 x 80 ml vand, vasker den vandige fase med 2 x 80 ml ether og syrner den vandige opløsning med 40 ml 2 N saltsyre.

Der dannes en udfældning, som man ekstraherer med 3 x 100 ml ether. Man vasker de organiske faser med 2 x 80 ml vand, genekstraherer den forventede syre med 3 x 50 ml 5%'s mættet vandig natriumbicarbonatopløsning.

Man vasker den vandige ekstraktionsfase med 3 x 80 ml ether og syrner den alkaliske opløsning med 90 ml 2 N saltsyre. Man ekstraherer den forventede syre med 4 x 100 ml ether. Man vasker den organiske fase med vand, tørrer over magnesiumsulfat i nærværelse af aktivkul, eliminerer opløsningsmidlet under vakuum og får 7,85 g råprodukt, som man optager i hexan. Man suger fra og tørrer de opnåede krystaller og får 6 g af det forventede produkt. Smp. 144°C.

N.M.R.spektrum (deuterochloroform)(basisfrekvens: 60 MHz):

- CH_3 ved 117 Hz,
- hydrogen i 2-stillingen ved 312 Hz (svarende til isomer A),
- CH_3 ved 125,5 Hz ,
- hydrogen i 2-stillingen ved 342,5 Hz (svarende til isomer B),
- aromatiske grupper fra 405 til 450 Hz,
- OH ved ca. 350 Hz.

Eksempel 36.

6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre (blanding af de to diastereoisomere racemater).

Man blander 10 ml dioxan og 1,35 g natriumhydrid (50% i olie). Ved 15°C tilsætter man 60 mg dibenzo-18-crown-6-ether og derefter i løbet af 5 minutter 0,61 ml dichloreddikesyre og 10 ml dioxan.

Man indfører i løbet af 10 minutter ved ca. 20°C 1,25 g 2-hydroxy-5-chlor-α-methylbenzhydrol og 5 ml dioxan.

Man opvarmer derpå i 6 timer til ca. 80°C, afkøler derpå til ca. 20°C, tilsætter 2 ml methanol, hælder i iskoldt vand, ekstraherer 3 gange med ethylacetat, vasker 5 gange med iskold 0,1 N natriumhydroxid, forener de vandige faser, syrner dem til en pH-værdi på 1 ved hjælp af 2 N saltsyre, ekstraherer 3 gange med methylenchlorid, tørrer, inddamper til tørhed og får det forventede råprodukt.

Eksempel 37.

Piperidinsaltet af isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3--benzodioxin-2-carboxylsyre.

Man opløser den blanding af de to diastereoisomere racemater af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre, som fås i eksempel 36 ovenfor, i 4 ml ethylacetat, tilsætter ved 10°C 0,8 ml piperidin. Det forventede piperidinsalt krystalliserer ved skrabning. Man frasuger efter 15 minutters forløb, vasker med ethylacetat og med ether, tørrer ved 20°C under vakuum og får 855 mg af det forventede produkt.

Man samler krystallisationsmoderluden og fortynder den med methylenchlorid, vasker med iskold 1 N saltsyre, tørrer og inddamper til tørhed, optager resten i 12 ml methylenchlorid og tilsætter 0,6 ml bortrifluorid-etherat, lader henstå 30 minutter ved 20°C, hælder på is, vasker to gange med vand, genekstraherer med methylenchlorid, tørrer og inddamper til tørhed, optager i 2 ml ethylacetat og 0,4 ml piperidin, lader krystallisere og isolerer 545 mg af det forventede produkt. En ny operation udført på samme måde ud fra krystallisationsmoderluden (isomerisation ved hjælp af bortrifluorid, tilsætning af piperidin) gør det muligt at opnå yderligere 130 mg af det forventede produkt. Der fås altså i alt 1,53 g af det forventede produkt. Smp. ca. 165°C.

Eksempel 38.

Isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre.

Man optager de 1,53 g piperidinsalt fra eksempel 37 ovenfor i en blanding af methylenchlorid og 1 N saltsyre, vasker, tørrer, behandler med aktivkul, inddamper under tilsætning af cyclohexan til et rumfang på 3 ml, suger fra, vasker med cyclohexan, tørrer ved 40°C under vakuum og får 1,1 g af det forventede produkt. Smp. 175°C.

Dette produkt er identisk med isomer A i eksempel 3.

Eksempel 39.

Man fremstiller tabletter efter recepten:

- 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2--carboxylsyre (i form af isomer A)	300 mg
- tilsætningsstof til dannelse af en tablet på	500 mg
(enkeltheder vedrørende tilsætningsstof: lactose, stivelse, talkum, magnesiumstearat)	

Eksempel 40.

Man fremstiller gelatinekapsler efter recepten:

- 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2--carboxylsyremethylester (i form af isomer A)	25 mg
- tilsætningsstof til dannelse af en gelatinekapsel på (enkeltheder vedrørende tilsætningsstof: talkum, magnesiumstearat, aerosil)	500 mg

Eksempel 41.

Man fremstiller tabletter efter recepten:

- isomer A fremstillet i eksempel 21	300 mg
- tilsætningsstof til dannelse af en tablet på (enkeltheder vedrørende tilsætningsstof: talkum, magnesiumstearat, aerosil)	500 mg

Eksempel 42.

Man fremstiller gelatinekapsler efter recepten:

- d-isomer fremstillet i eksempel 18	250 mg
- tilsætningsstof til dannelse af en gelatinekapsel på (enkeltheder vedrørende tilsætningsstof: talkum, magnesiumstearat, aerosil)	500 mg

Farmakologisk undersøgelse.

1) Bestemmelse af den akutte toksicitet.

Den akutte toksicitet bestemmes på hold på 5 mus på 18-22 g. Produktet indgives i suspension i carboxymethylcellulose ad intraperitoneal vej.

Dyrene iagttages i 1 uge.

Man bestemmer den letale dosis 50, DL_{50}, og man får følgende resultater:

Produkt ifølge eksempel		DL_{50}, mg/kg
1		130
3		150
16	isomer A	ca. 800
17	isomer A	ca. 200
18	isomer A l-form	ca. 250
20	isomer A	$\leqslant$ 1000
21	isomer A	ca. 150

2) Bestemmelse af hypolipemisk virkning.

Undersøgelsen udføres på hold på 8 hanrotter af stammen Sprague Dawley S. P. F. med en vægt på ca. 200 g.

Dyrene modtager en diæt, som indeholder 50% saccharose, og som er beriget med cholesterol (1%). De behandles i 10 dage med det produkt, som skal undersøges, og som indgives i suspension i vand tilsat carboxymethylcellulose, gennem spiserørssonde.

Dyrene holdes fastende 16 timer efter den sidste indgift af produktet og årelades derpå ved abdominal punktur, og på det udtagne blod på natriumheparinat foretager man bestemmelse af triglycerider, cholesterol og totale lipider efter følgende metoder:

- Bestemmelse af triglycerider:

Halvautomatisk bestemmelse ifølge G. Kessler og H. Lederer, Automation in Analytical Chemistry, New York, 341, (1965), modificeret af J. R. Claude og F. Corre, Ann. Biol. Clin. 26, 3-4, 451 (1968).

- Bestemmelse af cholesterol.

Teknik ifølge J. Levine, Symposium Technicon 1967, bd. I, 25, tilpasset autoanalysatorsystem I.

- Nefelometrisk bestemmelse af totale lipider.

Halvautomatisk bestemmelse efter H. C. Girard, J. Canal, J. Delattre og J. Peynet, Symposium Technicon 1970, Paris.

Man bestemmer variationerne (udtrykt i %) af indholdet af triglycerider, cholesterol og totale lipider efter indgift af forskellige doser af det produkt, som skal undersøges, på dyr, som behandles, sammenlignet med kontroldyr.

Der fås følgende resultater:

Produkt ifølge eksempel	Dosis, mg/kg/dg.	Variation i % i indholdet af		
		Triglycerider	Cholesterol	Totale lipider
1	5	-11	-22	-26
3	2	-12	-36	-38
16 isomer A	2	-32	-17	-25
17 isomer A	2	-57	-43	-47
18 isomer A l-form	2	-53	-57	-53
20 isomer A	1	-13	-36	-32
21 isomer A	1	-62	-11	-25

Eksempel 45.

Hydrochlorid af isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre-2-(dimethylamino)-ethylester.

Man blander 7,1 g af isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester fremstillet som angivet nedenfor, 2,5 g dimethylaminoethanol, 100 ml vandfrit toluen og spor af natriumhydrid og opvarmer til tilbagesvaling i 5 timer, afkøler, behandler med aktivkul, filtrerer, samler filtratet, tilsætter 7 ml 5 N saltsur ether, filtrerer og frasuger den opnåede udfældning, som man omkrystalliserer af 40 ml isopropanol. Der fås 4,8 g af det forventede hydrochlorid. Smp. 185°C.

Analyse:	$C_{20}H_{22}ClNO_4$			
beregnet:	C% 58,26	H% 5,62	Cl% 17,20	N% 3,40
fundet:	58,1	5,9	17,0	3,5

N.M.R.spektrum ($CDCl_3$, 60 MHz):

Hydrogen i 2-stillingen ved 312 Hz.

Hydrogenatomer i $COO-CH_2-CH_2-$ ved 285 og 235 Hz.

Hydrogenatomer i $-N(CH_3)_2$ ved 172 Hz.

Hydrogenatomer i CH_3 i 4-stillingen ved 115 Hz.

Aromatiske hydrogenatomer fra 411 til 441 Hz.

Den som udgangsprodukt benyttede isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester fremstilles som angivet i eksempel 2.

Eksempel 46.

Farmaceutiske præparater.

a) Man fremstiller tabletter efter recepten:

- isomer A ifølge eksempel 44	300 mg
- tilsætningsstof til dannelse af 1 tablet på	500 mg
(enkeltheder vedrørende tilsætningsstof: talkum, magnesiumstearat, aerosil)	

b) Man fremstiller gelatinekapsler efter recepten:

- hydrochlorid af isomer A ifølge eksempel 45	250 mg
- tilsætningsstof til gelatinekapsel på	500 mg
(enkeltheder vedrørende tilsætningsstof: talkum, magnesiumstearat, aerosil)	

Farmakologisk undersøgelse.

1) Bestemmelse af akut toksicitet.

Den akutte toksicitet bestemmes på hold på 10 mus på 18-22 g. Forbindelsen indgives i suspension i carboxymethylcellulose ad intraperitoneal vej.

Dyrene holdes under observation i 1 uge.

Man bestemmer den letale dosis 50, DL_{50}, og får følgende resultater:

Forbindelse ifølge eksempel	DL_{50}, mg/kg
45	ca. 200

2) Bestemmelse af hypolipemisk virkning.

Undersøgelsen udføres på hold på 8 hanrotter af stammen Sprague Dawley S.P.F. på ca. 200 g.

Dyrene modtager en diæt, som indeholder 50% saccharose, og som er beriget med hensyn til cholesterol (1%). De behandles i 10 dage med den forbindelse, som skal undersøges, og som indgives i suspension i vand tilsat carboxymethylcellulose gennem spiserørssonde.

Dyrene holdes fastende i 16 timer efter den sidste indgift af forbindelsen og årelades derpå ved abdominal punktur, og på det på natriumheparinat udtagne blod foretager man bestemmelse af triglycerider, cholesterol og totale lipider efter følgende metoder:

- Bestemmelse af triglycerider:

Halvautomatisk bestemmelse ifølge G. Kessler og H.Lederer, Automation, in Analytical Chemistry, New-York, 341 (1965), modificeret af J. R. Claude og F. Corre, Ann. Biol. Clin. 26, 3-4, 451 (1968).

- Bestemmelse af cholesterol:

Teknik ifølge J. Levine, Symphosium Technicon 1967, bd. I, 25, tilpasset auto-analysator-system I.

- Nefelometrisk bestemmelse af totale lipider:

Halvautomatisk bestemmelse ifølge H.C. Girard, J. Canal, J. Delattre og J. Peynet, Symphosium Technicon 1970, Paris.

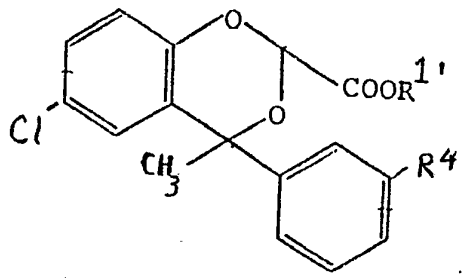
Man bestemmer variationerne (udtrykt i %) i indholdet af triglycerider, cholesterol og totale lipider efter indgift af forskellige doser af den forbindelse, som skal undersøges, på de behandlede dyr i forhold til kontroldyr.

Der fås følgende resultater:

Forbindelse ifølge eksempel	dosis mg/kg/dag	% variation i indhold af		
		Triglycerider	cholesterol	totale lipider
45	5	-43	-40	-49

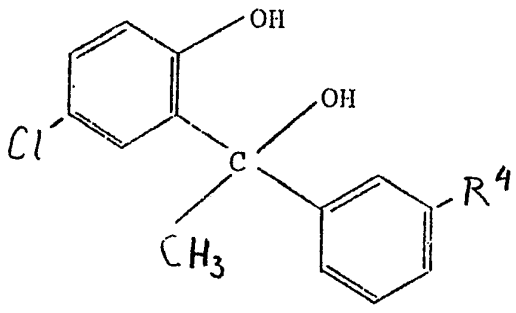
Patentkrav

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyrederivater med den almene formel I'



(I')

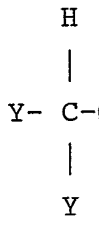
hvor $R^{1'}$ betegner et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer eller en dialkylamino-alkylgruppe, hvis alkylgrupper indeholder 1-4 carbonatomer, R^4 betegner et hydrogenatom eller et chloratom, i racemiske eller optisk aktive former eller i form af blandinger af disse isomere eller alkalimetalsalte, jordalkalimetalsalte, aluminiumsalte, ammoniumsalte og aminsalte af produkterne med formlen I', hvor $R^{1'}$ betegner et hydrogenatom eller additionssalte med syrer af produkterne med formlen I', hvor $R^{1'}$ betegner en dialkylaminoalkylgruppe, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter et produkt med formlen II



(II)

hvor R^4 har samme betydning som ovenfor, med et alkalimetalsalt af et produkt med formlen III

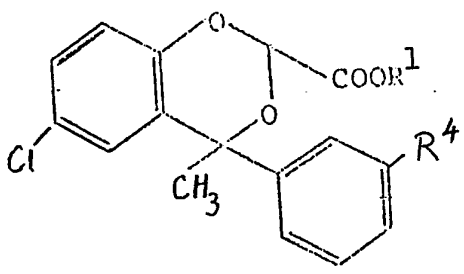
30



(III)

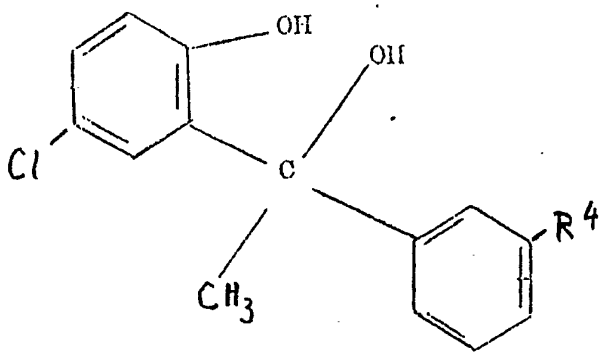
hvor Y betegner chlor, brom eller iod i nærværelse af et basisk kondensationsmiddel til dannelse af et alkalimetalsalt af en syre med formlen I', hvor $R^{1'}$ betegner et hydrogenatom, hvilket salt man eventuelt behandler med en syre til opnåelse af den tilsvarende syre med formlen I', hvilken syre man enten omdanner til et andet salt af den i kravets indledning angivne art eller esterificerer eventuelt efter omdannelse til et funktionelt derivat deraf med en alkohol med formlen $R^{1"}OH$, hvor $R^{1"}$ betegner en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer, en 2,3-dihydroxypropanylgruppe, en (2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylgruppe eller en dialkylaminoalkylgruppe, hvori alkylgrupperne indeholder 1-4 carbonatomer, hvorpå man eventuelt behandler den opnåede ester med formlen I', hvor $R^{1'}$ betegner en dialkylaminoalkylgruppe, med en syre til dannelse af syreadditionssaltet deraf, eller man behandler eventuelt det opnåede produkt med formlen I', hvor $R^{1'}$ betegner en (2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylgruppe, med et hydrolysemiddel til opnåelse af det tilsvarende produkt med formlen I', hvor $R^{1'}$ betegner en 2,3-dihydroxypropanylgruppe, og at man desuden eventuelt isolerer produkterne med formlen I' i racemiske eller optisk aktive former eller i form af blandinger af disse isomere.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af de hidtil ukendte 1,3-benzodioxinderivater med den almene formel I



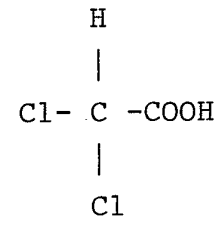
(I)

hvor R^1 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer, og R^4 betegner et hydrogenatom eller et halogenatom, i racemisk eller optisk aktiv form eller i form af blandinger af disse isomere eller alkalimetalsalte, jordalkalimetalsalte, aluminiumsalte, ammoniumsalte eller aminsalte af produkterne med formlen I, hvor R^1 betegner et hydrogenatom, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter et produkt med formlen II



(II)

hvor R^4 har samme betydning som ovenfor, med et alkalimetalsalt af et produkt med formlen III



(III)

i nærværelse af et basisk kondensationsmiddel til dannelse af et alkalimetalsalt af en syre med formlen I, hvor R^1 betegner hydrogen, hvilket salt man eventuelt behandler med en syre til opnåelse af den tilsvarende syre med formlen I, hvilken syre man eventuelt forsalter eller esterificerer til opnåelse af det tilsvarende salt eller den tilsvarende ester, og at man desuden eventuelt isolerer produkterne med formlen I i racemiske eller optisk aktive former eller i form af blandinger af disse isomere.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 betegner et hydrogenatom eller en methylgruppe, R^4 betegner et hydrogenatom i racemiske eller optisk aktive former eller i form af blandinger af disse isomere eller alkalimetalsaltene, jordalkalimetalsaltene,

aluminiumsaltene, ammoniumsaltene eller aminsaltene af disse produkter med formlen I, hvor R^1 betegner et hydrogenatom.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 betegner et hydrogenatom eller en methylgruppe, R^4 betegner et hydrogenatom, i racemiske eller optisk aktive former eller i form af blandinger af disse isomere eller alkalimetalsaltene, jordalkalimetalsaltene, aluminiumsaltene, ammoniumsaltene eller aminsaltene af produkterne med formlen I, hvor R^1 betegner et hydrogenatom.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at man i racemisk eller optisk aktiv form eller i form af blandinger af disse isomere fremstiller:
-6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre,
-6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at man i racemisk eller optisk aktiv form eller i form af blandinger af disse isomere fremstiller:
-6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyreethylester,
- 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyrenatriumsalt,
- piperidinsaltene af de to diastereoisomere racemater A eller B af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre,
- d- og l-isomeren af de to diastereoisomere racemater A eller B af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre, hvor
isomer A = (2 RS, 4 SR) eller cis, og isomer B = (2 RS, 4 RS) eller trans,
- 6-chlor-4-(3-chlorphenyl)-4-methyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester,
-6-chlor-4-(3-chlorphenyl)-4-methyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre,
-6-chlor-4-ethyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre-methylester.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester, idet isomer A = (2 RS, 4 SR) eller trans.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller isomer A af 6-chlor-4-(3-chlorphenyl)-4-methyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyremethylester, idet isomer A = (2 SR, 4 RS) eller trans.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl)-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyreethylester, idet isomer A = (2 RS, 4 SR) eller trans.

10. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre, idet isomer A = (2 RS, 4 RS) eller trans.

11. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller en forbindelse, som vælges blandt:
- isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyrenatriumsalt, idet isomer A = (2 RS, 4 SR) eller trans.
- isomer A af 6-chlor-4-(3-chlorphenyl)-4-methyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre (nærmere oplysning haves ikke),
- d- og l-isomeren af isomer A af 6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre (isomeren er ikke blevet fastslået).

12. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller produkterne med formlen I' i racemisk eller optisk aktiv form eller i form af blandinger af disse isomere og især følgende:
-6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre-2,3-dihydroxypropanylester,
-6-chlor-4-methyl-4-phenyl-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxylsyre-2-(diethylamino)-ethylester eller additionssalte deraf med syrer.

13. Forbindelserne med formlen II i racemisk eller optisk aktiv form til brug som mellemprodukt i de foregående krav.