

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 823721 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **823721**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C 43/205
C07D 41/18**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.11.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.11.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.05.1983**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority
02.11.1981 US 317223

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Melvin, Jr., Lawrence Sherman, Ledyard, CT 06339, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä 1-(3-bentsyylioksifenyyli)-1,1-dimetyyliheptaanin ja sen välituotteen valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av 1-(3- benzyloxifenyl)-1,1-dimetylheptan och dess mellanprodukter.

Menetelmä 1-(3-bentsyylioksifenyyli)-1,1-dimetyyliheptaanin valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee uutta ja tehokasta menetelmää
 5 1-(3-bentsyylioksifenyyli)-1,1-dimetyyliheptaanin valmistami-
 seksi, joka yhdiste on arvokas välituote valmistettaessa 2-
 asemassa syklisen tai asyklisen substituentin sisältäviä 5-
 (1,1-dimetyyliheptyyli)fenoleja, jotka ovat käyttökelpoisia
 analgeettisina aineina, niin kuin on kuvattu US-patentti-
 10 julkaisuissa 4 285 867 ja 4 282 829, julkaistu 25. elokuuta
 1981 ja 18. elokuuta 1981, vastaavasti. Tarkemmin sanoen se
 käsittää 1-(3-bentsyylioksifenyyli)-1-kloori-1-metyyliheptaanin
 metyloinnin trimetyyli-alumiinin avulla. Mainittu klooriheptaani-
 15 reagenssi valmistetaan klooraamalla 1-(bentsyylioksifenyyli)-1-
 metyyliheptan-1-oli vetykloridia käyttäen, joka heptanoli taas
 valmistetaan n-heksyyli-magnesiumbromidin ja 3-bentsyylioksifenyyli-
 asetofenonin välisellä reaktiolla; jälkimmäinen puolestaan
 valmistetaan bentsyloimalla 3-hydroksi-asetofenonina.

20 Trialkyyli-alumiinien reaktiosta kloorihiilivetyjen kanssa
 kertovat Miller julkaisussa J. org. Chem. 31 (1966) 908-912,
 Kennedy, J. org. Chem. 35 (1970) 532, sekä niissä mainitut
 lähteet. Miller toteaa, että halogeenihiilivetyjen ja alkyylialumiinien
 välisistä reaktioista alkylibentseenien valmistaminen alkyloimalla
 25 α - ja β -halogeeni-alkylibentseenejä on synteettiseltä kannalta
 lupaavin.

Tähän keksintöön saakka 1-(3-bentsyylioksifenyyli)-1,1-dimetyyliheptaani
 valmistettiin metyyli-(3-hydroksibentsoaatista), kuten on kuvattu
 30 US-patenttijulkaisussa 4 285 867, julkaistu 25. elokuuta 1981.
 Kokonaisreaktiosarja käsitti fenoliryhmän bentsyloinnin, jolloin
 saatiin metyyli(3-bentsyylioksibentsoaattia); sitä seurasi mainitun
 eetteriesterin reaktio metyyli-magnesiumjodidin kanssa, jolloin
 saatiin 3-bentsyylioksibentseeni-2-propanolia. Näin
 35 saatiin 2-(3-bentsyylioksifenyyli)-2-klooripropania, jonka

annettiin sitten reagoida n-heksyyli­magnesiumbromidin kanssa, jolloin saatiin 1-(3-bentsyyli­oksisfenyyli)-1,1-dimetyyliheptaania.

Keksinnön mukaisesti 1-(3-bentsyyli­oksisfenyyli)-1,1-dimetyyliheptaani valmistetaan metyloimalla 1-(3-bentsyyli­oksisfenyyli)-1-kloori-1-metyyliheptaani $-20^{\circ}\text{C} - 10^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa 1-3 mooliekvivalenttia trimetyyli­alumiinia käyttäen liuottimena dikloorimetaania. Keksinnön mukainen menetelmä eroaa käytetun liuottimen osalta olennaisesti edellä mainitusta julkaisusta Miller, J. Org. Chem. 31 (1966) 908-912 tunnetusta menetelmästä, jossa käytetään eetteriä liuottimena.

Keksinnön mukaisesti 1-(3-bentsyyli­oksisfenyyli)-1,1-dimetyyliheptaani voidaan valmistaa paljon paremmin saannoin kuin mitä aikaisemmin tunnetulla valmistusmenetelmällä saatiin. Näin saatu tuote on myös helpommin puhdistettavissa kuin aikaisemmin käytetyllä menetelmällä valmistettu tuote.

Keksinnön mukainen menetelmä kuuluu viimeisessä vaiheessa kokonaisprosessiin, jossa ensimmäisenä vaiheena on 3-hydroksiasetofenolin bentsylointi. Reaktio suoritetaan antamalla 3-hydroksiasetofenonin ja bentsyylikloridin tai -bromidin reagoida inertissä liuottimessa lämpötilan ollessa noin 50°C :n ja liuottimen refluksoitumislämpötilan välillä ja jonkin happoakseptroin ollessa läsnä. Yleensä 3-hydroksiasetofenonin ja bentsyylikloridin tai -bromidin annetaan reagoida ekvimolaarisissa tai suurin piirtein ekvimolaarisissa suhteissa; so. 1:1:stä 0,9:1:een. Taloudellisesta syystä käytetään pientä bentsyylikloridi- tai -bromidiylimäärää, jotta saatetaan kalliimman 3-hydroksiasetofenonireagenssin parempi hyväksikäyttö. Haptoakseptoria käytetään ekvimolaarinen määrä käytetyn bentsyylikloridin tai -bromidin määrään nähden. Soveltuvia haptoakseptoreja ovat alkalimetallikarbonaatti, maa-alkalimetallikarbonaatti ja anionivaihtohartsit, kuten esimerkiksi sellaiset, jotka sisältävät polystyreenipalloja, joissa polymeereihin on liittyneinä $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ -ryhmiä.

Reaktioihin soveltuvia liuottimia ovat asetoni, metyylietyyliketoni, tetrahydrofuraani, bentseeni, tolueni ja dioksaani.

5 Bentsyylieetteri erotetaan reaktioseoksesta tavanomaisiin menetelmin ja puhdistetaan alipainetislausta käyttäen.

10 Bentsyyliryhmän tehtävänä on suojata fenolihydroksyyli-ryhmää. Soveltuvia suojausryhmiä ovat sellaiset, jotka eivät häiritse mainitun 3-(suojustu hydroksyyli)-asetofenin myöhempiä reaktioita, ja jotka ovat helposti poistettavissa hydroksiryhmän palauttamiseksi. Tyypillisiä suojausryhmiä bentsyylin lisäksi ovat metyyli, etyyli ja substituoitu bentsyyli, jossa substituentti on esimerkiksi C₁₋₄-alkyyli, halogeeni (Cl, Br, F, I) ja C₁₋₄-alkoksi.

Suojausryhmän tarkka kemiallinen rakenne ei ole ratkaiseva, koska sen merkitys on sen kyvyssä toimia edellä kuvatulla tavalla.

20 Soveltuvien suojausryhmien toteamisen ja valitsemisen pystyy alan asiantuntija helposti tekemään. Ryhmän soveltuvuus hydroksyylin suojaryhmäksi ja tehokkuus sellaisena määritetään käyttämällä ko. ryhmää edellä kuvatussa reaktiosarjassa. Sen tulisi siksi olla ryhmä, joka on helppo poistaa hydroksiryhmän takaisin saamiseksi. Bentsyyliryhmä, edullinen suojausryhmä, poistetaan katalyyttistä 25 hydrogenolyysiä tai happohydrolyysiä käyttäen.

Kokonaisprosessin seuraava vaihe käsittää asetyyli-sivuketjun pidentämisen haluttuun pituuteen ja samanaikaisen, mainitun sivuketjun ketoryhmän muuttamisen hydroksyyliksi. Tämä on tarkoituksenmukaista suorittaa Grignard-reaktiolla 1-n-heksyylimagnesiumbromidia käyttäen inertissä 30 liuottimessa lämpötilan ollessa noin -10°C:sta 50°C:seen. Soveltuvia liuottimia ovat tetrahydrofuraani, dioksaani tai dietyylieetteri. Magnesiumia käytetään ylimäärin, tavallisesti korkeintaan 5 %:n ylimäärä, jotta varmistetaan 35 n-heksyylibromidin täydellisempi hyväksikäyttö. Grignard-reagenssin ja asetofenonijohdannaisen annetaan reagoida

suunnilleen ekvimolaarisissa suhteissa; so. noin 1,0:1,0:sta noin 1,10:1,0:aan. Reaktioseos hydrolysoidaan sitten käsittelemällä vedellä alkoholin muodostamiseksi.

- 5 Näin saatu 1-(3-bentsyylioksifenyyli)-1-metyyliheptan-1-oli muutetaan sitten vastaavaksi 1-(3-bentsyylioksifenyyli)-1-kloori-1-metyyliheptaaniksi reaktiolla vettä sisältävän vetykloridin kanssa, jota on ylimäärin. Tertiäärinen alkoholiryhmä korvataan helposti klooriatomilla yksinkertaisesti sekoittamalla sitä ympäristön lämpötilassa vettä sisältävän vetykloridin kanssa, jota on ylimäärin.
- 10 Moolisuhteet 10 HCl-mooliin saakka yhtä moolia kohden hydroksijohdannaista ovat erityisen käyttökelpoisia. Suurempia suhteita voidaan käyttää, mutta ne eivät tarjoa mitään etua. Ympäristön lämpötilaa korkeampia tai alempia lämpötiloja voidaan käyttää, mutta yleensä niitä vältetään reaktioseoksen kuumentamis- tai jäädyttämistarpeen poistamiseksi.
- 15 Vaihtoehtoisesti hydroksiryhmä voidaan korvata bromilla tai jodilla käyttämällä vetyklorin asemesta vetybromidia tai -jodidia. Suolahapon vesiliuos on kuitenkin edullinen muiden halogenointiaineiden käyttöön nähden yksinkertaisuuden ja taloudellisuuden vuoksi. Kloorijohdannainen saadaan talteen uuttamalla veteen sekoittumattomalla liuottimella.
- 20 Kloorijohdannainen metyloidaan sitten keksinnön mukaisesti antamalla sen reagoida trimetyyli-alumiinin kanssa dikloorimetäänissa. Reaktio suoritetaan noin -50°C :n ja 10°C :n välillä olevassa lämpötilassa reaktioajan ollessa 15 - 25 tuntia. Kloorijohdannaisen ja trimetyyli-alumiinin annetaan reagoida moolisuhteiden ollessa 1:1:stä 1:3:een.
- 25 Metyloitu tuote saadaan takaisin reaktioseoksen varovaisella hydrolyysillä, esimerkiksi lisäämällä reaktioseos jähän ja lisäämällä samanaikaisesti väkevää suolahappoa.
- 30 Tuote eristetään erottamalla orgaaninen kerros hydrolyysi-seoksesta ja poistamalla siitä orgaaninen liuotin.

vrt.
vää.

Näin valmistettu 1-(3-bentsyylioksifenyyli)-1,1-dimetyyliheptaani on arvokas välituote, erityisesti analgeettisia aineita valmistettaessa. Se muutetaan bromaamalla bromia käyttäen tunnettua menettelytapaa noudattaen 1-(3-bentsyylioksi-4-bromifenyyli)-1,1-dimetyyliheptaaniksi, joka tunnetaan myös 2-bentsyylioksi-1-bromi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)bentseeninä.

Esimerkki 1

10 3-bentsyylioksiasetofenoni (välituote)

Mekaanisesti sekoitettua seosta, jossa oli 1 kg (7,35 mol) 3-hydroksiasetofenonia, 1,035 kg (7,5 mol) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,945 kg (7,5 mol) bentsyylikloridia 4 l:ssa asetonia, refluksoitiiin 24 tuntia, jonka jälkeen siihen lisättiin 0,1035 kg (0,75 mol) kaliumkarbonaattia ja 0,0945 kg (0,75 mol) bentsyylikloridia ja jatkettiin refluksointia. Tämä lisäys toistettiin 72 tunnin refluksoinnin jälkeen ja refluksointia jatkettiin 96 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin ja suodos väkevöitiin pyöröhaihdutinta käyttäen. Suodosta käsiteltiin sitten 0,202 kg:lla (20 mol) trietyyliamiinia ja sekoitettiin yön yli. Reaktioseos laimennettiin 1 l:lla eetteriä ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin ja jäännös tislattiin, jolloin saatiin 1,429 kg (86%) otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

Kp. 160°C (0,3 torria)

IR (CHCl₃) 1695, 1605, 1595, 1493 ja 1443 cm

PMR (CDCl₃) δ 2,52 (s, CH₃), 5,03 (s, CH₂) ja 7,0-7,7 (m, Ph)

30 Esimerkki 2

1-(3-bentsyylioksifenyyli)-1-metyyliheptaan-1-oli
(välituote)

Lietteeseen, jossa oli 186 g (7,65 mol) magnesiumia 3,5 l:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 2 tunnin aikana 1,023 l (7,29 mol) 1-bromiheksaania. Muodostuneen Grignard-liuoksen annettiin jäähtyä 25°C:een. Liuos, jossa oli 1,098 kg (4,86 mol) 3-bentsyylioksiasetofenonia 1 l:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin Grignard-liuokseen 3 tunnin aikana.

Reaktiolämpötila pidettiin 12 - 18°C:ssa jäähauteen avulla. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin 25°C:ssa yön yli. Liuos, jossa oli 61,5 g (3,32 mol) vettä 120 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin reaktioseokseen 15 minuutin aikana, ja sen jälkeen kun sekoitusta oli
 5 jatkettu vielä 20 minuuttia, lisättiin 0,440 l (1,1 mol) 2,5 M heksyylimagnesiumbromidia eetterissä. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 20 tuntia, ja sitten reaktio pysäytettiin lisäämällä seos hitaasti seokseen, jossa oli 6 l vettä ja
 10 jäätä sekä 750 g (14,2 mol) ammoniumkloridia. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerrosta uutettiin 1 l:lla eetteriä. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestin 1 l:lla kyllästettyä natriumkloridia, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,424 kg (94 %) otsikonmukaista yhdistettä öljynä.

15 PMR (CDCl₃) δ 0,83 (m, CH₃), 1,20 (m, CH₂), 1,51 (s, CH₃), 1,72 (s, OH), 1,8 (m, CH₂), 5,02 (s, CH₂) ja 6,7-7,6 (m, PhH).

Esimerkki 3

1-(3-bentsyylioksifenyyli)-1,1-dimetyyliheptaani

Vaihe A

20 Seosta, jossa oli 660 g (2,11 mol) 1-(3-bentsyylioksifenyyli)-1-metyyliheptan-1-olia ja 1,70 l väkevää suolahappoa, sekoitettiin kiivaasti 40 minuutin ajan. Reaktioseos laimennettiin 600 ml:lla heksaania ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin 500 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattia, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 664 g (2,0 mol) 1-(3-bentsyylioksifenyyli)-1-kloori-1-metyyliheptaanivälituotetta.

Vaihe B (keksinnön mukainen menetelmä)

30 Edellä saatu kloridi 660 ml:aan dikloorimetaania liuotettuna lisättiin liuokseen, jossa oli 947 ml 25%:ista trimetyyli-alumiinin heksaaniliuosta (3,28 M) liuotettuna 1,9 l:aan dikloorimetaania. Lisäys saatiin päätökseen 1,5 tunnin kuluttua, jona aikana reaktiolämpötila pidettiin
 35 -18°C - -20°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 1 tunti -15°C:ssa ja yön yli -3°C:ssa. Reaktio päätettiin sitten lisäämällä reaktioseos hitaasti 2 l:aan jäätä ja lisäämällä samanaikaisesti hitaasti 540 ml väkevää suola-

happoa. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerrosta uutettiin 500 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetty orgaaninen uute pestiin 500 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattia, kuvattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi.

5 Epäpuhdas tuote tislattiin, jolloin saatiin 525 g (80%) otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

Kp. 168-176°C (0,3 tofria)

IR (CHCl₃) 1604 ja 1581 cm⁻¹

10 HRMS (m/e) 310,2351 (M+, C₂₂H₃₀O:lle laskettu: 310,2289)
225,1304 (M+ - C₆H₁₃, C₁₆H₁₇O:lle laskettu:
225,1275)

PMR (CDCl₃) 0,82 (m, CH₃), 1,17 (m, CH₂), 1,23 (s, CH₃),
1,5 (m, CH₂), 5,00 (s, CH₂) ja 6,6-7,5 (m, PhH)

15 Esimerkki 4

2-bentsyylioksi-1-bromi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-
bentseeni

20 -78°C:iseen liuokseen, jossa oli 42,6 g (0,134 mol) 1-bentsyylioksi-3-(1,1-dimetyyliheptyyli)bentseeniä ja 12,2 g (0,200 mol) t-butyylimiamiinia 300 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin 27,2 g (0,151 mol) bromia 100 ml:aan dikloorimetaania liuotettuna. Reaktioseoksen annettiin sen jälkeen lämmitä 25°C:seen ja sitten se lisättiin 500 ml:aan kyllästettyä natriumsulfiittia ja 500 ml:aan eetteriä. Orgaaninen

25 kerros pestiin kahdella 500 ml:n erällä kyllästettyä natriumbikarbonaattia, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi. Epäpuhdas tuote puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyttäen adsorbenttina 500 g silikageeliä ja aluanttina eetteri-heksaani-seosta (1:9), jolloin saatiin

30 41,9 g (80%) otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

IR (CHCl₃) 1587, 1570 ja 1481 cm⁻¹

MS (m/e) 390, 388 (M+), 309, 299 ja 91

35 PMR (CDCl₃) 0,80 (m, päätemetyyli), 1,20 (s, gemdimetyyli),
5,05 (s, bentsyylin metyleeni), 6,8 (m, ArH) ja 7,35 (m,
ArH ja PhH)

Valmistusvaihe A4- $\sqrt{2}$ -bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli $\sqrt{7}$ -2-butanoni

5 Liuos, jossa oli 3,89 g (0,010 mol) 1-bromi-2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)bentseeniä 15 ml:ssä tetrahydrofuraania, lisättiin hitaasti 0,36 g:aan (0,015 mol) magnesiummetallia (70-80 mesh). Syntynyttä seosta refluksoitiin 20 minuuttia, ja sitten se jäähdytettiin -10°C :seen. Lisättiin kupari(I)jodidia

10 (0,115 g, 0,006 mol) ja sekoittamista jatkettiin 10 minuuttia. Saatuun seokseen lisättiin hitaasti sellaisella nopeudella, että reaktiolämpötila voitiin pitää alle 0°C :n, liuos, jossa oli 0,701 g (0,010 mol) metyylivinyyliketonia 15 ml:ssä tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia ($t < 0^{\circ}\text{C}$), ja sitten se lisättiin 100 ml:aan 1 N suolahappoa ja 100 g:aan jäätä. Reaktion pysäyttämisen jälkeen reaktioseosta uutettiin kolme kertaa 20 150 ml:n erillä eetteriä. Yhdistetty eetteriuute pestiin kahdesti 100 ml:lla vettä, kahdesti 100 ml:lla kyllästettyä natriumkloridia, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi. Öljy puhdistettiin pylväskromatogramin avulla käyttäen adsorbenttina 180 g silikageeliä ja eluenttina eetteri-sykloheksaani-seosta (1:4), jolloin saatiin 25 1,07 g (28 %) otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

PMR $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,80 (m, sivuketjun päätemetyyli), 1,22 (s, gem-dimetyyli), 2,03 (s, CH_3CO), 2,72 (m, kaksi metyleeniä), 5,00 (s, bentsyylietterin metyleeni), 6,6-6,8 (m, ArH, 6,90 (d, $J=8$ Hz, ArH) ja 7,22 (bs, PhH)

30 Valmistusvaihe B4- $\sqrt{2}$ -bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli $\sqrt{7}$ -2-butanoli

35 -15°C :iseen liuokseen, jossa oli 0,5 g (1,31 mmol) 4- $\sqrt{2}$ -bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli $\sqrt{7}$ -2-butanonia 5 ml:ssä metanolia, lisättiin 50 mg (1,31 mmol) natriumboorihydridiä. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia, ja

sitten se lisättiin 100 ml:aan kyllästettyä natriumkloridia 150 ml:ssa eetteriä. Eetterikerros pestiin kerran 100 ml:lla kyllästettyä natriumkloridia, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi. Öljy puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyttäen adsorbenttina 5 100 g silikageeliä ja eluenttina eetteri-sykloheksaani -seosta (1:1), jolloin saatiin 419 mg (84 %) otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

PMR δ CDCl₃^{TMS} 0,8 (m, sivuketjun päätemetyyli), 1,10
10 (d, J=7 Hz, karbinolimetyyli), 1,23 (s, gem-dimetyyli),
2,6-2,9 (m, kaksi metyleeniä), 3,63 (sekstetti, karbinolimetiini), 5,00 (s, bentsyylietterin metyleeni),
6,8-7,3 (m, ArH) ja 7,30 (bs, PhH)

Valmistusvaihe C

15 4- $\bar{4}$ -(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyl $\bar{7}$ -2-butanoli
Seosta, jossa oli 390 mg (1,02 mmol) 4- $\bar{2}$ -bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyl $\bar{7}$ -2-butanolia, 360 mg kiinteätä natriumbikarbonaattia, 100 mg 10 %:ista palladiumhiili-katalyysaattoria ja 10 ml etanolia, sekoitettiin
20 20 minuutin ajan vetykaasulla 1 atm:n paineessa. Reaktioseos suodatettiin piimaan läpi etyyliasetaattia käyttäen ja haihdutettiin öljyksi. Öljy puhdistettiin nopean pylväskromatografian avulla käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina eetteriä, jolloin saatiin kvantitatiivisella
25 saannolla otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

PMR δ CDCl₃^{TMS} 0,85 (m, sivuketjun päätemetyyli), 1,25
s, gem-dimetyyli), 1,62 (m, C-3 metyleeni), 2,6 (m, C-4 metyleeni), 3,9 (m, C-2 metiini ja kaksi OH:a), 6,90
(dd, J=8 ja 2 Hz, ArH), 6,86 (d, J=2 Hz, ArH) ja 7,02
30 (d, J=8 Hz, ArH)

IR (CHCl₃) 3597, 3300, 1629 ja 1575 cm⁻¹

MS (m/e) 292 (M⁺), 274, 233, 207 ja 189

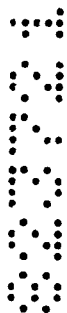
Patenttivaatimus

Menetelmä 1-(3-bentsyylioksifenyyli)-1,1-dimetyyli-
heptaanin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että
5 1-(3-bentsyylioksifenyyli)-1-kloori-1-metyyliheptaani me-
tyloidaan dikloorimetaanissa -20°C - $+10^{\circ}\text{C}$:een lämpötilas-
sa 1 - 3 mooliekvivalenttia trimetyylialumiinia.



Patentkrav

Förfarande för framställning av 1-(3-bensyloxifenyl)-1,1-dimetylheptan, k ä n n e t e c k n a t därav, att
5 1-(3-bensyloxifenyl)-1-klor-1-metylheptan metyleras i diklormetan vid en temperatur av -20°C - $+10^{\circ}\text{C}$ med 1 - 3 molekvivalenter trimetylaluminium.



Viitejulkaisu - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisu: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

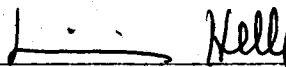
EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

J. of Organic Chemistry Vol 31 s. 908-912
- v - Vol 35 s. 532

1.3.89

 Kelly

Allekirjoitus