

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 752873 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 752873

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 15.10.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 15.10.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 09.03.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

08.09.1975 US 611054

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Syntex (U.S.A.) Inc., 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Nelson, Peter H., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Untch, Karl G, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

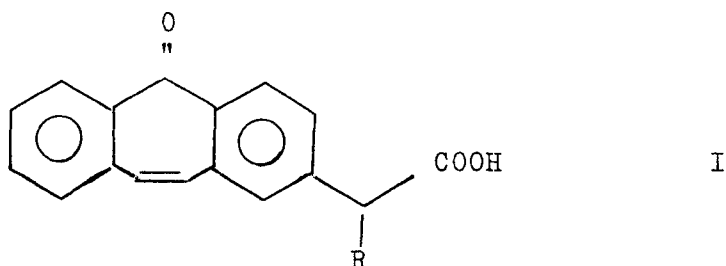
Hapetusmenetelmä 2-(5H-dibentso/a,d/syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahapon, -propionihapon ja voi hapon valmistamiseksi
Oxidationsförfarande för framställning av 2-(5H-debenso/a,d/cyklohepten-5-on-2-yl)ättiksyra, -propionsyra och -smörsyra

Syntex (U.S.A.) Inc.; 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, Kalifornia 94304,
Yhdysvallat

Hapetusmenetelmä 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahapon,
-propionihapon ja voihiapon valmistamiseksi - Oxidationsförfarande för fram-
ställning av 2-(5H-dibenso[a,d]cyklohepten-5-on-2-yl)ättiksyra, -propionsyra
och -smörtsyra

Lisäpatenttihakemus hakemukseen 751168

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-
5-on-2-yyli)etikkahapon, -propionihapon ja -voihiapon valmistamiseksi. Erityi-
sesti esillä oleva keksintö koskee menetelmiä yhdisteiden valmistamiseksi,
joilla on kaava:



jossa R on vety, metyyli tai etyyli, ja niiden suolojen valmistamiseksi vas-
taavista 5-okso- tai ketaali-suojatuista oksoalkoholeista ja -aldehydeistä.

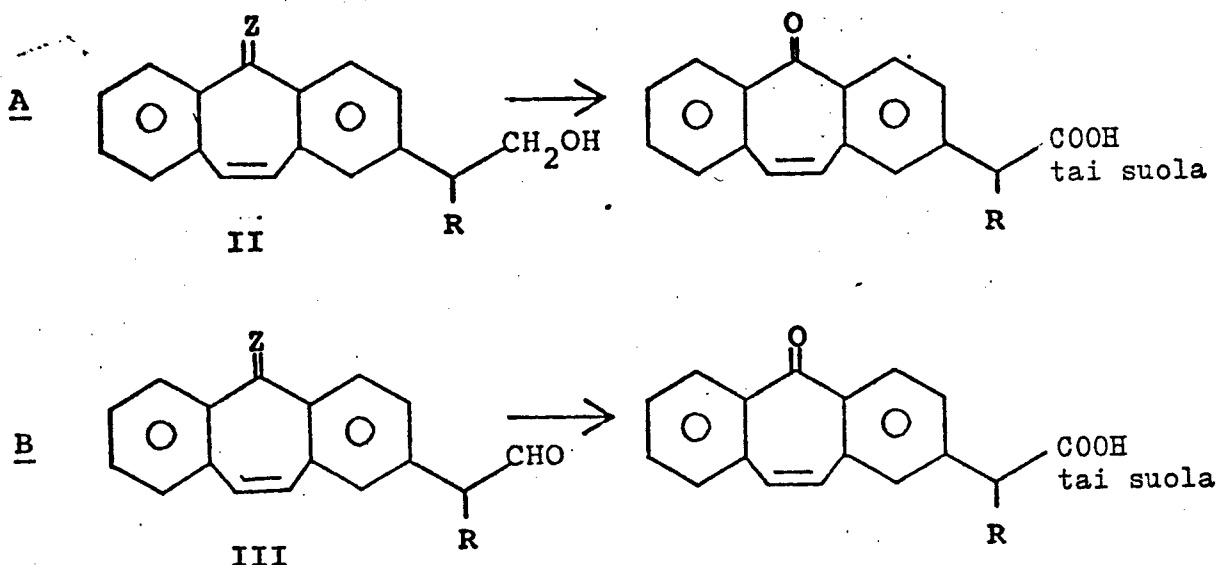
Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on tulehdustenvastaista, kipualievitävää ja kuumetta-alentavaa vaikutusta. Siten kaavan I mukaiset yhdisteet ja niitä sisältävät koostumukset ovat hyödyllisiä käsiteltäessä ja parannettaessa tulehduksia, kuten lihaksisto-luustosysteemin tulehduksia tai tulehdustiloja, esimerkiksi käsiteltäessä sellaisia tulehdustiloja kuin reumatismi, aivotärähdys, revähtymä, niveltulehdus, luunmurtuma, väkivallanjälkeinen tila ja kihti. Niissä tapauksissa, joissa yllä oleviin tautitiloihin liittyy kipua ja kuumetta tulehduksen lisäksi, kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia näiden tilojen lievittämiseen tulehduksen ohella.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös kohdun sileiden lihasten rentouttajia ja siten sopivat käytettäväksi raskaana olevan imettäväisen raskauden säilyttämiseen äidin ja/tai sikiön eduksi niin kauan kuin raskauden on katsottava lääketieteen kannalta olevan äidille ja/tai sikiölle edullinen tai edullisempi kuin sen keskeytyminen.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden tai niiden välituotteiden suoloilla tarkoitetaan epäorgaanisten emästen kanssa muodostettuja suoloja. Epäorgaanisten emästen suoloja ovat esim. alkalimetallisuolat, kuten natrium-, kalium- ja litiumsuolat; maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsium- ja magnesiumsuolat; sekä myös ammonium ja kuparisuolat. Orgaanisten emästen suolat käsittävät etanoliamiini-, dietyyliamiini-, tris(hydroksimetyyli)aminometaani-, koliini-, kofeiini- ja lysiinisuolat. Edullisia suoloja ovat farmaseuttisesti hyväksyttävien, myrkyttömien emästen kanssa muodostetut suolat.

Ilmaisulla "tavanomainen ketaalisuojaryhmä" tarkoitetaan sellaisia alalla käytettyjä reaktiivista ketonifuktiota suojaavia ketaaliryhmiä, jotka voidaan helposti poistaa happamalla hydrolyysillä. Yllä olevan mukaisia tavanomaisia ketaalisuojaryhmiä ovat dialkyyliketaalit (1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli), kuten esim. dimetyyli- tai dietyyliketaalit; alkyleeniketaalit (2-4 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, joka on mahdollisesti substituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävillä alemmilla alkyyli-ryhmillä), kuten esim. etyleeni-, 1,3-propyleeni-, 2,2-dimetyyli-1,3-propyleeni-, 1,4-butyleeni- ja 2,3-butyleeniketaalit; ja dibentsyyliketaalit.

Esillä olevan keksinnön menetelmä voidaan esittää kokonaisuudessaan seuraavasti:



joissa R merkitsee samaa kuin yllä, ja Z on okso tai tavanomainen ketaali-suojaryhmä.

Yllä esitetyssä reaktiokaavassa A on esitetty 5-okso- tai ketaali-suojatun oksoalkoholin hapetus kaavan I mukaiseksi ketohapoksi tai sen suolaksi. Reaktiokaavassa B on esitetty 5-okso- tai ketaalisuojatun oksoaldehydin hapetus kaavan I mukaiseksi ketohapoksi tai sen suolaksi.

Sopivia hapetusaineista alkoholin tai aldehydin hapettamiseksi hapoksi voidaan mainita kromi(VI)hapetusaineet, kuten kromihappo, kromioksidi ja alkalimetallikromaattit ja -dikromaattit; alkalimetallipermanganaattit; nikkeliperoksidi ym. Erityisesti aldehydien hapettamiseen hapoksi sopivia aineita ovat hopeaoksidi ym. Kaavan II tai III mukaisen ketaalisuojatun lähtöaineen hapettamiseksi kaavan I mukaiseksi ketohapoksi on tarpeen käyttää hapetusainetta happamissa olosuhteissa. Erityisen edullisia hapetusaineita tähän reaktioon ovat kromihappopitoiset reagenssit, kuten esimerkiksi kromihapon vesiliuos, kromihappo-rikkihappo, kromihappo-etikkahappo ja Jones'in reagenssi (kromihappo-asetoni). Erityisen edullinen yllä mainittujen hapetus-ten suorittamiseen on Jones'in reagenssi.

Kaavan II mukaisen alkoholin muuttamiseen kaavan I mukaiseksi hapoksi tai suolaksi tarvitaan 2 ekvivalenttia hapetusainetta, kun taas kaavan III mukaisen aldehydin hapetukseen kaavan I mukaiseksi hapoksi tai suolaksi tarvitaan vain 1 ekvivalentti hapetusainetta.

Hapetusreaktio voidaan suorittaa vesipitoisessa liuottimessa tai inertissä orgaanisessa liuottimessa, tai näiden seoksessa. Alalla tunnetaan monia

liuotinsysteemejä käytettäväksi kromi(VI)reagenssien kanssa, esimerkiksi neutraaleja, happamia ja emäksisiä, sekä homogeenisia että 2-faasisysteemejä, kuten etikkahappo, vesi, asetoni, pyridiini, dikloorimetaani, dimetyyliformamidi ja näiden seokset. Yksityiskohtia eri kromi(VI)reagenssien käytöstä hapetukseen on esitetty koottuna teoksessa Fieser: "Reagents for Organic Synthesis", Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., (1967), s. 142-147.

Kuten yllä mainittiin, Jones'in reagenssi on edullinen hapetin esillä olevaan menetelmään. Tässä hapetuksessa reagenssi, normaalisti 8-n kromihappoliuos ja rikkihappoliuos vedessä, valutetaan hapetettavan lähtöyhdisteen asetoniliuokseen lämpötila-alueella noin 0 - noin 25°C. Hapetuksen päättymisen huomataan tavallisesti reaktioseoksen värin muuttumisesta oranssinpuolisesta vihreäksi.

Hapetuksen päätyttyä haluttu happo voidaan eristää tavanomaisin menetelmin, kuten uuttamalla ja kiteyttämällä.

Emäksisissä olosuhteissa suoritettavassa hapetuksessa saadaan aluksi kaavan I mukaisen hapon suolaa. Suola voidaan eristää esim. haihduttamalla liuotin ja kiteyttämällä, tai sopivimmin suola muutetaan vapaaksi hapoksi tekemällä reaktioseos happameksi, ja vapaa happo eristetään tavanomaisin menetelmin, kuten uuttamalla ja kiteyttämällä.

Reaktiokaavojen A ja B lähtöaineet voidaan valmistaa seuraavasti:

o-tolueenihapon esteri voidaan bromata vastaavaksi bentsyylibromidiksi, joka voidaan sitten muuttaa trifenyylifosfoniumbromidiksi. Tämä voidaan sitten kondensoida Wittig reaktiossa sopivan meta-substituoidun (metyyli, etyyli tai n-propyyli) bentsaldehydin kanssa, jolloin esterifunktion hydrolyysin jälkeen saadaan, 3'-alkyylistilbeeni-2-karboksyylihappo. Tämä voidaan sitten hydrata ja saatu tuote syklistoida esim. polyfosforihapon avulla, jolloin saadaan 2-alkyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso[a,b]syklohepten-5-oni. Tämä yhdiste voidaan muuttaa 10,11-dehydroyhdisteeksi bromamalla esimerkiksi N-bromisukkinimidilla, ja sen jälkeen dehydrobromamalla esimerkiksi diatsabisyklononeenilla dimetyyliformamidissa. Alkyyyliryhmän bentsyyliasema voidaan bromata esimerkiksi N-bromisukkinimidilla hiilitetrakloridissa. Bromiyhdiste voidaan sitten muuttaa vastaavaksi trifenyylifosfoniumsuolaksi reaktiossa trifenyylifosfiinin kanssa. Trifenyylifosfoniumsuola voidaan sitten muuttaa vastaavaksi 2-vinyyli-, 2-(2-propenyli)- tai 2-(2-butenyyli)-yhdisteeksi Wittig-reaktiossa formaldehydin kanssa. Yllä mainittu olefiini voidaan sitten muuttaa kaavan II mukaiseksi 5-okso-alkoholiksi hydrobooraamalla diboraanilla tetrahydrofuraanissa ja sen jälkeen hapettamalla alkalisella vetyperoksidilla. Kaavan II mukainen 5-ketaalisuojattu okso-alkoholi voidaan

valmistaa ensin ketalisoimalla keto-olefiini esimerkiksi fosforipentakloridilla ja senjälkeen saattamalla reaktiotuote reagoimaan etyleeniglykolin ja trietyyliamiinin kanssa ja sitten hydrobooraamalla kuten yllä.

Kaavan III mukainen 5-ketoaldehydi voidaan valmistaa esimerkiksi hapettamalla vastaava kaavan II mukainen keto-alkoholi yhdellä ekvivalentilla kromioksidi/pyridiiniä (Collins'in hapetus). Kaavan III mukainen 5-ketaalisuojattu oksoaldehydi voidaan valmistaa vastaavasta alkoholista esimerkiksi hapettamalla hopeakarbonaatti/ceeliitillä.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksinnön mukaisten menetelmien edullisia toteutuksia. Niiden ei voida katsoa rajoittavan keksinnön piiriä ja ajatusta millään tavoin. Keksinnön menetelmällä saadut tuotteiden saannot vaihtelevat riippuen lähtöaineen, reagenssien, reaktio-olosuhteiden ja reaktioseoksen jatkokäsittelyn valinnasta. Yleensä saannot ovat kuitenkin suuruusluokkaa 20 - noin 90 %.

Valmistus 1

A. 118 g metyyli-o-toluaattia ja 140 g N-bromisukkinimidia 1,3 litrasa hiilitetrakloridia keitetään palauttaen tunnin ajan kuumentaan kuumennuslampulla. Liuos jäädytetään ja suodatetaan ja liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännöksenä saatu neste liuotetaan 500 ml:aan asetonitriiliä ja liuokseen lisätään 250 g trifenyylifosfiinia. Seosta lämmitetään, sitten jäädytetään ja o-karbometoksibentsyylitriphenyylifosfoniumbromidi suodatetaan (saanto 271 g, 69 %).

116,5 g 1,5-diatsabisyklo[3,4,0]noneeni-5:ä lisätään 107,5 g:aan m-tolueenialdehydiä ja 400 g:aan o-karbometoksibentsyylitriphenyylifosfoniumbromidia 2000 ml:ssa asetonitriiliä. Seosta keitetään palauttaen lyhyen aikaa, sitten jäädytetään ja liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan kloroformiin ja pestään laimealla kloorivetyhapolla, ja liuos kuivataan ja haihdutetaan. Tuotetta keitetään palauttaen 11 tuntia liuoksessa, jossa on 111 g KOH 1000 ml:ssa vettä ja 150 ml:ssa metanolia. Liuos jäädytetään ja uutetaan kloroformilla. Vesiliuos tehdään happameksi väkevällä kloorivetyhapolla ja uutetaan kloroformilla. Uutos kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 177,5 g (91 %) 3'-metyylistilbeeni-2-karboksyylihappo (noin 60:40 cis:trans). Käyttämällä m-tolueenialdehydin sijasta m-etyylibentsaldehydiä saadaan vastaavanlaisella saannolla 3'-etyylistilbeeni-2-karboksyylihappoa.

B. Liuosta, jossa on 53,0 g 3'-metyylistilbeeni-2-karboksyylihappoa 230 ml:ssa dimetyyliformamidia, joka sisältää 2,0 g 5 %:ista palladiumhiiltä, hydrataan Parr-ravistimessa kg/cm^2 paineella 1 1/2 tuntia. Liuos

suodatetaan ja lisätään eetteri-vesiseokseen. Orgaaninen kerros pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Tuote kiteytetään eetteri-heksaanista, jolloin saadaan 48 g, 90 % 3-(o-karboksifenetyyli)tolueenia, sp. 82-84°C. Käyttämällä 3'-etyleenistilbeeni-2-karboksyylihappoa saadaan vastaavanlaisella saannolla 3-(o-karboksifenetyyli)etyylibentseeniä.

C. 75 g 3-(o-karboksifenetyyli)tolueenia liuotetaan 400 ml:aan sulfolaaniala, ja liuos kuumennetaan 110-120°C:een. Lisätään 200 ml polyfosforihappoa, ja seosta sekoitetaan 100°C:ssa 90 minuuttia, sitten se kaadetaan jääveteen. Seos uutetaan heksaanilla, ja liuos kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 64 g, 89 % 2-metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia öljynä. Käyttämällä 3-(o-karboksifenetyyli)etyylibentseeniä saadaan samankaltaisella saannolla 2-etyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia.

D. 60,5 g 2-metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia keitetään palauttaen 8 tuntia 500 ml:ssa hiilitetrakloridia N-bromisukkinimidin (58,2 g) kanssa. Liuos jäädytetään ja suodatetaan, ja liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan 200 ml:aan dimetyyliformamidia, ja liuokseen lisätään 44 g 1,5-diatsabisyklo[3,4,0]noneeni-5:ä. Seosta kuumennetaan 80°C:ssa 20 minuuttia, sitten se jäädytetään ja lisätään veteen. Liuos uutetaan eetterillä ja uutosto pestään, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään asetoni/heksaanista, jolloin saadaan 39,7 g, 69 % 2-metyyli-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia saadaan vastaavantapaisella saannolla 2-etyyli-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia, sp. 62-64°C.

E. 39,7 g 2-metyyli-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia keitetään palauttaen 1200 ml:ssa hiilitetrakloridia 14 tuntia N-bromisukkinimidin (35,2 g) kanssa samalla säteilyttäen 100 W hehkulampulla. Liuos jäädytetään, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään metyleenikloridi/heksaanista, jolloin saadaan 27,3 g, 51 % 2-bromimetyyli-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia, sp. 128-132°C. Käyttämällä 2-etyyli-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia saadaan 80 %:n saannolla 2-(α-bromimetyyli)-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia, sp. 93-95°C.

Valmistus 2

3,0 g 2-(α-bromimetyyli)-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia ja 2,7 g trifenyylifosfiinia keitetään palauttaen 2 tuntia 60 ml:ssa asetonitriiliä. Liuos jäädytetään ja laimennetaan 180 ml:lla eetteriä. Tuote suodatetaan ja kuivataan, jolloin saadaan 4,0 g, 77 % 1-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-yyli)etylitrifenyylifosfoniumbromidia, sp. 245-255°C.

Käyttämällä 2-bromimetyyli-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia saadaan

vastaavanlaisella saannolla 5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yylimetyylitrifenyylifosfoniumbromidia.

Valmistus 3

3,35 g 1-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)etyylitrifenyylifosfoniumbromidia suspendoidaan 60 ml:aan asetonitriiliä, ja suspensioon lisätään 2,0 ml 1,5-diatsabisyklo[3,4,0]noneeni-5:ä. Sitten seokseen johdetaan formaldehydihöyryä typpikaasussa, kunnes punainen väri katoaa. Seos lisätään veteen ja uutetaan eetterillä. Uutos pestään, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 1,39 g, 94 % 2-(2-propenyyli)-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia, sp. 72-75°C.

Käyttämällä 5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yylimetyylitrifenyylifosfoniumbromidia saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-vinyyli-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia.

Valmistus 4

0,5 g fosforipentakloridia lisätään liuokseen, jossa on 0,5 g 2-(2-propenyyli)-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia 20 ml:ssa bentseeniä, ja seosta sekoitetaan tunnin ajan, sitten se lisätään seokseen, jossa on 1,0 ml etyleeniglykolia, 1,0 ml trietyyliamiinia ja 20 ml asetonitriiliä. 2 tunnin kuluttua seos pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan lähes kvantitatiivisella saannolla 5,5-etyleenidioksi-2-(2-propenyyli)-5H-dibentso[a,d]syklohepteeniä.

Käyttämällä 2-vinyyli-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia saadaan vastaavalla saannolla 5,5-etyleenidioksi-2-vinyyli-5H-dibentso[a,d]syklohepteeniä.

Valmistus 5

1,67 ml 1,0-m boraaniliuosta tetrahydrofuraanissa lisätään jäällä jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 1,23 g 2-(2-propenyyli)-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitetaan 2 tuntia, sitten lisätään 5 ml 3,0-m natriumhydroksidin vesiliuosta ja 1,5 ml 30 %:ista vetyperoksidia. Reaktioseos saa seistä tunnin ajan, sitten siihen lisätään vettä ja eetteriä. Eetterikerros pestään, kuivataan ja haihdutetaan. Tuote kromatografoidaan 50 g:lla silikageeliä, eluoidaan eetteri/heksaanilla 1:1, jolloin saadaan 50 %:n saannolla 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)-propan-1-oli, sp. (heksaani) 63-66°C.

Käyttämällä 2-vinyyli-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-onia saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)etanolia, sp. (heksaani) 73-75°C.

Käyttämällä 5,5-etyleenidioksi-2-(2-propenyyli)-5H-dibentso[a,d]syklohepteeniä saadaan samankaltaisella saannolla 2-(5,5-etyleenidioksi-(5H-di-

bentso[a,d]syklohepten-2-yyli)propan-1-olia.

Käyttämällä 5,5-etyleenidioksi-2-vinyyli-5H-dibentso[a,d]syklohepteeniä saadaan vastaavanlaisella saannolla 5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[a,d]syklohepten-2-yyli)etanolia.

Valmistus 6

0,2 g kromitrioksidia lisätään 0°C:ssa seokseen, jossa on 12 ml metyleenikloridia ja 1,2 ml pyridiiniä. Lisätään liuos, jossa on 0,065 g 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)propan-1-olia 1 ml:ssa metyleenikloridia. 45 minuutin kuluttua liuos suodatetaan silikageelillä ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan 3 ml:aan metanolia, joka sisältää 150 mg 1,2-dianilinoetaania. 3 tunnin kuluttua metanoli dekantoidaan saostuneen kiinteän aineen päältä, jota sitten ravistellaan eetterin ja laimean kloorivetyhapon kanssa. Eetterikerros erotetaan, pestään, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 0,022 g, 31 %, 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)propionaldehydiä.

Käyttämällä 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)etanolia saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)asetaldehydiä.

Valmistus 7

0,5 g 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[a,d]syklohepten-2-yyli)propan-1-olia 50 ml:ssa bentseeniä keitetään palauttaen 6 tuntia hopeakarbonaatti/celiitin (4,0 g) kanssa, joka on valmistettu julkaisussa Compt. Rendus. (1968) C, 267, 900a kuvatulla tavalla. Seos jäädytetään ja suodatetaan ja liuos haihdutetaan, jolloin saadaan 70 %:n saannolla 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[a,d]syklohepten-2-yyli)propionaldehydiä.

Käyttämällä 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[a,d]syklohepten-2-yyli)etanolia saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[a,d]syklohepten-2-yyli)asetaldehydiä.

Esimerkki 1

0,1 g 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)propan-1-olia liuotetaan 5 ml:aan asetonia, ja liuos jäädytetään 0°C:een tyypikehässä. Lisätään 0,189 ml 8-n Jones'in reagenssia, ja seosta sekoitetaan 2 tuntia. Lisätään vettä ja etyyliasetaattia, ja orgaaninen kerros pestään vedellä ja uutetaan sitten natriumkarbonaatin vesiliuoksella. Uutos tehdään happameksi laimealla kloorivetyhapolla ja uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen kerros kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 0,04 g, 39 %, 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihappoa, sp. (kloroformi-heksaani) 138-139°C; sp. (asetoni-heksaani) 113-115°C.

Käyttämällä 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)etanolia saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)-etikkahappoa, sp. (asetoni-heksaani) 148-149,5°C.

Esimerkki 2

Samoissa olosuhteissa kuin esimerkissä 1 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[a,d]syklohepten-2-yyli)propan-1-oli muutetaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihapoksi ja 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[a,d]syklohepten-2-yyli)etanolii muutetaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahapoksi.

Esimerkki 3

0,4 g 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)propionaldehydiä liuotetaan 15 ml:aan asetonia, ja liuos jäädytetään 0°C:een tyypikehässä. Lisätään 0,4 ml 8-n Jones'in reagenssia, ja seosta sekoitetaan 2 tuntia, se laimennetaan vedellä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uutos pestään vedellä ja uutetaan sitten natriumkarbonaatin vesiliuoksella. Vesiliuos tehdään happameksi laimealla kloorivetyhapolla ja uutetaan etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiliuos kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 40 %:n saannolla 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihappoa, sp. (kloroformi-heksaani) 138-139°C; sp. (asetoni-heksaani) 113-115°C.

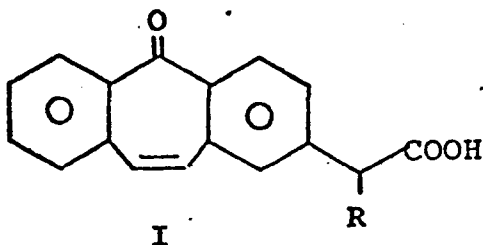
Käyttämällä 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)asetaldehydiä saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahappoa, sp. (asetoni-heksaani) 148-149,5°C.

Esimerkki 4

Samoissa olosuhteissa kuin esimerkissä 3 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[a,d]syklohepten-2-yyli)propionaldehydi muutetaan samankaltaisella saannolla 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihapoksi ja 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[a,d]syklohepten-2-yyli)asetaldehydi samankaltaisella saannolla 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahapoksi.

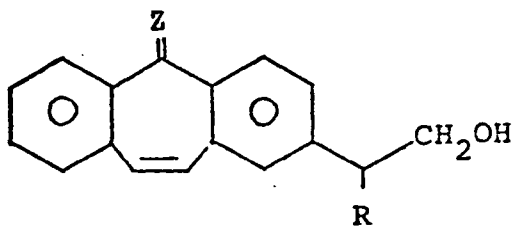
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan:



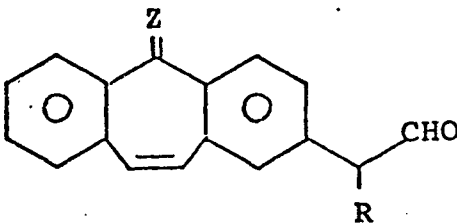
mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa R on vety, metyyli tai etyyli, tunnettu siitä, että

a) kaavan:



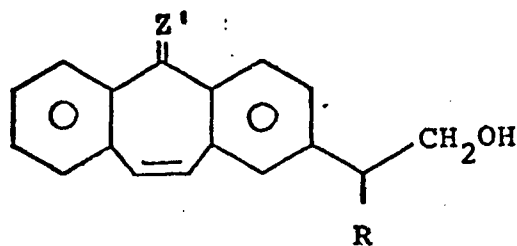
mukainen yhdiste, jossa R merkitsee samaa kuin yllä, ja Z on okso tai tavanomainen ketaalisuojaryhmä, hapetetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, tai

b) kaavan:



mukainen yhdiste, jossa R ja Z merkitsevät samaa kuin yllä, hapetetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

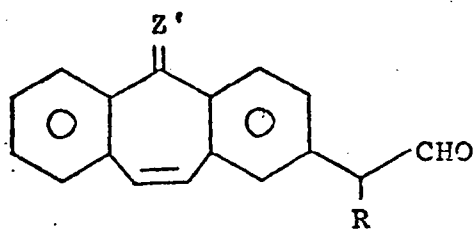
2. Kaavan:



mukainen yhdiste, jossa R on vety, metyyli tai etyyli, ja Z' on tavanomainen ketaalisuojaryhmä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, joka on 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[a,d]syklohepten-2-yyli)-1-propanoli.

4. Kaavan:

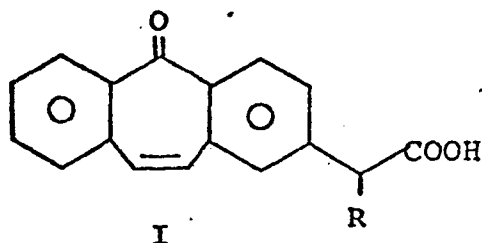


mukainen yhdiste, jossa R on vety, metyyli tai etyyli, ja Z' on tavanomainen ketaalisuojaryhmä.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, joka on 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[a,d]syklohepten-2-yyli)propionaldehydi.

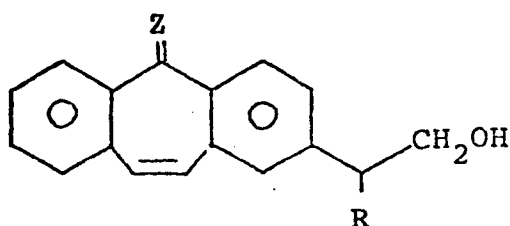
Patentkrav:

1. Sätt att framställa en förening med formeln:



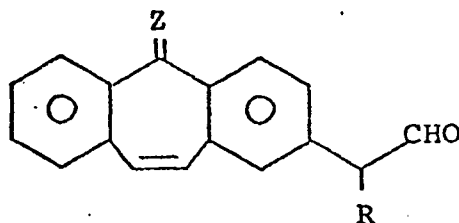
vari R betecknar väte, metyl eller etyl, eller ett salt därav, vilket sätt k ä n n e t e c k n a s av att

a) en förening med formeln:



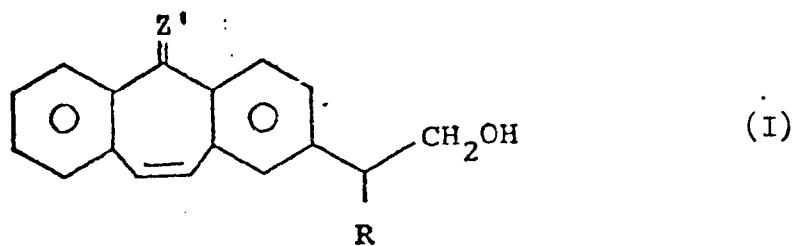
vari R betecknar detsamma som ovan och Z betecknar en oxogrupp eller en konventionell skyddande ketalgrupp, oxideras till en förening med formeln I, eller

b) en förening med formeln:



vari R och Z betecknar detsamma som ovan, oxideras till en förening med formeln I.

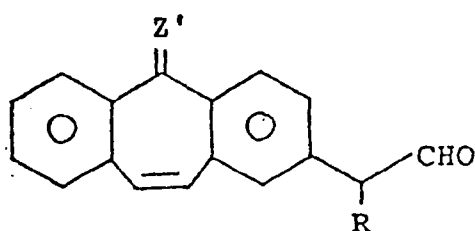
2. Förening, k ä n n e t e c k n a d av formeln:



vari R betecknar väte, metyl eller etyl och Z' betecknar en konventionell skyddande ketalgrupp.

3. Förening enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 2-(5,5-etylendioxi-5H-dibenso-[A,D]-cyklohepten-2-yl)-1-propanol.

4. Förening, k ä n n e t e c k n a d av formeln:



vari R betecknar väte, metyl eller etyl och Z' betecknar en konventionell skyddande ketalgrupp.

5. Förening enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 2-(5,5-etylendioxi-5H-dibenso-[A,D]-cyklohepten-2-yl)propionaldehyd.