

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 780083 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 780083

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 11.01.1978

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 11.01.1978

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 13.07.1978

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

12.01.1977 GB 771121

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Deutsche Gold und Silver-scheidenastalt, Weissfrauenstrasse 9 Frankfurt, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Kleeman, Axel, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Nubert, Ingomar, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Stroman, Fritz, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Thiemer, Klaus, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

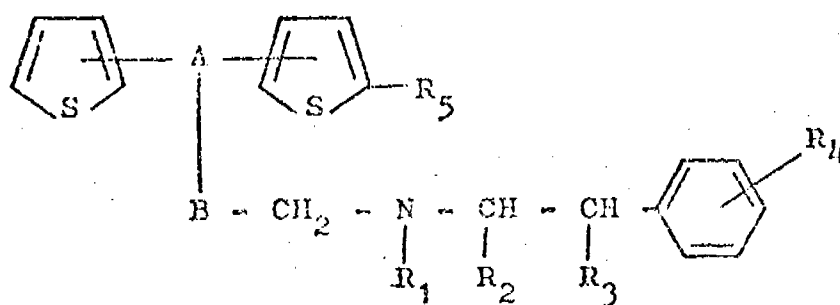
Uudet ditiennylialkyymiamiinit ja menetelmäniiden valmistamiseksi

Nya ditiennylialkylaminer och förfarande för deras framställning

Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt, vormals Roessler,
Weissfrauenstrasse 9, D-6000 Frankfurt 1, Länsi-Saksa

Uudet ditiennylialkyyliamiinit ja menetelmä niiden valmistamiseksi -
Nya ditienylalkylaminer och förfarande för deras framställning

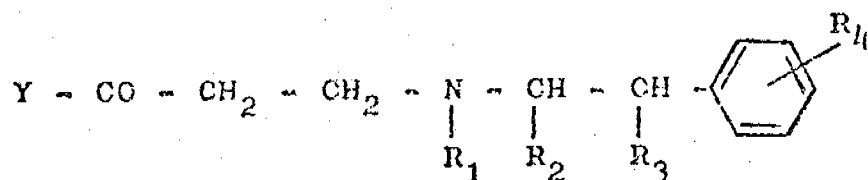
Tunnettuja ovat yleisen kaavan



mukaiset yhdisteet, joissa R_1 , R_2 , R_3 ja R_5 kukin tarkoittavat vetyatomia tai metyyliryhmää, R_3 vetyatomia tai hydroksyyliiryhmää, R_4 vety-, kloori- tai fluoriatomia, trifluorimetyyliiryhmää tai 1-6

hiiliatomista alkyyliryhmää tai 1-6 hiiliatomista alkoksiryhmää ja joiden yhdysosaan $>A-B-$ tulee lisäksi rakenne $>C(OH)-CH_2-$ tai $>C=CH$. Ne vaikuttavat erityisesti aivoverenkiertoa parantavasti.

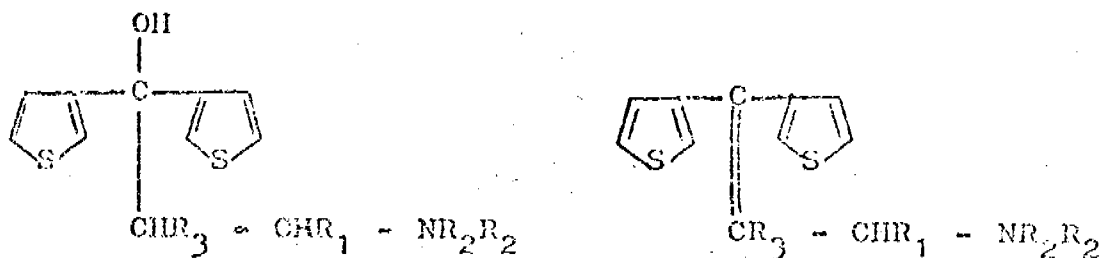
Näiden yhdisteiden valmistukseen on keksitty menetelmä, joka perustuu siihen, että yleisen kaavan



mukainen yhdiste, jossa Y on kloori tai bromi tai alkoksiryhmä tai tienyylijäännös, saatetaan reagoimaan tienyyli-metalliyhdisteen kanssa (tienyyli-litium-tienyyli-grignard-yhdiste) ja mahdollisesti muutetaan yleisen kaavan yhdisteet, joissa $>A-B-$ on ryhmä $>C(OH)-CH_2-$ tunnetuilla menetelmillä vettä lohkaisevien aineiden avulla vastaaviksi tyydyttämättömiksi yhdisteiksi ($>A-B- : >C\equiv CH$) ja mahdollisesti muutetaan syntyneet emäsyhdisteet tunnetuilla menetelmillä suoloiksi. (Saksalainen patenttijulkaisu 1 921 453.)

Tällä menetelmällä ei kuitenkaan voida valmistaa esimerkiksi yhdisteitä, joissa alussa esitetyn kaavan fenyylijäännös on substituoitu hydroksiryhmällä tai joiden amiiniosa on johdettu rakenteeltaan toisista amiineista.

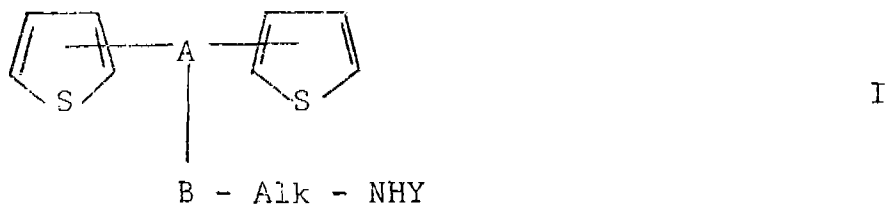
Edelleen tunnetaan seuraavien kaavojen mukaiset yhdisteet.



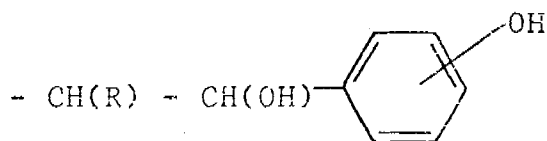
Näissä kaavoissa merkitsevät R_3 ja R_1 vetyä tai metyyli-ryhmää ja molemmat R_2 -tähteet, C_4H_9 -alkyyliryhmiä tai toinen R_2 on vety ja toinen R_2 on bentsyyliryhmä, tai koko

ryhmä $-N_2R_2R_2$ muodostaa pyrrolidinoryhmän, piperidinoryhmän, morfolinoryhmän tai homopiperidinoryhmän. Näiden yhdisteiden pääasiallisen vaikutuksen sanotaan olevan kouristuksia laukaisevan (Chimie Thérapeutique 1973 s. 22-31).

Keksinnön kohteena ovat uudet yhdisteet, joilla on yleinen kaava

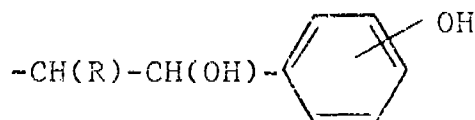


jossa $>A-B-$ on rakenteeltaan joko $>C(OH)-CH_2-$ tai $>C=CH$, jossa Alk on suora tai haarautunut C_1-C_5 -alkyleeniryhmä, ja Y merkitsee C_3-C_7 -sykloalkyylijäännöstä, bentsyylijäännöstä, metyleenioksibentsyylijäännöstä, C_1-C_4 -alkyyli- tai C_1-C_4 -alkoksiryhmillä yksin-, kaksin- tai kolminkertaisesti substituoitua bentsyylijäännöstä tai suoraa tai haaroittunutta C_1-C_6 -alkyylijäännöstä, joka voi myös olla substituoitu aminoryhmällä, di- C_1-C_4 -alkyyliaminoryhmällä, mono- C_1-C_4 -alkyyliaminoryhmällä, morfoliini- tai piperatsiini-ryhmällä tai 4-(C_1-C_4 -alkyyli)-piperatsiini-ryhmällä tai tarkoittaa jäännöstä

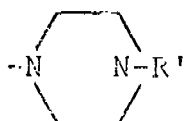


jossa R on vety tai C_1-C_4 -alkyyli-ryhmä, ja jossa hydroksyyli-ryhmä voi olla asyloitu C_2-C_6 -alkanoyyli-ryhmällä tai jossa ryhmä $-NHY$ kuvaa jäännöstä

Ensi sijassa ovat molemmat tienyylijäännökset liittyneet samaan asentoon > A-B-:hen nähden (bis-tienyyli(3)- tai bis-tienyyli-(2) -johdannainen). On kuitenkin yhtä mahdollista, että > A-B- on samalla liittynyt yhteen tienyyli-(2)- ja tienyyli-(3) -jätteen kanssa. Jäte R on rakenneosassa



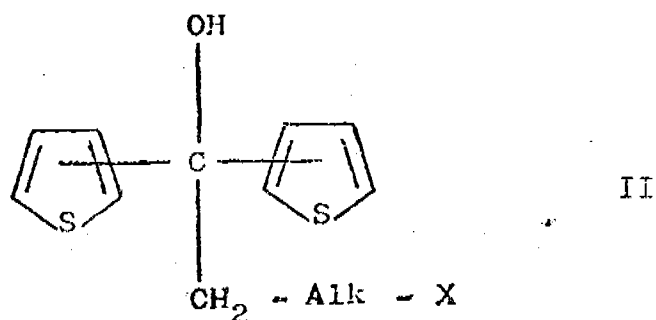
Y tarkoittaa mieluummin jäännöstä



jossa R':llä on annetut merkitykset; R' on mieluummin fenyylijäännös tai fenyylijäännös, joka on korvattu C_1-C_2 -alkyyli-ryhmällä (esimerkiksi CH_3) tai C_1-C_2 -alkoksyyliryhmällä (OCH_3) (mieluummin O-asennossa). Jos R' on fenyyli- C_1-C_4 -alkyylijäännös, on kysymyksessä erityisesti bensyyli- tai fenyylietyylijäännös (mahdollisesti yhden tai kahden metoksyryhmän korvaamana).

Kaavan I keksinnön mukainen yhdisteiden vaikutus on farmakodynaaminen, erityisesti sydän- ja verenkiertosairauksissa. Ne vaikuttavat erityisesti pinta- ja aivoverenkiertoa lisäävästi ja vaikuttavat esimerkiksi tässä suhteessa huomattavasti voimakkaammin, erityisesti pintaverenvuotoon kuin saksalaisen patenttijulkaisun 1 921 453 tunnetut yhdisteet. Mahdollisesti on myös seurauksena sydämen suonien laajennus sekä sydämen voiman lisääntyminen.

Yleisen kaavan I yhdisteen valmistus tapahtuu siten, että yleisen kaavan



mukainen yhdiste, jossa Alk on suora tai haarautunut C_1-C_5 -alkyleeniryhmä ja X tarkoittaa klooria, bromia tai jodia, kondensoidaan yleisen kaavan



III

mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa Y:llä on edellä mainittu merkitys, ja mahdollisesti muutetaan yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa $>A-B = >C(OH)-CH_2-$, tunnetuilla menetelmillä, vetä löhkäisevilla aineilla, vastaaviksi tyydyttämättömiksi yhdisteiksi ($>A-B- = >C=CH$) ja/tai asyloidaan alifaattisella C_2-C_6 -karboksyylihapolla, tai valmistetaan saaduista emäsyhdisteistä suoloja.

Tämä kondensointi suoritetaan esimerkiksi liuottimella tai ilman sitä, lämpötila-alueella 0-150°C, mieluummin alueella 20-100°C. Inerttisiksi liuotin- tai suspensioaineiksi sopivat esimerkiksi tyydyttyt eetterit, kuten alhaiset alifaattiset dialkyylieetterit, sykloalkanoliin alkyylillä korvattujen sykloalkanoolien alkyylieetterit, tyydyttyt sykloalifaattiset hiilivedyt, jotka voidaan myös korvata alhaisilla alkyylijäännöksillä, sykliset eetterit, kuten tetrahydrofuraani ja dioksaani, bensolit, alkyylibensoolit, kuten toluoli, alifaattiset tyydyttyt ketonit, alifaattiset ja sykloalifaattiset alkoholit. Yhdisteen II pitoisuus liuotin- tai suspensioaineessa on esimerkiksi 10-50 %. Kondensaatio yhdisteen III kanssa tapahtuu tarkoituksenmukaisesti jonkin emäksen tai halogeenivetyakseptorin, kuten esimerkiksi tertiääriamiinien (trietyyliamiinien), alkaalikarbonaattien (potaska) alkaalihydroksidien läsnäollessa. Halogeenivetyakseptorina voidaan pitää yhdistettä III itseään. Kondensaatiolle on edullista, jos se tapahtuu stökiometrisessä tilassa; kuitenkin voidaan myös substituoida yhdistettä III halutussa ylimäärässä. Reaktioaika riippuu reaktion lämpötilasta. Reaktiolämpötilan ollessa 100-120°C muutos esimerkiksi päättynyt 4-12 tunnissa.

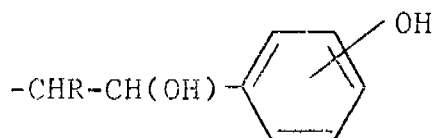
Vesi yleisen kaavan I yhdisteistä, joissa $>A-B-=>C(OH)-CH_2-$ on tarkoituksenmukaista erottaa korkeammissa lämpötiloissa, esimerkiksi lämpötila-alueella 20-150°C. Mieluummin käytetään liuottimia, kuten esimerkiksi dialkyylieettereitä, dioksaania, rautaetikkaa, bensolia, toluolia, etanolia, isopropanolia jne.

Tätä veden erotusta varten ei ole välttämätöntä ensin eristää kaavan I yhdistettä, jossa $>A-B-$ on ryhmä $>C(OH)-CH_2-$, vaan voidaan esimerkiksi suoraan käsitellä yhdisteiden II ja III vaihtoreaktiossa saatua seosta dehydroivalla aineella liuottimen poiston jälkeen. Voidaan esimerkiksi lisätä suoraan reaktioseokseen isopropanolisia tai etanolisia suolahappoja ja kiehuttaa muutamia minuutteja, jolloin vesi poistuu. Viimeistely voidaan suorittaa tavanmukaisesti.

Vettä erottavina aineina tulevat kysymykseen esimerkiksi mineraalihat, kuten rikkihappo tai halogeenivetyhappo, orgaaniset hat, kuten oksaalihappo, muurahaishappo, tionyylikloridi,

alumiinikloridi, sinkkikloridi, tinakloridi, booritrifluoridi, kaliumvetysulfaatti, fosforipentoksidi, happokloridi, punainen fosforijodi vedessä.

Jos tuloksena on yhdisteitä, joiden rakenne on



voidaan mahdollisesti asyloida jälkeensä fenyyliin renkaan hydroksiryhmä C_2-C_6 -alkanoyyliryhmällä.

Asylointi voidaan suorittaa inerttissä liuotin- tai suspensioaineissa, kuten dioksaanissa, dimetyyliformamidissa, bensolissa, toluolissa lämpötilan ollessa $0-200^{\circ}\text{C}$. Asylointiaineina tulevat kysymykseen alifaattiset C_2-C_6 -keteenit samoin kuin happohalogenidit, happoanhydridit tai 2-6 atomisten alifaattisten hiilihappojen happoesterit, mahdollisesti lisättynä happoa sitovalla aineella, kuten kaliumkarbonaatilla tai natriummetylaatilla tai tertiäärillä amiinilla, esimerkiksi trietyyliamiinilla. Estereistä tulevat erityisesti kysymykseen alhaisten alifaattisten alkoholisten yhteydessä olevat. Asyloinnissa voidaan menetellä myös niin, että ensin tehdään muutettavasta seoksesta I, jonka fenyyliin renkaassa on hydroksiryhmä, alkoholiyhdiste siten, että sen annetaan reagoida inerttissä liuottimessa, kuten dioksaanissa, dimetyyliformamidissa, bensolissa tai toluolissa jonkin alkalimetallin, alkalihydridien tai alkaliamidien (erityisesti natriumin tai natriumyhdisteiden) kanssa lämpötilassa $0-150^{\circ}\text{C}$, jonka jälkeen lisätään asyloiva reagenssi.

Lisätyn asylointiaineen sijasta voidaan myös käyttää muita kemiassa käytettyjä kemiallisesti samanveroisia aineita (katso esimerkiksi myös L.F. ja Mary Fieser "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc. New York, 1967, osa 1, sivut 1303-4 ja osa 2, sivu 471). On itsestään selvää, että kaavan I yhdisteissä esiintyvät asyyliryhmät voidaan tunnetulla tavalla, esimerkiksi hydrolyysillä happojen tai emästen läsnäollessa lämpötilassa $20-150^{\circ}\text{C}$ jälleen erottaa.

Ne yhdisteet, jotka sisältävät epäsymmetrisiä hiiliatomeja ja jotka tavallisesti ovat rasemaatteja, voidaan sinänsä tunnetuin keinoin, esimerkiksi optisesti aktiivisen hapon avulla jakaa optisesti aktiivisiksi isomeereiksi. On kuitenkin myös mahdollista lisätä heti alussa optisesti aktiivisia tai myös diastereomeerisia, yleisen kaavan III lähtöaineita, jolloin lopullinen tuote on vastaavasti puhtaasti optisesti aktiivinen tai konfiguraatioltaan diastereomeerinen.

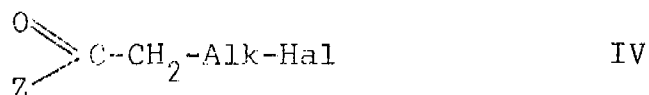
Jos lähtöaineina käytetään kaavan $H_2N-CH(R)-CH(OH-C_6H_5)$ amiineja (jonka fenyylirenkaassa voivat korvata myös hydroksi tai C_2-C_6 -alkanoyylioksi), voivat nämä esiintyä erytro- tai treomuo-doissa.

Riippuen menetelmän olosuhteista sekä lähtöaineista, saadaan kaavan I loppuaine vapaassa muodossa tai suoloina. Loppuaineet tai suolat voidaan sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi alkali- tai ioninvaihtimen avulla muuttaa jälleen emäksiksi. Näistä emäksistä voidaan saada suoloja antamalla niiden reagoida orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa, erityisesti sellaisten, jotka sopivat terapeuttisesti käytettäville suoloille. Tällaisista hapoista mainittakoon esimerkiksi halogeenivetyhapot, rikkihappo, fosforihapot, salpietarihappo, perkloorihappo, alisyklisen, aromaattisen tai heterosyklisen sarjan mono-, di- tai trikarbonihapot sekä sulfonihapot. Esimerkkejä näistä ovat muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, fumaari-, hydroksimaleiini- tai pyrorypälehapot; fenyylitikka-, bentsoa-, p-aminobentsoe-, antraani-, p-hydroksi-bentsoe-, salisyyl- tai p-amino-salisyylihappo. Embonhappo, metaanisulfoni-, etaanisulfoni-, hydroksietaanisulfoni-, etyleenisulfonihappo; halogeenibentsolisulfoni-, tolueenisulfoni-, naftaliinisulfonihappo tai sulfoniilihappo.

Keksinnön mukaiset yhdisteet soveltuvat farmaseuttisten koostumusten ja valmisteiden valmistukseen. Farmaseuttiset koostumukset käsittävät vaikuttavana aineena yhden tai useamman keksinnön mukaisen yhdisteen, mahdollisesti seoksena muiden farmakologisesti vaikuttavien aineiden kanssa. Lääkeaineiden valmistus voi tapahtua käyttämällä tunnettuja ja tavallisia farmaseuttisia side- ja lisäaineita. Lääkeaineita voidaan antaa suoliston, lihaksen,

suun ja kielen kautta sekä sumun muodossa. Niitä voidaan valmistaa tablettien, kapselien, pillereiden, rakeiden, peräpuikkojen, nesteen tai aerosolin muodossa. Nesteistä tulevat kysymykseen esimerkiksi öljy- tai vesiliukoiset tai suspensiot.

Kaavan II lähtöyhdisteet ovat samoin uusia ja ne saadaan aikaan keksinnön mukaisesti tienyyli-(3)-:n tai tienyyli-(2)-litiumin reagoiessa



erään yhdisteen kanssa, jossa Alk on suora tai haarautunut C_1-C_5 -alkyyli-ryhmä, mieluiten suora C_1-C_3 -alkyyli-ryhmä, jossa Z merkitsee alhaista alkoksiryhmää, klooria, bromia, jodia tai tienyyli-jäännöstä ja jossa Hal on kloori, bromi tai jodi, alhaisessa lämpötilassa mieluiten alle -50°C inerttisessä aineessa. Tällöin syntyy kaavan II yhdiste tuoton ollessa esimerkiksi 96 % teoreettisesta tuotosta.

Tähän saakka tunnetut vastaavanlaiset vaihtoreaktiot, esimerkiksi tienyyli-(3)-litiumin ja ω -fenyylietyyliaminopropionihap-poesterin välillä (katso saksalainen patentti 1 921 453) eivät sitävastoin suju yhtenäisesti ja haluttua ditienyyli-(3) -yhdistettä voidaan eristää vain n. 30 %:n hyötysuhteella. Tällöin syntyy aina erityisesti muita tienyyli-isomeerejä suurehkoissa määrin. Lisäksi halutun ditienyyliyhdisteen erotus ja puhdistus muista reaktiotuloksista on erittäin vaikeaa ja esimerkiksi mahdollista vain suorittamalla lukuisia perusteellisia ja kalliita uudelleenkitäytämisiä yhdistettyinä aktiivihiilikäsittelyyn.

Yleiskaavassa IV tarkoittaa jäännös Z erityisesti tyydytettyä alifaattista alkoksiryhmää, jossa on 1-6 C-atomia, mieluiten 1-4 C-atomia, jotka voivat myös olla haarautuneita, klooria tai bromia. Z voi kuitenkin olla myös tienyyli-(2) -jäännös tai tienyyli-(3) -jäännös.

Tienyyllilitium-seoksen, erityisesti tienyyli-(3)-litiumin reaktio yhdisteen IV kanssa tapahtuu inerttisessä juoksevassa liuotinaimeseoksessa, joka käsittää mieluiten tyydytetyn eetterin

ja tyydytetyn hiilivedyn ja/tai C_1 - C_3 -alkyylijäännöksillä mono- tai disubstituoidun bentseenin. Halogeeni- C_2 - C_6 -alkaanikarboksyylihap-poestereinä tulevat esimerkiksi kysymykseen: β -halogeenipropioni-happoesteri, -voihappoesteri tai valeriaanaesteri.

Jos liuotinaineseos koostuu jostain eetteristä ja tyydyte-tystä hiilivedystä, on esimerkiksi kutakin hiilivetytilavuusosaa kohti 0,3 - 3, mieluummin 0,8 - 3 tilavuusosaa eetteriä. Jos liuo-tinaineseos koostuu eetteristä ja mono- tai dialkyylibentseenistä, käytetään esimerkiksi yhtä alkyylibensolin tilavuusosaa kohti 0,1-3, mieluummin 0,2 - 1 tilavuusosaa eetteriä. Jos liuotinaineseos kä-sittää seuraavat kolme komponenttia: eetterin, tyydytetyn hiilive-dyn ja alkyylibensolin, on kolmen komponentin välinen seossuhde eetteri:hiilivety:bensoli = 0,1 - 0,9:0,1 - 0,9:0,1 - 0,9. Tyy-dytettyinä eettereinä tulevat kysymykseen erityisesti symmetriset ja epäsymmetriset dialkyylieetterit, jolloin alkyyli-ryhmät käsit-tävät mieluummin 1-6 C-atomia ja ovat esimerkiksi metyyli, etyyli, isopropyli, propyyli, isobutyli tai butyyli.

Edelleen tulevat eetterinä kysymykseen esimerkiksi myös tyy-dytettyjen sykloalkanolien ja alkyylikorvattujen sykloalkanolien alkyylieetterit, jolloin sykloalkanolirengas käsittää 3, 4, 5 tai 6 C-atomia. Eetteri on juokseva, mieluummin lämpötila-alueella -80 - $+20^{\circ}\text{C}$.

Puhuttaessa tyydytetyistä hiilivedyistä, tarkoitetaan ali-faattisia tai sykloalifaattisia hiilivetyjä, jotka ovat juoksevia lämpötilassa -80 - $+20^{\circ}\text{C}$, joissa on 5-9, mieluummin 6-7 C-atomia ja voivat olla myös haaroittuneita. Sykloalifaattiset hiilivedyt on mieluummin korvattu C_1 - C_4 -alkyylijäännöksillä, erityisesti useankertaisesti (kaksi-kolminkertaisesti) korvatuilla metyyli-, etyyli- tai propyylijäännöksillä, joissa rengasatomien lukumäärä voi olla 3, 4, 5, 6 tai 7. Bensolia korvaavina tyydytettyinä al-kyyljäännöksinä tulevat kysymykseen metyyli, etyyli, propyyli, isopropyli, butyyli, isobutyli, tertiääributyli, 1-metyyli-propyyli.

Esimerkkeinä kyseeseen tulevista liuottimista ovat: dietyy-lieetteri, di-isopropyylieetteri, metyyli-syklopentyylieetteri, heksaani, sykloheksaani, toluoli, ksyloli, metyyli-sykloheksaani, metyyli-suklopentaani, etyyli-sykloheksaani, dimetyyli-sykloheksaani.

On edullista, jos yhdistettä IV, erityisesti, jos on kyseessä β -halogeenialkaanihiilihiappoesteri, pidetään sellaisenaan tai liuoksena hiilivedyssä ja/tai eetterissä (esimerkiksi di-isopropyylieetterissä ja/tai toluolissa), lisätään esijäähdytettyyn tienyyllilitiumiin (kuten tienyyli-(3)-litium), jonka jälkeen reaktioseosta pidetään vielä 1-4 tuntia reaktiolämpötilassa. Heti tämän jälkeen korvataan reaktioliuos vedellä, mahdollisesti sen jälkeen, kun se on lämmitetty lämpötilaan $-20 - +20^{\circ}\text{C}$. Orgaaninen faasi kuivataan (MgSO_4 , NaSO_4) ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Tällä tavoin aikaansaattua raakaa 1,1-bis[tienyyli-(3 tai 2)]-3-halogeenialkanolia voidaan ilman lisäpuhdistusta käyttää reaktioon amiinin NH_2Y kanssa. Tienyyllilitiumyhdiste, esimerkiksi tienyyli-(3 tai 2)-litium, valmistetaan yleensä etukäteen 3-bromi- tai 2-bromitiofeenin eetterissä ja $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkyyllilitiumissa tai eetterihiilivetyseoksessa olevassa aryyllilitiumseoksessa, jolloin eettereinä ja hiilivetyinä (mukaan luettuina alkyylibensolit) tulevat kysymykseen aikaisemmin mainitut (eetterinä erityisesti dialkyylieetteri). Alkyyllilitiumyhdisteen alkyylijäte voi olla suora tai haarautunut. Esimerkkejä ovat: butyyllilitium, sekundäärinen butyyllilitium, tertiäärinen butyyllilitium, metyyllilitium, etyyllilitium, fenyyllilitium, naftyyllilitium.

Alkyyli- tai aryyliyhdisteiden pitoisuus kulloinkin liuotina-aineessa on esimerkiksi 5-30 paino-%. Bromitiofeenin tai joditiofeenin pitoisuus kulloinkin liuotina-aineessa on esimerkiksi 10-100 paino-%.

Yleensä menetellään niin, että bromi- tai joditiofeeni lisätään sellaisenaan tai eetteriin tai juoksevan alifaattisen vedyn tai alkyylibensolin litiumalkyyliin tai litiumaryyliin, joka on liuotettu tai suspendoitu johonkin mainituista eettereistä tai eetterin ja alifaattisen hiilivedyn (suhde 1 - 1,5:1) seokseen tai eetteriin ja alkyylibensoliin (litiumyhdisteen pitoisuus 5-30 paino-%) ja jäähdytetään lämpötilaan alle -70°C niin, että lämpötila ei ylitä -70°C . Kaavan IV reaktiokomponentti lisätään esimerkiksi samoin 10-100-(paino)%:isessa aikaisemmin mainitussa dialkyylieetterissä tai alkyylibensolissa niin, että lämpötila ei ylitä -70°C .

Keksinnön mukaisessa suositussa suoritusmuodossa tapahtuu reaktio toluolin ja di-isopropyylieetterin muodostamassa liuotin-

aineseoksessa ja reaktioseoksen hydrolyysin jälkeen orgaaninen faasi tyhjiöjakotislataan, jossa ensin erotetaan seoksen helposti kiehuvat osat, kuten esimerkiksi mm. di-isopropyylieetteri, tiofeeni, butyylibromidi ja sakkana saadaan liuos, jossa on 1,1-bis-[tienyyli-(3) ja/tai -tienyyli-(2)]-ω-halogeeni-alkanoli toluolissa, joka suoraan käytetään menetelmän seuraavaan vaiheeseen.

Reaktioon osallistuvia aineita voidaan käyttää seuraavassa moolisuhteessa: tienyyli-litium: yhdiste IV = 2,0 - 4,0:1.

Jos ajatellaan litiumalkyyliä ja bromi- tai joditiofeenia, tulevat seuraavat moolisuhteet kysymykseen: alkyylilitiumyhdiste: bromi- tai joditiofeeni: yhdiste IV = 2,5 - 5,0:2,0 - 4,0:1, erityisesti 2,0 - 5,0:2,0 - 4,0:1.

Lämpötilan ei esimerkiksi tulisi ylittää -50°C , edullisinta olisi, että lämpötila reaktion aikana olisi välillä -65 - -75°C . Mieluimmin pitäisi lämpötila pitää alle -70°C , esimerkiksi välillä -70 - -80°C .

Saadun kaavan II 1,1-bis-[tienyyli-(3 ja/tai 2)]-ω-halogeeni-alkanolin voi sitten antaa ilman enempää puhdistusta reagoida yhdisteen III kanssa. Tämä reaktio voi tapahtua liuotin- tai suspensioaineessa tai ilman sitä. Inerttisiksi liuotin- tai suspensioaineiksi sopivat esimerkiksi samat aineet, jotka tulevat kysymykseen tienyyli-litiumin reaktiossa yhdisteen IV kanssa, esimerkiksi di-isopropyylieetteri, toluoli ja sen kaltaiset. Sen lisäksi voidaan käyttää esimerkiksi myös muita alkyyli- ja dialkyylibensoleja, dialkyylieetteriä, alifaattisia ketoneja sekä alifaattisia ja sykloalifaattisia alkoholeja. On myös mahdollista antaa reaktioseoksen, jossa kaavan II yhdiste on, reagoida suoraan yhdisteen III kanssa. Koska sellaisessa reaktioseoksessa on vielä jäljellä reaktiossa syntynyt alkyylihalogenidi, on mahdollista, että yhdistettä III on käytettävä vastaavasti ylimäärässä.

Tuote, joka saadaan käytettäessä keksinnön mukaista väliyhdistettä II, on käytännöllisesti katsoen isomeerivapaa ja on yhden jälleenkiteytyksen jälkeen tyydyttävän puhdasta.

Esimerkki 1[1,1-ditienyyli-(3)-1-hydroksi-propyyli-(3)]-[1-hydroksi-1-(p-hydroksi-fenyyli)-propyyli-(2)]-amiini

25 g (0,15 moolia) p-hydroksi-norefedriiniä, 22,5 ml tri-etyyliamiinia ja 45,5 g (0,15 moolia) 1,1-ditienyyli-(3)-3-bromi-propanoli-(1) lämmitetään ja sekoitetaan 80 ml:ssa dioksaania kahdeksan tuntia lämpötilassa 100°C. Sen jälkeen väkevöidään seos perusteellisesti kiertohöyrystimessä, sekoitetaan tulokseen 150 ml vettä sekä ravistetaan kolmasti 100 ml:lla dietyylieetteriä. Yhdistetyt eetteriset uutteet kuivataan magnesiumsulfaatilla. Kun lämpötila on ollut muutamia tunteja 0°C, kiteytyy erilleen heikosti värjäytynyt aine, joka kiteytetään uudelleen asetonista; saadaan 15 g värillistä kiteistä ainetta. Sp. = 174-175°C.

Vetymaleaatti

Tämän suolan valmistamiseksi muodostetaan suspensio, jossa on 5 g emästä ja 30 ml etikkaesteriä. Kun on lisätty 1,5 g maleiinihappoa, syntyy kirkas liuos, johon sekoitetaan dietyylieetteriä, kunnes sameneminen juuri alkaa. Kun liuos on seissyt 12 tuntia, imetään kiteytymä pois, pestään etikkaesterillä ja kuivataan: 4,0 g vetymaleaattia. Sp. = 108-109°C.

Vastaavan lähtöaineen 1,1-ditienyyli-(3)-3-bromi-propanoli-(1):n valmistus:

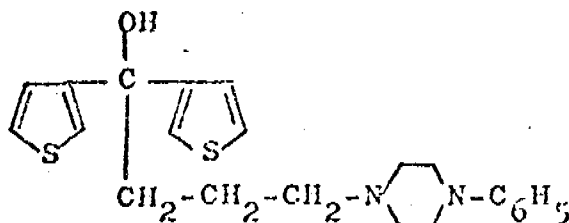
1,5 l:n retortissa, joka on varustettu tiputussuppilolla, kuivausputkella, sekoittajalla, lämpömittarilla ja typensyöttöputkella, jäähdytetään N₂:ssa 300 ml absoluuttista di-isopropyylieetteriä metanolin ja jähmeän hiilidioksidin avulla. Jäähdytyksen aikana sekoitetaan 335,2 ml 15-%:ista n-butyyli-litiumia heksaaniin (0,55 moolia) ja jäähdytetään lämpötilaan -75°C. Tämän jälkeen tiputetaan 90 minuutin aikana 81,5 g 3-bromi-tiofeenia (0,5 moolia) 100 ml:aan absoluuttista di-isopropyylieetteriä niin, ettei lämpötila kohoa yli -70°C. Sen jälkeen annetaan aineiden reagoida tunnin ajan lämpötilassa -70 - -75°C. Sitten tiputetaan 90 minuutin aikana liuos, jossa on 36,2 g β-bromipropionihappoesteriä (0,2 moolia) 60 ml:aan absoluuttista di-isopropyylieetteriä niin, ettei lämpötila kohoa yli -70°C. Sen jälkeen annetaan aineiden reagoida vielä neljä tuntia. Sitten poistetaan jäähdytyskylpy ja reaktio-

seokseen lisätään 160 ml H_2O . Lämpötila kohoaa niin, että se on $-20^{\circ}C$. Sekoitetaan vielä jonkin aikaa, kunnes lämpötila on kohonnut yli $0^{\circ}C$, jonka jälkeen välittömästi erotetaan orgaaninen faasi, kuivataan $MgSO_4$:llä, suodatetaan ja tislataan kiertohöyrystyksessä pois kaikki helposti kiehuvat aineet. Jäljelle jää kirkas öljy. Tulos: 54 g (96 % teoreettisesta viitaten bromipropionihap-poesterin määrään).

Samalla tavoin saadaan 1,1-ditienyyli-(3)-4-bromi-butanoli-(1) ja 1,1-ditienyyli-(3)-5-bromi-pentanoli-(1) kirkkaiden öljyjen muodossa.

Esimerkki 2

1,1-ditienyyli-(3)-1-hydroksi-4-(4-fenyylipiperatsiini)-butaani



Jätetään liuos, jossa on 16,2 g (0,1 moolia) 4-fenyylipiperatsiinia, 14 ml trietyyliamiinia ja 31,7 g (0,1 moolia) 1,1-ditienyyli-(3)-1-hydroksi-4-bromibutaania 80 ml:ssa di-isopropyylieetteriä seisomaan kolmeksi päiväksi huoneen lämpötilaan. Kiteinen aine imetään pois, pestään eetterillä, kuivataan, sekoitetaan veteen, imetään pois, pestään vedellä, kuivataan.

Raakasaanto on 24,4 g, 61,3 %.

8 g (0,02 moolia) raakaemästä liuotetaan 50 ml:aan asetonia. Kun on lisätty asetoniliuos, jossa on 2,32 g (0,02 moolia) maleihappoa lämmitetty ja suodatettu, lisätään eetteriä, kunnes sameneminen alkaa. Lyhyen ajan jälkeen kiteytyy aine. Tämä imetään pois, pestään asetonieetteriseoksella, 1:1 ja kuivataan. Saanto: 8,3 g (81 %), maleaatin sp. = $110-111^{\circ}C$.

Esimerkki 31,1-ditienyyli-(3)-1-hydroksi-4-/4-(3-metoksifenyyli)-piperatsiini-7-butaani

Tämä yhdiste saadaan samalla tavoin kuin esimerkissä 2 käyttämällä 0,1 moolia 4-(3-metoksifenyyli)-piperatsiinia. Maleaatin sp. = 149-150°C (saanto 94 %).

Esimerkki 41,1-ditienyyli-(3)-1-hydroksi-5-dimetyyliamino-pentaani

Liuos, jossa on 33 g (0,72 moolia) dimetyyliamiinia 100 ml:ssa bensolia ja 33,1 g (0,1 moolia) 1,1-ditienyyli-(3)-1 ja 33,1 g (0,1 moolia) 1,1-ditienyyli-(3)-1-hydroksi-5-bromi-pentaania, jätetään 10 päiväksi suljettuun reaktioastiaan huoneen lämpötilassa.

Sen jälkeen imetään kideliete pois ja kuivataan se. Kun liuos on väkevöity ja eetteriä lisätty, sakaksi erottuu kiteinen aine. Se imetään pois, kuivataan, yhdistetään ensin saatuun aineeseen ja sekoitetaan sitten veteen, imetään pois, pestään vedellä ja kuivataan.

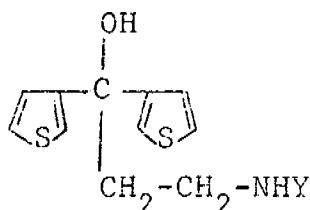
Raakasaanto on 23,3 g (78 %) sp. 129-130°C.

10 g emästä (0,0338 moolia) sekoitetaan 30 ml:aan asetonia. Kun on lisätty 4 g maleiinihappoa, syntyy kirkas liuos. Lisätään eetteriä, kunnes liuos alkaa samentua, jonka jälkeen aine kiteytyy kolmen päivän kuluttua.

Kun aine on imetty pois, pestään se asetonieetterillä, 1:1, kuivataan, jolloin saadaan 11,5 g (82 % maleaatin määrästä) sp. 79-80°C.

Esimerkki 5

Kaavan

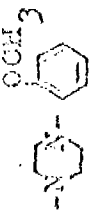
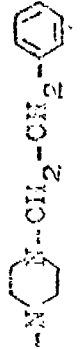
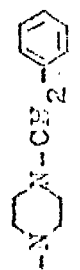
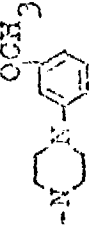
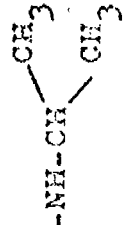
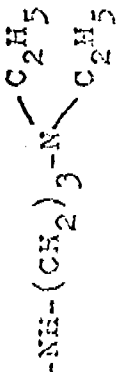


NHY:n merkitys, katso palsta 2 taulukossa 1

muiden 1,1-(ditienyyli-(3)-1-hydroksi-propyyli-(3))amiinien kuvaus.

Taulukossa 1 esitetyt yhdisteet valmistetaan seuraavalla menetelmällä: 0,1 moolia 1,1-ditienyyli-(3)-3-bromi-propanoli-(1), 0,11 moolia trietyyliamiinia ja 0,1 moolia primääri- tai sekundääriamiinia (katso palsta 2 taulukossa 1) kuumennetaan 60 ml:ssa diisopropyylieetteriä noin 12-15 tuntia samalla sekoittaen. Jäähdytyksen jälkeen imetään kiteet pois, pestään diisopropyylieetterillä ja kuivataan. Sen jälkeen sekoitetaan veteen, imetään pois, pestään vedellä, kuivataan, kiteytetään uudelleen ja valmistetaan mahdollisesti esimerkin 1 mukaan maleiinihapposuolaa.

Taulukko 1

Yhdisteen numero	Aminikomponentti - NHY	Suola	Liuotin, josta suola kiteytettiin	Suolan tai emäksen sp.	Saanto %
13564		Maleaatti	etanoli/eetteri	140-141°	51
13630		Bis-hydrogeeni-maleaatti	etanoli/eetteri	180-181°	42
13632		Bis-hydrogeeni-maleaatti	etanoli/eetteri	186-187°	45
13637		Bis-hydrogeeni-maleaatti	metanoli/eetteri	130-131°	39,9
13774		Bis-hydrogeeni-maleaatti	metanoli	179-180°	38,6
13824		Maleaatti	asetoni	154-155°	23
13864		Bis-hydrogeeni-maleaatti	asetoni/eetteri	140°	35

Taulukko 1 (jatkoa)

Yhdisteen numero	Aminikomponentti - NHY	Suola	Liuotin, josta suola kiteytettiin	Suolan tai emäksen sp.	Saanto %
13895	$\text{-N(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$	Bis-hydrogeeni-maleaatti	Metanoli	154-155°	27
13941	$\text{-NH-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_3$	Maleaatti	Metanoli	204-206°	31,5
14020	$\text{(-)-NH-CH(CH}_3\text{)-CH(OH)-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$	-	Metanoli	165-166° (emäs)	42
14055	$\text{-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-N(CH}_2\text{)}_3\text{-O}$	Bis-hydrogeeni-maleaatti	Isopropanoli	144-150°	25
14069	$\text{-NH-C}_6\text{H}_4\text{-H}$	Maleaatti	Asetoni	147-150°	47

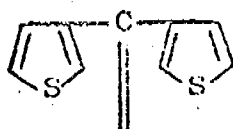
Esimerkki 6

1,1-ditienyyli-(3)-1-propenyli-(3)-1-hydroksi-1-(p-hydroksi-fenyyli)propyyli-(2)-amiini

25 g (0,15 moolia) p-hydroksi-norefedriiniä, 22,5 ml trietyyliamiinia ja 45,5 g (0,15 moolia) 1,1-ditienyyli-(3)-3-bromi-propanoli(1) lämmitetään ja sekoitetaan 80 ml:ssa dioksaania 100°C lämpötilassa kahdeksan tunnin ajan. Sen jälkeen väkevöidään seos kiertohöyrystimessä perusteellisesti ja siirappimainen aine uutetaan kahdesti 250 ml:ssa dietyylieetteriä. Yhdistetyt eetteriset liuokset hapotetaan isopropanolisella HCl:llä, jonka jälkeen saostuu hyvin viskoosinen aine. Kun liuotin on kaadettu pois, asetetaan aine 100 ml:aan etanolia, kuumennetaan 10 minuuttia vastavirrassa kiehuuksi sekä väkevöidään liuos kiertohöyrystimessä. Aine liuotetaan 100 ml:aan lämmintä asetonia, josta aine kiteytyy hitaasti jäähtyessään erilleen. Kun se on uudelleen kiteytetty isopropanolista, saadaan yhdiste hydrokloridin värittömien kiteiden muodossa. Hydrokloridin sp. 138-140°C. Saanto: 10,2 g.

Esimerkki 7

Kaavan



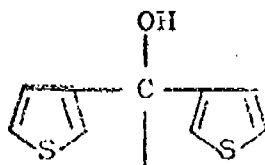
C - Alk - NHY

NHY:n ja Alk:in merkitys
katso taulukko 2

1,1-ditienyyli-(3)-alkeeni-(1)-yl-amiinien kuvaus.

Taulukossa 2 esiintyvät yhdisteet valmistetaan seuraavalla menetelmällä:

0,1 moolia kaavan



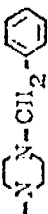
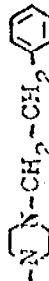
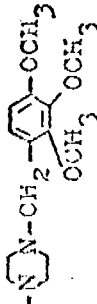
CH₂ - Alk - NHY

NHY:n ja Alk:in merkitys
katso taulukko 2

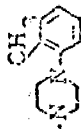
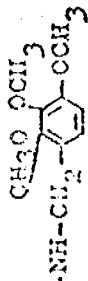
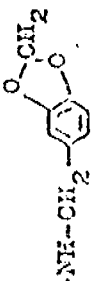
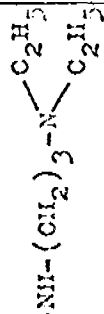
amiinia liuotetaan 50 ml:aan metanolia sekä sekoitetaan isopropanoliseen suolahappoon, jota on 10 % enemmän kuin suolanmuodostamiseen tarvittaisiin ja jonka pitoisuus on 5-7 moolia/litra. Reaktioseosta kuumennetaan vastavirtauksessa noin 20-30 minuuttia. Jäähdytymisen jälkeen kiteytyvät yhdisteet moninkertaisesti. Jollei näin satunnaisesti tapahdu, sekoitetaan liuoksiin niin paljon eetteriä, että syntyy pysyvä samennus; tällöin erottuu reaktiotulos useimmiten kiteisessä muodossa.

Jälleenkiteyttämisessä käytetään mieluummin metanolia, etanolia ja isopropanolia.

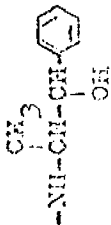
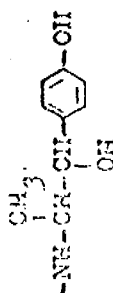
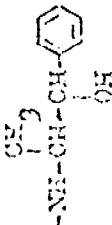
Taulukko 2

Yhdisteen numero	Amiini-komponentti NHY	Alkali	Suola	Liuotin, josta suola kiteytet.	Suolän sp.	Saanto %
13 565		-CH ₂ -	2 HCl	Metanoli (eetteri)	215 - 217° haj.	78,3
13 631		-CH ₂ -	2 HCl	Metanoli	188 - 189° haj.	85,5
13 630		-CH ₂ -	2 HCl	Isopropanoli	218 - 219°	71,9
13 629		-CH ₂ -	2 HCl	Metanoli	215 - 216°	40 %
13 635		-CH ₂ -	2 HCl	Metanoli	244 - 245°	90,4
13 634		-CH ₂ -	2 HCl	Metanoli	270° haj.	98
13 636		-CH ₂ -	2 HCl	Metanoli	228 - 229°	33
13 719		-CH ₂ -	2 HCl	Metanoli	194 - 195°	42 %
13 724		-CH ₂ -	2 HCl	Metanoli	220° haj.	63

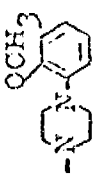
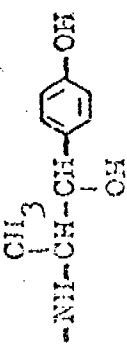
Taulukko 2 (jatkoa)

Yhdisteen numero	Aminikomponentti - NHY	Alkali	Suola	Liuotin, josta suola kiteytett.	Suolan sp.	Saanto %
13 737		-CH ₂ -	2 HCl	Metanoli/eetteri	185 - 187° haj.	54
13 833		-CH ₂ -	2 HCl	Isopropanoli/eetteri	160 - 161°	65
13 835		-CH ₂ -	HCl	Isopropanoli/eetteri	142 - 143	56
13 863		-CH ₂ -	HCl	Isopropanoli/eetteri	169 - 170°	90
13 866		-CH ₂ -	2 HCl	Isopropanoli/eetteri	145 - 146	78,5
13 997		-CH ₂ -	HCl	Metanoli/eetteri	137 - 138	72
14 003		-CH ₂ -	3 HCl	Metanoli	250 - 252°	56
14 037		-CH ₂ -	HCl	Metanoli	204 - 207 haj.	48,5
14 094		-CH ₂ -	HCl	Isopropanoli/eetteri	183 - 191	67

Taulukko 2 (jatkoa)

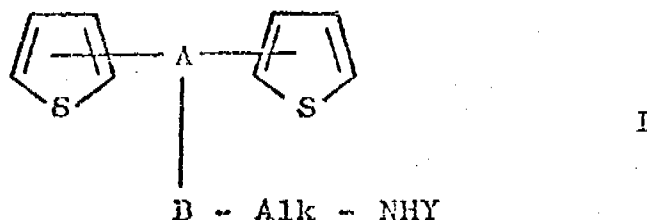
Yhdisteen numero	Aminikomponentti - NHY	Alkali	Suola	Liuosin, josta suola kiteytett.	Suolan sp.	Saanto %
13 661		$-(CH_2)_2-$	HCl	Etanoli/eetteri	182 - 183	46,9
13 662		$-(CH_2)_2-$	HCl	Etanoli/eetteri	175 - 176	38
13 678		$-(CH_2)_2-$	HCl	Metanoli/eetteri	183 - 184°	15
13 685		$-(CH_2)_2-$	HCl	Asetoni/eetteri	155 - 156	35
13 682		$-(CH_2)_2-$	2 HCl	Metanoli/eetteri	212 - 213	30
13 686		$-(CH_2)_2-$	2 HCl	Metanoli	216 - 217 haj.	49
13 705		$-(CH_2)_2-$	HCl	Metanoli/eetteri	143 - 144	59
13 800		$-(CH_2)_2-$	HCl	Metanoli	210 - 211	68
13 775		$-(CH_2)_3-$	HCl	Etanoli	191 - 192°	26

Taulukko. 2 (jatkoa)

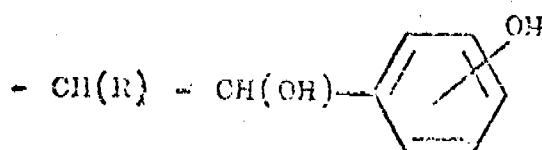
Yhdisteen numero	Aminikomponentti - NHY	Alkali	Suola	Liuotin, josta suola kiteytettiin	Suolan sp.	Saanto %
13 786		$-(CH_2)_3-$	2 HCl	Metanoli/eetteri	203 - 204 haj.	28
13 799		$-(CH_2)_3-$	2 HCl	Metanoli	225 - 226° haj.	28
13 861		$-(CH_2)_3-$	HCl	Metanoli/eetteri	177 - 178°	15

Patenttivaatimukset:

1. Yleisen kaavan



yhdisteet, tunnettua siitä, että >A-B- on rakenteeltaan joko >C(OH)-CH₂- tai >C=CH, jossa Alk on suora tai haarautunut C₁-C₅-alkyleeniryhmä, ja Y merkitsee C₃-C₇-sykloalkyylijäännöstä, bentsyylijäännöstä, metyleenioksibentsyylijäännöstä, C₁-C₄-alkyyli- tai C₁-C₄-alkoksiryhmällä yksin-, kaksin- tai kolminkertaisesti substituoitua bentsyylijäännöstä tai suoraa tai haaroittunutta C₁-C₆-alkyylijäännöstä, joka voi myös olla substituoitu aminoryhmällä, di-C₁-C₄-alkyyliaminoryhmällä, mono-C₁-C₄-alkyyliaminoryhmällä, morfoliininiryhmällä, piperatsiininiryhmällä tai 4-(C₁-C₄-alkyyli)-piperatsiininiryhmällä tai tarkoittaa jäännöstä

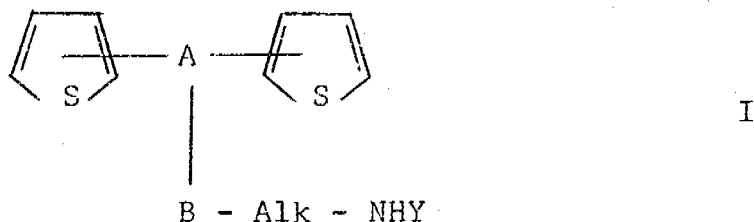


jossa R on vety tai C₁-C₄-alkyyliiryhmä, ja jossa hydroksyyliiryhmä voi olla asyloitu C₂-C₆-alkanoyyliiryhmällä tai jossa ryhmä -NHY kuvaa jäännöstä

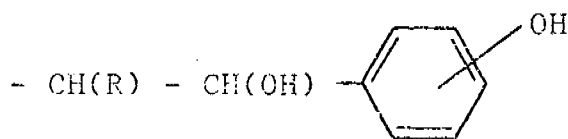


ja R' esittää vetyä, fenyylijäännöksestä, joka on substituoitu 1-2 C_1-C_4 -alkyyli-ryhmillä, C_1-C_4 -alkoksyyliryhmillä tai halogeeniatomeilla, C_1-C_6 -alkyylijäännöstä, C_1-C_4 -oksialkyylijäännöstä tai fenyyli- C_1-C_4 -alkyylijäännöstä, jonka fenyyli-ryhmässä voi myös olla substituentteina 1-3 C_1-C_4 -alkoksyyliryhmä, tai, jos ryhmä -NHY voi myös olla di- C_1-C_4 -alkyyliaminojäännös tai jäännös $-NH-CH(R)-C_6H_5$ (jossa R:llä on yllä mainittu merkitys), kun Alk sisältää 2-5 hiiliatomeja ja niiden suolat.

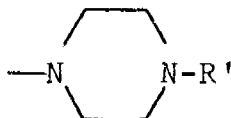
2. Menetelmä yleisen kaavan



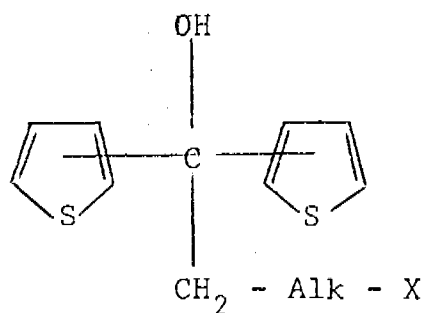
mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa >A-B- on rakenteeltaan joko $>C(OH)-CH_2-$ tai $>C=CH-$, jossa Alk on suora tai haarautunut C_1-C_5 -alkyleeniryhmä, ja Y merkitsee C_3-C_7 -sykloalkyylijäännöstä, bentsyylijäännöstä, metyleenioksibentsyylijäännöstä, C_1-C_4 -alkyyli- tai C_1-C_4 -alkoksyyliryhmillä yksin-, kaksin- tai kolminkertaisesti substituoitua bentsyylijäännöstä tai suoraa tai haaroittunutta C_1-C_6 -alkyylijäännöstä, joka voi myös olla substituoitu aminoryhmällä, di- C_1-C_4 -alkyyliaminoryhmällä, mono- C_1-C_4 -alkyyliaminoryhmällä, morfoliini-ryhmällä, piperatsiini-ryhmällä tai 4-(C_1-C_4 -alkyyli)-piperatsiini-ryhmällä tai tarkoittaa jäännöstä



jossa R on vety tai C_1-C_4 -alkyyli-ryhmä, ja jossa hydroksiryhmä voi olla asyloitu C_2-C_6 -alkanoyyli-ryhmällä tai jossa ryhmä -NHY kuvaa jäännöstä



jossa R' esittää vetyä, fenyylijäännöksestä, joka on substituoitu 1-2 C_1-C_4 -alkyyli-ryhmillä, C_1-C_4 -alkoksi-ryhmillä tai halogeeni-atomeilla, C_1-C_6 -alkyylijäännöstä, C_1-C_4 -oksialkyylijäännöstä tai fenyyli- C_1-C_4 -alkyylijäännöstä, jonka fenyyli-arenassa voi myös olla substituentteina 1-3 C_1-C_4 -alkoksi-ryhmä, tai jossa ryhmä -NHY voi olla myös di- C_1-C_4 -alkyyliaminojäännös tai jäännös -NH-CH(R)-CH(OH)- C_6H_5 (jossa R:llä on yllä mainittu merkitys), jos Alk sisältää 2-5 hiiliatomia, ja niiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan



II

mukainen yhdiste, jossa Alk on suora tai haarautunut C_1-C_5 -alkyleeniryhmä ja X tarkoittaa klooria, bromia tai jodia, kondensoidaan yleisen kaavan

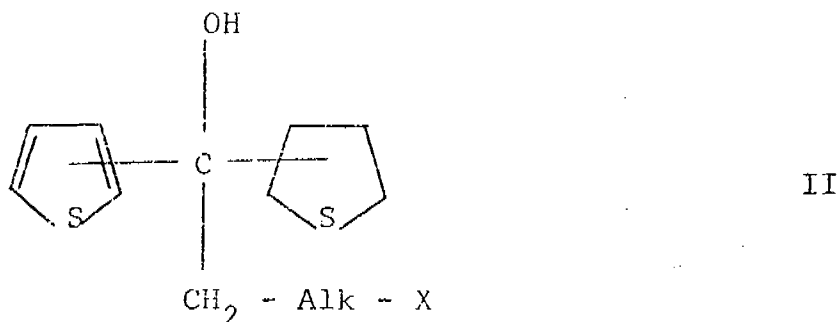
H₂NY

III

mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa Y:llä on edellä mainittu merkitys, ja mahdollisesti muutetaan yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa $>A-B = >C(OH)-CH_2-$, tunnetuilla menetelmillä, vetä löhkäisevilla aineilla, vastaaviksi tyydyttämättömiksi yhdisteiksi ($>A-B = >C=CH$) ja/tai asyloidaan alifaattisella C_2-C_6 -karboksyylihapolla, tai valmistetaan saaduista emäsyhdisteistä suoloja.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena II käytetään tienyyllilitiumyhdisteestä ja yhdisteestä IV saatua reaktioseosta mahdollisesti liuottimen poistamisen jälkeen.

4. Yleisen kaavan

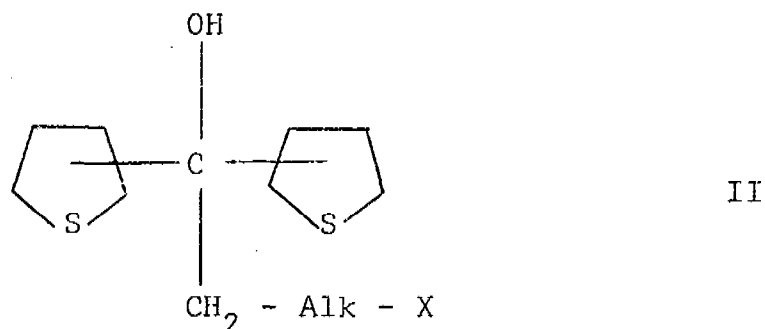


mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että Alk on suora tai haarautunut C_1-C_5 -alkyleeniryhmä, X merkitsee klooria, bromia tai jodia.

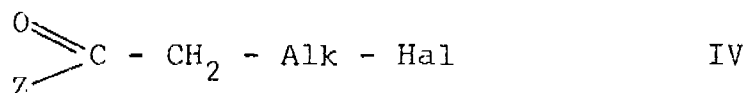
5. Patenttivaatimuksen 4 mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaiset yhdisteet ovat bis-[tienyyli-(3)] yhdisteitä.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaiset yhdisteet ovat bis-[tienyyli-(2)] yhdisteitä.

7. Menetelmä yleisen kaavan II



mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa Alk on suora tai haaroittunut C_1-C_5 -alkyleeniryhmä ja X merkitsee klooria, bromia tai jodia, t u n n e t t u siitä, että tienyyli-(3)- tai tienyyli-(2)-litium saatetaan reagoimaan alle -50°C :n lämpötilassa inertissä väliaineessa kaavan



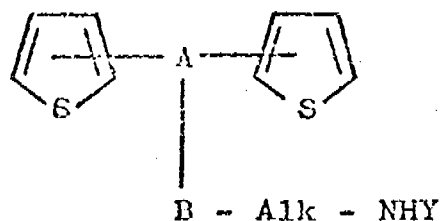
mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Alk on suora tai haaroittunut C_1-C_5 -alkyleeniryhmä, Z alempi alkoksiryhmä, kloori, bromi, jodi tai tienyylijäännös ja Hal on kloori, bromi tai jodi.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tienyyllilitium-yhdisteen ja yhdisteen IV välinen reaktio tapahtuu liuottimessa, joka on nestemäinen lämpötilaan -80° saakka, ja joka käsittää tyydytetyn eetterin ja tyydytetyn hiilivedyn ja/tai mono- tai di- C_1-C_4 -alkyylibentseenin.

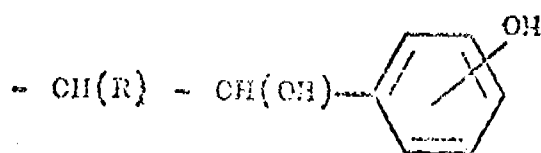
9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että saatua reaktioseosta käytetään suoraan, eristämättä yhdistettä II, kondensatioon orgaanisen yhdisteen kanssa, joka käsittää primäärisen tai sekundäärisen typpiämin.

Patentkrav:

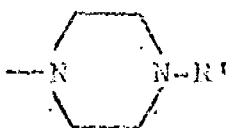
1. Föreningar med den allmänna formeln



vari >A-B- antingen har strukturen $>\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ eller strukturen $>\text{C}=\text{CH}-$, Alk är en rak eller förgrenad C_1 - C_5 -alkylengrupp och Y är en C_3 - C_7 -cykloalkylrest, en bensylrest, en metylenoxibensylrest, en enkelt, två- eller trefalt med C_1 - C_4 -alkyl- eller C_1 - C_4 -alkoxigrupper substituerad bensylrest eller en rak eller förgrenad C_1 - C_6 -alkylrest, vilken även kan vara substituerad med en aminogrupp, en di- C_1 - C_4 -alkylaminogrupp, en mono- C_1 - C_4 -alkylaminogrupp, en morfolinogrupp, en piperazinogrupp eller en 4-(C_1 - C_4 -alkyl)-piperazinogrupp eller betyder resten

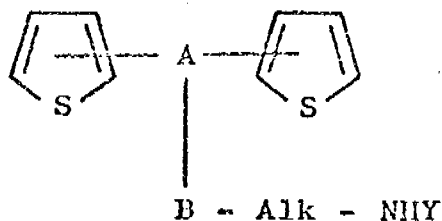


varvid R är väte eller en C_1 - C_4 -alkylgrupp och hydroxylgruppen även kan vara acylerad med en C_1 - C_6 -alkanoylgrupp och vari gruppen -NHY betecknar resten

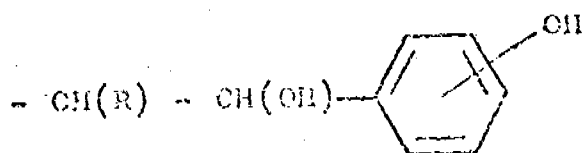


och R' är väte, en fenylrest, en fenylrest som enkelt eller tvåfält är substituerad med C_1 - C_4 -alkylgrupper, C_1 - C_4 -alkoxigrupper eller halogenatomer, en C_1 - C_6 -alkylrest, en C_1 - C_4 -oxialkylrest eller en fenyl- C_1 - C_4 -alkylrest, vilken även kan vara substituerad i fenylringen med 1-3 C_1 - C_4 -alkoxigrupper eller vari gruppen -NHY kan vara en di- C_1 - C_4 -alkylaminorest eller resten -NH-CH(R)-CH(OH)- C_6H_5 vari R har ovan angivna betydelse), ifall Alk består av 2-5 kolatomer, jämte deras salt.

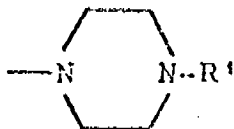
2. Förfarande för framställning av föreningar med den allmänna formeln



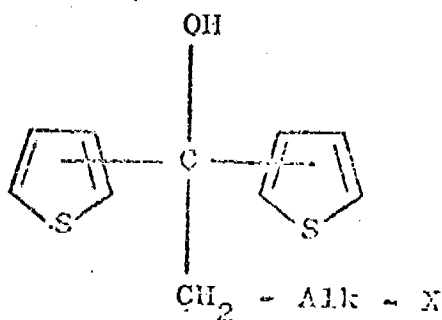
vari A-B- antingen har strukturen $C(OH)-CH_2-$ eller strukturen $C=CH-$, Alk är en rak eller förgrenad C_1 - C_5 -alkylengrupp och Y är en C_3 - C_7 -cykloalkylrest, en bensylrest, en metylenoxibensylrest, en enkelt, två- eller trefalt med C_1 - C_4 -alkyl- eller C_1 - C_4 -alkoxigrupper substituerad bensylrest eller en rak eller förgrenad C_1 - C_6 -alkylrest, vilken även kan vara substituerad med en aminogrupp, en di- C_1 - C_4 -alkylaminogrupp, en mono- C_1 - C_4 -alkylaminogrupp, en morfolinogrupp, en piperazinogrupp eller en 4-(C_1 - C_4 -alkyl)-piperazinogrupp eller betyder resten



varvid R är väte eller en C_1 - C_4 -alkylgrupp och hydroxylgruppen även kan vara acylerad med en C_2 - C_6 -alkanoylgrupp och vari gruppen -NHY betecknar resten



och R' är väte, en fenylrest, en fenylrest som enkelt eller tvåfaldt är substituerad med C_1 - C_4 -alkylgrupper, C_1 - C_4 -alkoxigrupper eller halogenatomer, en C_1 - C_6 -alkylrest, en C_1 - C_4 -oxialkylrest eller en fenyl- C_1 - C_4 -alkylrest, vilken även kan vara substituerad i fenylringen med 1-3 C_1 - C_4 -alkoxigrupper eller vari gruppen -NHY kan vara en di- C_1 - C_4 -alkylaminorest eller resten -NH-CH(R)-CH(OH)- C_6H_5 (vari R har ovan angivna betydelse), ifall Alk består av 2-5 kolatomer, jämte deras salt, k ä n n e t e c k n a t därav, att man kondenserar en förening med den allmänna formeln



II

vari Alk är en rak eller förgrenad C_1 - C_5 -alkylengrupp och X betyder klor, brom eller jod, med ett amin med den allmänna formeln

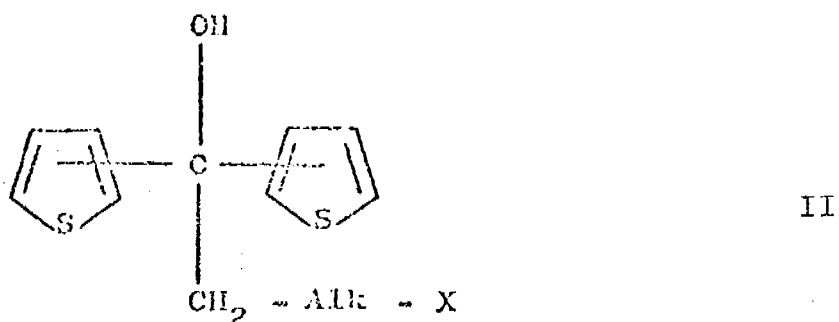


III

varvid Y har ovan angivna betydelse, och eventuellt överför föreningar med den allmänna formeln I, vari $>A-B- = >C(OH)-CH_2$, enligt kända metoder med vattenavspjälkande medel i motsvarande omättade föreningar ($>A-B- = >C=CH-$) och/eller acylerar med en alifatisk C_2-C_6 -karbonsyra och eventuellt framställer salterna ur de erhållna basiska föreningarna.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man som utgångsmaterial II insätter en reaktionsblandning som erhållits av en tienyllitiumförening och föreningen IV, eventuellt efter avlägsnande av lösningsmedel.

4. Förening med den allmänna formeln

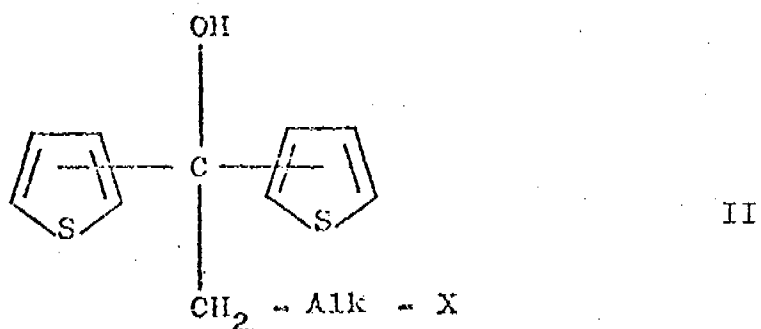


vari Alk är en rak eller förgrenad C_1-C_5 -alkylgrupp och X betyder klor, brom eller jod.

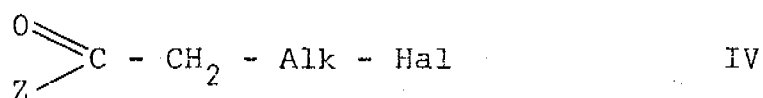
5. Föreningar enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k - n a d e därav, att de är föreningar med formeln II bis-[tienyl-(3)]-föreningar.

6. Föreningar enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k - n a d därav, att de är föreningar med formel II bis-[tienyl-(2)]-föreningar.

7. Förfarande för framställning av föreningar med den allmänna formeln II



vari Alk är en rak eller förgrenad C_1 - C_5 -alkylengrupp och X är klor, brom eller jod, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter tienyl-(3)- eller tienyl-(2)-litium med en förening med formeln



vari Alk är en rak eller förgrenad C_1 - C_5 -alkylengrupp, Z är en lägre alkoxigrupp, klor, brom, jod eller en tienylrest och Hal betyder klor, brom eller jod, vid temperaturer under -50°C i ett inert medel.

8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att omsättningen av tienyllitiumföreningen med föreningen IV sker i en till -80°C flytande lösningsmedel, vilket består av en mättad eter och ett mättat kolväte och/eller en mono- C_1 - C_4 -alkylbensol.

9. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att den erhållna reaktionsblandningen används direkt utan isolering av föreningen II för ytterligare kondensation med en organisk förening, vilken innehåller en primär eller sekundär kväveatom.

L 13

Nak. n:o 780083

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland 50125, 51193 ja 52581 COTD 333/20

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

9/12-82 Pekka Järvinen