

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 771610 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771610

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

C07C 49/796

C07C 43/285

C07C 25/24

C07C 15/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 20.05.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 20.05.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 26.11.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

25.05.1976 HU CI-1168

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •CHINOID Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Tó u. 1-5, 1045 Budapest, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Palosi, Endre, Hungary, UNKARI, (HU)

2 •Hoja, Gergely, Hungary, UNKARI, (HU)

3 •Korbonits, Dezso, Hungary, UNKARI, (HU)

4 •Gönczi, Csaba, Hungary, UNKARI, (HU)

5 •Kiss, Paul, Hungary, UNKARI, (HU)

6 •Szebeni, Rudolf, Hungary, UNKARI, (HU)

7 •Molnar, Erzsebet, Hungary, UNKARI, (HU)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

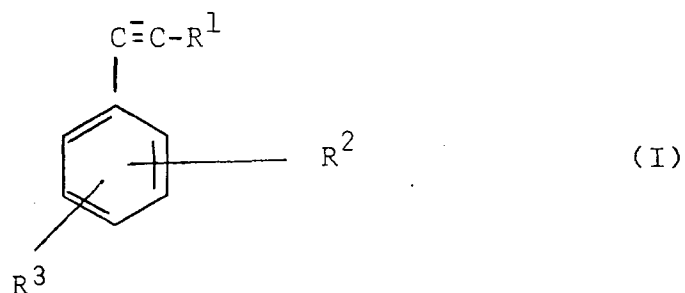
Substituoituja fenyyliasetyleenejä ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Substituerade fenylacetylenier och förfarande för deras framställning

Chinoin Gyogyszer és Vegyeszeti Termekek Gyara Rt., 1-5 To.u.,
Budapest IV, Unkari

Substituoituja fenyyliasetylenejä ja menetelmä niiden valmistami-
seksi - Substituerade fenylacetylenor och förfarande för deras
framställning

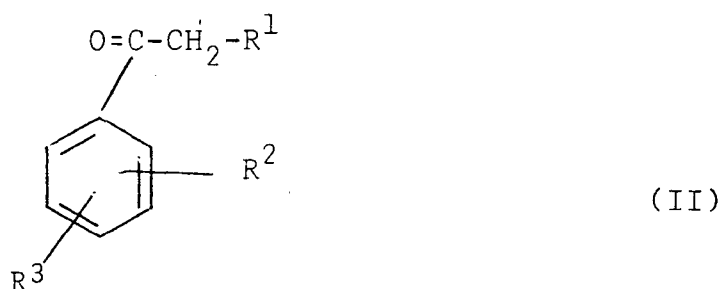
Tämä keksintö koskee uusia substituoituja fenyyliasetylee-
nejä ja menetelmää niiden valmistamiseksi. Uusien fenyyliasetylee-
nien yleiskaava I on:



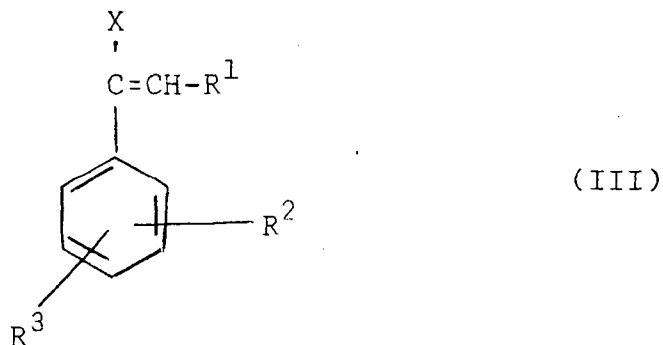
jossa R^1 on vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, aralkyyli,
jonka alkyylisosassa on 1-6 hiiliatomia, tai diaryylialkyyli-ryhmä,
jonka alkyylisosassa on 2-6 hiiliatomia; R^2 on vety tai halogeeni;

R^3 on vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, aralkyyli, jonka alkyyliosassa on 1-6 hiiliatomia, aryyli tai aryylioksi tai aroyyliryhmä, jonka kaava on $ArCO-$ jossa Ar on fenyyli tai 2-tienyyli, edellyttäen, että R^2 ja R^3 eivät samanaikaisesti vastaa vetyä.

Kaavan I mukaisia uusia yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jonka yleiskaava II on :



jossa substituentteilla on edellä määritelty merkitys, reagoida halogeeninkantajien kanssa, lähinnä fosforihaloidien kanssa, ja antamalla näin saatujen yhdisteiden, joiden yleiskaava III on:



jossa substituentteilla on edellä määritelty merkitys, reagoida, haluttaessa eristämättä, vahvan emäksen kanssa.

Tämän keksinnön erään edullisen suoritusmuodon mukaisesti yleiskaavan II mukaisten yhdisteiden annetaan reagoida fosforipentakloridin kanssa ilman mitään liuotinta tai orgaanisessa neutraalissa liuottimessa, kuten esim. dietyylieetterissä lämpötilan ollessa 20-100°C, lähinnä liuottimen kiehumislämpötilassa. Reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, lämpötilan ollessa lähinnä 50-90°C.

Halogeenivety voidaan lohkaista vahvoilla emäksillä, lähinnä

alkaliyhdroksideilla, kuten kaliumyhdroksidilla tai alkalialkoholaa-teilla, kuten natriummetylaatilla tai natrium- tai vastaavasti kalium-tert.-butylaatililla, lähinnä orgaanisessa liuottimessa. Orgaanisena liuottimena voidaan käyttää alkoholeja, aromaattisia hiilivetyjä, lähinnä tolueenia.

Halogeenivedyt lohkaistaan lähinnä natriummetylaatilla ja liuottimena käytetään lähinnä dimetyylisulfoksidia tai dimetyyli-formamidia.

Halogeenivety lohkaistaan lähinnä 20-130°C:ssa, lähinnä käytetävän liuottimen kiehumislämpötilassa, dimetyylisulfoksidin ollessa kysymyksessä 70°C:ssa.

Suurmittakaavassa halogeenivety lohkaistaan suorittamalla halogenoimalla saadun halogeeniolefiinin halogeenivedyn lohkaisu sitä puhdistamatta ja eristämättä.

Yleiskaavan I mukaisia uuden tyyppisiä fenyyliaesityyleeni-yhdisteitä voidaan käyttää lääketeollisuudessa, ensisijaisesti väli-tuotteina valmistettaessa arvokkaita farmaseuttisesti aktiivisia yhdisteitä. Toistaiseksi tämän keksinnön yhdisteitä ei ole valmistettu, johtuen tunnetun tekniikan tuottamista teknillisistä ongelmista, kuten esimerkiksi siitä, että lähtöaineita ei ole ollut saatavissa.

Keksinnön lisä-yksityiskohtia selvennetään esimerkein.

Esimerkki 1

25 grammaan fosforipentakloridia lisätään tiputtamalla noin 3/4 tunnin kuluessa huoneen lämpötilassa sekoittaen 22,63 g m-fenoksisipropiofenonia. Seosta sekoitetaan sitten tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja 2 tuntia 50-60°C:ssa. Sen jälkeen saatu fosforioksi-kloridi tislataan pois vakuuissa vesihauteesta ja järeille jäänyt öljy lisätään tiputtamalla ja jäillä jähdyttäen ja sekoittaen liuokseen, jossa on 56 g kaliumyhdroksidia 350 ml:ssa absoluuttista etanolia, ja sen jälkeen seosta sekoitetaan kaksi tuntia huoneen lämpötilassa. Seos kaadetaan litraan vettä, uutetaan 3 kertaa 200 ml:lla dikloorimetaania, orgaaninen kerros pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin, jäännös tislataan vakuuissa ja näin saadaan 4-(m-fenoksifenyyl)-prop-1-iinia, kiehumispiste: 142-146°C/0,6 mmHg.

Esimerkki 2

8,1 g 1-(m-fenoksi-fenyyl)-1-kloori-prop-1-eenia liuotetaan

50 ml:aan kuivaa dimetyylisulfoksidia ja sekoittaen lisätään 3,43 g natrium-metallista valmistettua natriummetylaattia ja seosta sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen seos neutraloidaan lisäämällä 50-prosenttista rikkihappoa kunnes pH on 6, lisätään 150 ml vettä, seos uutetaan 3 kertaa 30 ml:lle kloroformia, orgaaninen kerros pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jällelle jäänyt öljy tislataan vakuumissa ja näin saadaan 1-(m-fenoksi-fenyyl)-prop-1-iinia, kiehumispiste: 142-146°C/0,6 mmHg; $n_D^{30} = 1,5941$.

Analyysi:

Laskettu: C 86,51 %, H 5,81 %

Saatu: C 86,37 %, H 5,93 %

Esimerkki 3

47,6 grammaan m-bentsoyyli-propiofenonia lisätään 42 g fosforipentakloridia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa tunnin ajan, sitten vesihauteella 60-70°C:ssa 3 tuntia, minkä jälkeen seos kaadetaan 500 grammaan jäätä, uutetaan 3 kertaa 100 ml:lla kloroformia, yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jällelle jäänyt öljy tislataan vakuumissa ja näin saadaan 1-(m-bentsoyylifenyyl)-1-kloori-prop-1-eenia, kiehumispiste 165-166°C, 0,3 mmHg.

$$n_D^{24} = 1,6133$$

Analyysi:

Laskettu: C 74,85 %, H 5,1 %, Cl 13,81 %

Saatu: C 74,73 %, H 5,41 %, Cl 13,88 %.

Esimerkki 4

Seosta, jossa on 41,5 g m-fenoksi-asetofenonia ja 50 g fosforipentakloridia pidetään 70-75°C:n lämpötilassa sekoittaen kunnes suolahapon kehittyminen lakkaa (noin 20 minuuttia). Jäähdyttämisen jälkeen muodostunut fosforipentoksidi poistetaan tislaamalla vakuumissa. Jällelle jäänyt öljy lisätään kuumaan liuokseen, jossa on 78 g kaliumhydroksidia ja 250 ml kuivaa etyylialkoholia, minkä jälkeen seosta lämmitetään kiehattaen 2 tuntia. Reaktioseos laimennetaan vedellä ja saostunut öljy uutetaan kloroformilla, kloroformi tislataan magnesiumsulfaatilla suoritettua kuivauksen jälkeen pois ja jäljelle jäänyt öljy tislataan vakuumissa. Pääfraktio on m-fenoksi-fenyyl-asetyleeniä, jonka kiehumispiste on 112-114°C/0,6 mmHg.

$$n_D^{24} = 1,5981.$$

Esimerkki 5

4,82 g m-fenoksi-propiofenonia liuotetaan 45 ml:aan kuivaa dietyylieetteriä, lisätään 14 g fosforipentakloridia ja seosta lämmitetään kiehattaen 18 tuntia. Sitten seos kaadetaan 300 grammaan jäitä ja erottamisen jälkeen vesikerros uutetaan 2 kertaa 50 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jällelle jäänyt öljy tislataan vakuuissa ja näin saadaan 1-(m-fenoksi-fenyyli)-1-klooriprop-1-eenia, kiehumispiste: $158-162^{\circ}\text{C}/0,8 \text{ mmHg}$. $n_D^{25} = 1,5949$.

Analyysi:

Laskettu: C 73,50 %, H 5,32 %

Saatu: C 73,20 %, H 5,42 %

Esimerkki 6

Seosta, jossa on 41,6 g m-bromi-propiofenonia ja 52 g fosforipentakloridia lämmitetään vesihauteella 75°C :ssa kunnes suolahapon kehittyminen on lakannut, so. noin 20-25 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos fraktioidaan vakuuissa. Fraktio, joka kiehuu $108-112^{\circ}\text{C}$:ssa 1,5 mmHg:n vakuuissa (31 g) liuotetaan 150 ml:aan kuivaa tolueenia, lisätään 70 g natrium-tert.-butylaattia ja seosta lämmitetään 7 tuntia voimakkaasti sekoittaen. Reaktioseos hajotetaan vedellä, muodostuneet kaksi kerrosta erotetaan ja vesikerros uutetaan 3 kertaa 100 ml:lla tolueenia. Tolueeni tislataan pois kuivauksen jälkeen ja jäännös fraktioidaan vakuuissa. Kuuma fraktio, joka kiehuu $110-112^{\circ}\text{C}$:ssa 1,5 mmHg:n vakuuissa, on 1-(3-bromifenyyli)-2-metyyli-asetyleeniä. $n_D^{24} = 1,5885$.

Analyysi:

Laskettu: bromi 40,98 %

Saatu: bromi 41,40 %.

Esimerkki 7

30,6 grammaan p-isobutyylipropiofenonia lisätään annoksis-
tain ja sekoittaen 40 g fosforipentakloridia. Seosta sekoitetaan
sitten tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen $80-90^{\circ}\text{C}$:ssa
kunnes suolahapon kehittyminen lakkaa. Reaktioseos fraktioidaan
vakuuissa. Fraktio, joka kiehuu $88-94^{\circ}\text{C}$:ssa 0,2 mmHg:n vakuuissa,
on 1-(4-isobutyylifenyyli)-1-klooriprop-1-eenia, $n_D^{19} = 1,5380$.

Analyysi:

Laskettu: C 74,81 %, H 8,21 %, N 16,99 %

Saatu: C 75,11 %, H 8,44 %, N 17,15 %.

Esimerkki 8

Suspensioon, jossa on vedetöntä aluminiumkloridia 130 ml:ssa kuivaa etyleenikloridia lisätään tiputtamalla ja sekoittaen 31,7 g isobutyylibentseeniä pitämällä reaktioseoksen lämpötila 10°C:n alapuolella. Reaktioseoksen annetaan sitten olla paikoillaan yön ajan huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen seos kaadetaan jään ja väkevän suolahapon seokseen. Orgaanisen kerroksen erottamisen jälkeen vesikerros uutetaan 2 kertaa 100 ml:lla etyleenikloridia. Yhdistetyt etyleenikloridiliuokset pestään vedellä, sitten 5-prosenttisellä natriumhydroksidiliuoksella kunnes liuos on neutraali, ja kuivataan.

Kun etyleenikloridi on tislattu pois, jällelle jäänyt öljy tislataan vakuuissa. Näin saadaan p-isobutyylipropiofenonia, jonka kiehumispiste on 96-100°C 0,4 mmHg:n vakuuissa. $n_D^{22,5} = 1,5149$ 2,4-dinitro-fenyylhydratsoni, sp. 169-171°C.

Esimerkki 9

Suspensioon, jossa on 11,9 g natriummetylaattia 100 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia lisätään annoksittain ja sekoittaen 10,6 g 1-(4-isobutyylifenyyli)-1-kloori-prop-1-eenia. Reaktioseosta sekoitetaan 5 tuntia huoneen lämpötilassa, jäähdytetään jäisellä vedellä ja seos neutraloidaan sekoittaen 50-prosenttisellä rikkihapolla (pH = 6), minkä jälkeen seos kaadetaan 500 ml:aan vettä. Eroittuva öljy uutetaan 3 kertaa 100 ml:lla kloroformia ja kuivataan. Kun kloroformi on tislattu pois, jällelle jäänyt öljy tislataan vakuuissa ja näin saadaan (4-isobutyylifenyyli)-metyyli-asetyleeniä, jonka kiehumispiste on 93-97°C/0,3 mmHg. $n_D^{24,5} = 1,5338$.

Analyysi:

Laskettu: C 90,64 %, H 9,36 %

Saatu: C 89,88 %, H 9,55 %.

Esimerkki 10

22,8 grammaan 3-fluori-4-fenyyli-propiofenonia lisätään 25 g fosforipentakloridia, minkä jälkeen reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa tunnin ajan ja sitten 80°C:ssa kunnes suolahapon kehittyminen lakkaa. Reaktioseos fraktioidaan vakuuissa ja näin saadaan 1-(2-fluoribifenyyli-4)-1-klooriprop-1-eenia.

Esimerkki 11

Suspensioon, jossa on natriummetylaattia-100 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia lisätään pienin erin ja sekoittaen 12,3 g 1-(2-fluori-bifenylyyli-4)-1-kloori-prop-1-eenia. Reaktioseosta sekoitetaan 5 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen jäähdytetään jäävedellä ja neutraloidaan sekoittaen 50-prosenttisella rikkihapolla (pH = 6) ja kaadetaan 500 ml:aan vettä. Erottuva öljytuote uutetaan kloroformilla. Kloroformi tislataan pois vesihauteella ja vakuumis- sa suoritettun imun jälkeen jällelle jäävä aine on (2-fluori-4-bifenylyyli)-metyyli-asetyleeniä.

Esimerkki 12

24,3 g natriummetylaattia suspendoidaan 150 ml:aan dimetyyli-formamidia, minkä jälkeen 20-22°C:ssa lisätään tiputtamalla 37,7 g 1-(3-bentsoyylifenyyli)-1-kloori-prop-1-eenia liuotettuna 50 ml:aan dimetyyliformamidia. Sen jälkeen seosta sekoitetaan toiset neljä tuntia 20-25°C:ssa ja sen jälkeen seos tehdään happameksi lisäämällä 50-prosenttista rikkihappoa kunnes pH = 6. Seos kaadetaan 1,2 litraan vettä ja uutetaan 3 kertaa 200 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jällelle jäänyt öljy tislataan vakuumissa ja näin saadaan 1-(3-bentsoyylifenyyli)-prop-1-iinia, kiehumispiste 156-158°C 0,3 mmHg:n vakuumissa, $n_D^{25} = 1,6195$.

Esimerkki 13

55,8 grammaan 4-(2-tenoyyli)-3-kloori-propiofenonia lisätään sekoittaen 42 g fosforipentakloridia. Sitten seosta lämmitetään huoneen lämpötilassa tunnin ajan, ja 3 tuntia vesihauteella 60-70°C:ssa, minkä jälkeen seos kaadetaan 500 grammaan jäitä, uutetaan 3 kertaa 100 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Täten saadaan 1-/4-(2-tenoyyli)-3-kloorifenyyli/-1-klooriprop-1-eenia.

Esimerkki 14

24,8 g natriummetylaattia suspendoidaan 150 ml:aan dimetyyli-formamidia ja suspensioon tiputetaan 20-25°C:ssa 1-/4-(2-tenoyyli)-3-kloorifenyyli/-1-klooriprop-1-eenia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia. seosta sekoitetaan sitten 20-25°C:ssa toiset 4 tuntia ja se tehdään happameksi lisäämällä 50-prosenttista rikkihappoa kunnes pH on = 6. Seos kaadetaan 1,5 litraan vettä, uutetaan 3 kertaa 200 ml:lla dikloorimetaania, yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään vedellä,

kuivataan ja saadaan 1-/4-(2-tenoyyli)-3-kloorifenyli/-prop-1-iinia.

Esimerkki 15

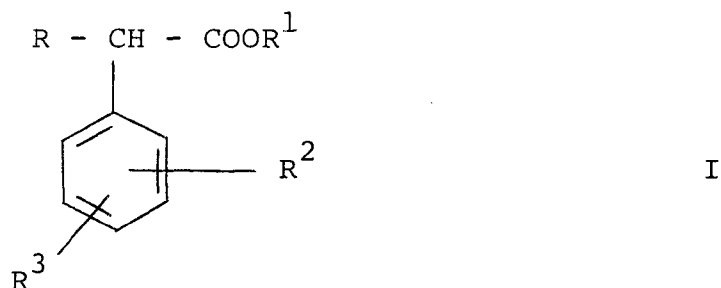
48,8 grammaan 4-(2-tenoyyli)-propiofenonia lisätään 42 g fosforipentakloridia. Seosta sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa, 3 tuntia vesihauteella 60-70°C:ssa, minkä jälkeen seos kaadetaan 500 g:aan jäätä, uutetaan 3 kertaa 100 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin ja näin saadaan 1-/4-(2-tenoyyli)-fenyyli/-1-kloori-prop-1-eenia.

Esimerkki 16

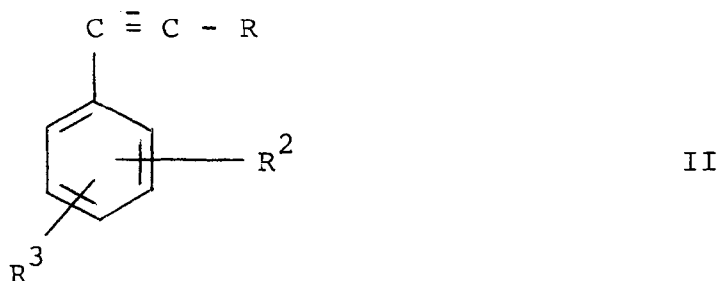
24,3 g natriummetylaattia suspendoidaan 150 ml:aan dimetyyli-formamidia ja 20-22°C:ssa lisätään tiputtaen liuos, jossa on 39,3 g 1-/4-(2-tenoyyli)-fenyyli/-2-klooriprop-1-eenia 50 ml:ssa dimetyyli-formamidia. Liuosta sekoitetaan sitten 4 tuntia 20-25°C:ssa ja sen jälkeen seos tehdään happameksi lisäämällä 50-prosenttista rikkihappoa kunnes pH on = 6, kaadetaan 1,5 litraan vettä ja uutetaan 3 kertaa 200 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin ja näin saadaan 1-/4-(2-tenoyyli)-fenyyli/-prop-1-iinia.

Patenttivaatimus

Välituote tulehdustenvastaisten fenyylialkyylikarboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa R on C₁₋₆-alkyyli, R¹ on vety tai C₁₋₆-alkyyli, R² on vety tai halogeeni ja R³ on vety, C₁₋₆-alkyyli, aralkyyli, jonka alkyyli-ryhmässä on 1-6 hiiliatomia, aryyli, aryylioksi tai kaavan ArCO-mukainen aroyyli, jossa Ar on fenyyli tai 2-tienyyli, edellyttäen, että R² ja R³ eivät samanaikaisesti ole vetyjä, ja niiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että välituote on fenyyliasetyleenijohdannainen, jolla on kaava



jossa R, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin edellä.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

761835 (CO7C 63/52)Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland (DE) H 2 459 452 (CO7C 25/26)

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA (US) P 3 542 888 (CO7C 1/30)

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

1883-01-04

Ullas Herttunen

Allekirjoitus