



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen



F10000960308

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

96030

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 25 04 1996

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07D 405/12, 405/14, 401/12, 401/14,
215/14, 405/06, 417/12, 417/14,
213/30, 215/14, 311/22, C 07C 49/587

(21) Patentihakemus - Patentansökning	884806
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.10.88
(24) Alkupäivä - Löpdag	18.10.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	20.04.89
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.01.96
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
19.10.87 WO PCT/US87/02745 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Pfizer Inc., Delaware, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Egger, James Frederick, 98 Elm Street, Stonington, CT, USA, (US)
2. Marfat, Anthony, 160 Lantern Hill Road, Mystic, CT, USA, (US)
3. Melvin, Jr., Lawrence Sherman, 7 Seabury Avenue, Ledyard, CT, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

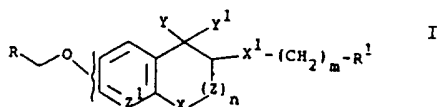
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten substituoitujen tetraliinien, kromaanien ja niitä läheisesti muistuttavien yhdisteiden valmistamiseksi sekä menetelmässä käyttökelpoisia väli tuotteita.
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva substituerade tetraliner, kromoner och med dessa närbesläktade föreningar samt i förfarandet användbara mellanprodukter

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 860359 (C 07D 405/12), FI C 54306 (C 07D 405/12), EP A 190722 (C 07D 215/14),
EP B 79637 (C 07D 311/24), U: A 4661499 (A 61K 31/47), US A 4576949 (A 61K 31/41),
US A 4183945 (C 07D 311/22)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee kaavan I mukaisia substituoituja tetraliineja, kromaaneja ja näitä lähellä olevia yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia ehkäistäessä tai hoidettaessa astmaa, niveltulehdusta, hilsetystautia, haavaumia ja sydänlihasinfarktia, niiden valmistusta ja niiden synteesissä käyttökelpoisia väli tuotteita

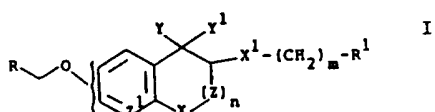


jossa n on 0 tai 1, m on 0 tai kokonaisluku 1-3, X on CH₂, O, S, SO, SO₂, NH tai alkyylili, X¹ on CH₂, O, S, SO tai SO₂, Y ja Y¹ muodostavat yhdessä karbonyyli-ryhmän tai Y on vety ja Y¹ on hydroksi tai asyylioksi, Z on CH₂, CHCH₃, CH₂CH₂ tai CH₂CH₂CH₂, Z¹ on CH tai N, R on pyridyyli, kinolyyli, iso-

kinolyyli, pyridatsinyyli, kinnolyyli, ftalatsinyyli, pyrimidinyyli, kinatso-
linyyli, pyratsinyyli, kinoksalinyyli, indolitsinyyli, oksatsolyyli, bentsok-
satsolyyli, isoksatsolyyli, bentso[c]-
isoksatsolyyli, tiatsolyyli, bentsotiat-
solyyli, isotiatsolyyli, bentso[c]iso-
tiatsolyyli, bentso[d]isotiatsolyyli,
alkyyli-imidatsolyyli, alkyylibentsimi-
datsolyyli, alkyyli-pyratsolyyli, alkyy-
li-3(2H)-indatsolyyli tai alkyyli-3(1H)-
indatsolyyli ja R¹ on fenyyli, naftyyli,
pyridyyli, kinolyyli, isokinolyyli,
pyridatsinyyli, kinnolinyyli, ftalatsi-
nuyli, pyridimidinyyli, naftyridinyyli,
pyrrololyyli, N-alkyyli-pyrrololyyli, indo-
luyli, N-alkyyli-indoluyli, isoindo-
luyli, N-alkyyli-isoindoluyli, indo-
litsinyyli, pyratsoluyli, alkyyli-pyrat-
soluyli, indatsoluyli, alkyyli-1H-indat-
soluyli, alkyyli-2H-indatsoluyli, im-
idatsoluyli, alkyyli-imidatsoluyli,

bentsimidatsolyyli, alkylibentsimidatsolyyli, furyyli, bentsofuranyyli, isobentsofuranyyli, oksatsolyyli, bentsoksatsolyyli, isoksatsolyyli, bentso[c]-isoksatsolyyli, bentso[d]isoksatsolyyli, tienyyli, bentsotiofenyyli, isobentsotienyyli, tiatsolyyli, bentsotiatsolyyli, isotiatsolyyli, bentso[c]isotiatsolyyli tai bentso[d]isotiatsolyyli.

Uppfinningen avser substituerade tetraliner, kromaner och besläktade föreningar med formeln I, vilka är användbara vid förhindrandet eller behandlingen av astma, artrit, psoriasis, ulcer och myokardiala infarkter, deras framställning och vid syntesen av dessa användbara mellanprodukter



vari n är 0 eller 1, m är 0 eller ett heltal 1-3, X är CH_2 , O , S , SO , SO_2 , NH eller N-alkyl , X^1 är CH_2 , O , S , SO eller SO_2 , Y och Y^1 tillsammans bildar en karbonylgrupp eller Y är väte och Y^1 är hydroxi eller acyloxi, Z är CH_2 , CHCH_3 , CH_2CH_2 eller $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, Z^1 är CH eller N , R är pyridyl, kinolyl, isokinolyl, pyridazinyll, cinnolinyll, ftalazinyll, pyrimidinyl, kinazolinyll, pyrazinyll, kinoxalinyll, indolizinyll, oxazolyl, bensoxazolyl, isoxazolyl, benso[c]isoxazolyl, benso[d]isoxazolyl, tiazolyl, bensotiazolyl, isotiazolyl, benso[c]isotiazolyl, benso[d]isotiazolyl, alkylimidazolyl, alkylbensimidazolyl, alkylpyrazolyl, alkylindazolyl, eller alkyl-3(1H)-indazolyl, R^1 är fenyl, naftyl, pyridyl, kinolyl, isokinolyl, pyridazinyll, cinnolinyll, ftalazinyll, pyrimidinyl, naftyriridinyl, pyrrolyl, N-alkylpyrrolyl, indolyl, N-alkylindolyl, isoindolyl, N-alkylisoindolyl, indolizinyll, pyrazolyl, alkylpyrazolyl, indazolyl, alkyl-1H-indazolyl, alkyl-2H-indazolyl, imidazolyl, alkylimidazolyl, bensimidazolyl, alkylbensimidazolyl, furyll, bentsofuranyl, isobentsofuranyl, oxazolyl, bensoxazolyl, isoxazolyl, bens[3]isoxazolyl, bens[d]isoxazolyl, tienyl, bentstiofenyl, isobenstienyl, tiazolyl, bentstiazolyl, isotiazolyl, bens[c]isotiazolyl eller bens[d]isotiazolyl.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten substituoitujen tetraliinien, kromaanien ja niitä läheisesti muistuttavien yhdisteiden valmistamiseksi sekä menetelmässä käyttökelpoisia välituotteita

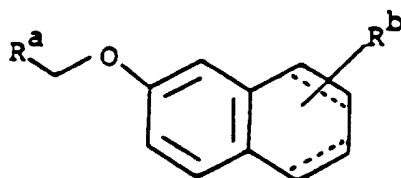
5

Tämä keksintö koskee menetelmää jäljempänä kuvatun kaavan I mukaisten substituoitujen tetraliinien, kromaanien ja niitä läheisesti muistuttavien yhdisteiden valmistamiseksi. Inhiboimalla 5-lipoksigenaasientsyymiä ja/tai salpaamalla leukotrieeni-reseptoreita yhdisteet ovat käyttökelpoisia ehkäistäessä ja/tai hoidettaessa astmaa, nivel tulehdusta, hilsetystautia, haavaumia, sydänlihaskinfarktia ja näitä lähellä olevia sairaustiloja nisäkkäissä. Tämä keksintö koskee myös välituoteyhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia syntesoitaessa mainittuja kaavan I mukaisia yhdisteitä.

15

Kreft ym., US-patentissa 4 661 596, selostavat yhdisteitä, jotka ovat disubstituoituja naftaleeneja, dihydronaftaleeneja tai tetraliineja, joiden kaava on

20

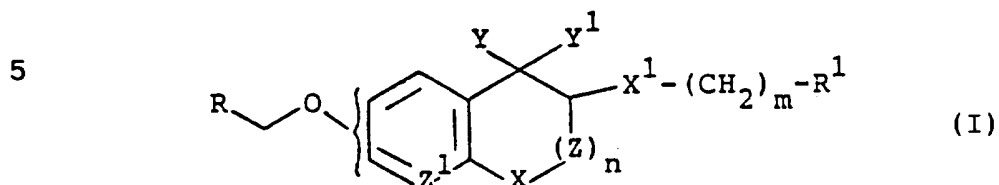


jossa pisteviivat esittävät mahdollisia kaksoissidoksia, R^a on 2-pyridyyli, 2-kinolyyli, 2-pyratsinyyli, 2-kinoksaliinyli, 2-tiatsolyyli, 2-bentsotiatsolyyli, 2-oksatsolyyli, 2-bentsoksatsolyyli, 1-alkyyli-2-imidatsolyyli tai 1-alkyyli-2-bentsimidatsolyyli ja R^b on hydroksi, alempi alkoksi, alempi alkyyli tai perfluorialkyyli. Kuten tämän keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteetkin, nämä yhdisteet inhiboivat lipoksigenaasi-entsyymiä ja vaikuttavat leukotrieeni D₄:n vaikutusten vastaisesti ja ovat siten käyttökelpoisia ehkäistäessä ja hoidettaessa astmaa.

35

Tässä käytetty kemiallinen nimistö noudattaa yleisesti nimistöä "I.U.P.A.C. Nomenclature of Organic Chemistry, 1979 Edition", Pergamon Press, New York, 1979.

Tämä keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisten, raseemisten tai optisesti aktiivisten yhdisteiden valmistamiseksi, joiden rakennekaava on



jossa

10 n on 0 tai 1;

 m on 0 tai kokonaisluku 1 - 3;

 X on CH₂, O, S, SO, SO₂, NH tai NC₁-₄-alkyyli;

 X¹ on CH₂, O, S, SO tai SO₂;

 Y ja Y¹ muodostavat yhdessä karbonyyliryhmän tai Y
15 ja Y¹ ovat erillisinä, jolloin Y on vety ja Y¹ on hydroksi
tai asyylioksiryhmä, joka hydrolysoituu muodostaen hydrok-
siryhmän fysiologisissa olosuhteissa;

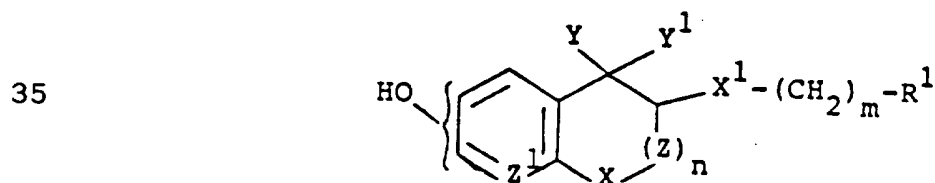
 Z on CH₂, CHCH₃, CH₂CH₂ tai CH₂CH₂CH₂;

 Z₁ on CH tai N;

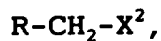
20 R on 2-, 3- tai 4-pyridyyli, 2-, 3-, 4- tai 8-kino-
lyyli, 1-, 3- tai 4-isokinolyyli, 3- tai 4-pyridatsinyyli,
3- tai 4-kinnolinyyli, 1-ftalatsinyyli, 2- tai 4-pyrimi-
dinyyli, 2- tai 4-kinatsolinyyli, 2-pyratsinyyli, 2-kinok-
salinyyli, 1-, 2- tai 3-indolitsinyyli, 2-, 4- tai 5-ok-
25 satsolyyli, 2-bentsoksatsolyyli, 3-, 4- tai 5-isoksatsol-
lyyli, 5-bentso[c]isoksatsolyyli, 3-bentso[d]isoksatsolyy-
li, 2-, 4- tai 5-tiatsolyyli, 2-bentsotiatsolyyli, 3-, 4-
tai 5-isotiatsolyyli, 5-bentso[c]isotiatsolyyli, 3-bent-
so[d]isotiatsolyyli, 1-(C₁-₄-alkyyli)-2-, -4- tai -5-imidat-
30 solyyli, 1-(C₁-₄-alkyyli)-2-bentsimidatsolyyli, 1-(C₁-₄-alk-
kyyli)-3-, -4- tai -5-pyratsolyyli, 2-(C₁-₄-alkyyli)-3(2H)-
indatsolyyli tai 1-(C₁-₄-alkyyli)-3(1H)-indatsolyyli; tai
yhdessä mainituista ryhmistä hiilessä on mono- tai disubs-
tituenttina samanlaisia tai erilaisia substituentteja,
35 joita ovat bromi, kloori, fluori, C₁-₄-alkyyli, trifluorime-
tyyli, hydroksi, hydroksimetyyli tai C₁-₄-alkoksi, tai vie-
rekkäisissä hiilissä trimetyyleeni, tetrametyyleeni, -CH₂-
O-CH₂- tai -O-CH₂-O-; ja

R¹ on yksi mainituista ryhmistä, joissa on hiilessä mono- tai disubstituenttina samoja tai erilaisia ryhmiä, joita ovat bromi, kloori, fluori, hydroksi, hydroksimetyyli, C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkoksi, karboksi tai (C₁₋₄-alkoksi)-karbonyyli, tai vierekkäisissä hiilissä on substituenttina trimetyyleeni, tetrametyyleeni, -CH₂-O-CH₂- tai -O-CH₂-O-; tai tertiäärisessä työssä on substituentti muodostaen N-oksidin, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan tai farmaseuttisesti hyväksyttävän kationisuolan valmistamiseksi, kun yhdisteessä on karboksiryhmä.

(a) yhdiste, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

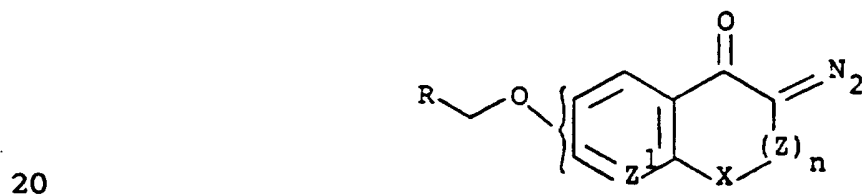


5 jossa X^2 on nukleofiilisesti korvattavissa oleva ryhmä, emäksen läsnä ollessa;

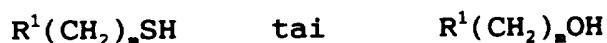
(b) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Y ja Y^1 ovat erillisinä, jolloin Y on vety ja Y^1 on hydroksi, pelkistetään esimuodostettu kaavan I mukainen
10 yhdiste, jossa Y ja Y^1 ovat yhdessä ja muodostavat karbonyyliryhmän;

(c) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Y ja Y^1 ovat yhdessä ja muodostavat karbonyyliryhmän ja X^1 on O tai S,

15 (i) yhdiste, jonka kaava on



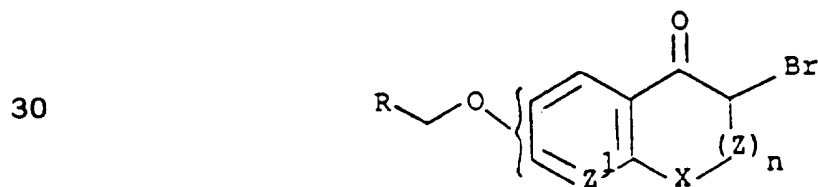
saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



25

rodium(II)asetaattidimeerin läsnä ollessa; tai

(ii) yhdiste, jonka kaava on



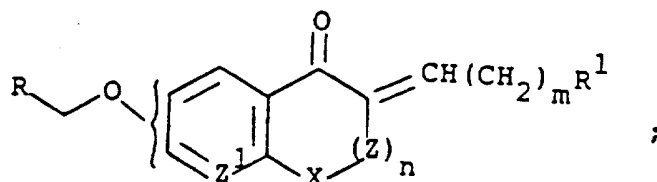
saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

35



emäksen läsnä ollessa;

(d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Y ja Y¹ ovat yhdessä ja muodostavat karbonyyliryhmän ja X¹ on CH₂, hydrataan yhdiste, jonka kaava on



10 tai

(e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X¹ on SO tai SO₂, hapetetaan esimuodostettu kaavan I mukainen yhdiste, jossa X¹ on S;

(f) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Y ja Y¹ ovat erillisinä, jolloin Y on vety ja Y¹ on asyylioksiryhmä, asyloidaan esimuodostettu kaavan I mukainen yhdiste, jossa Y ja Y¹ ovat erillisinä, jolloin Y on vety ja Y¹ on hydroksi; ja haluttaessa,

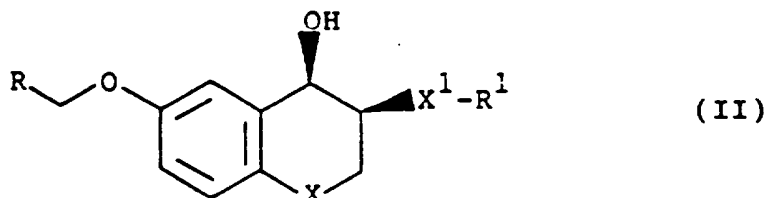
(g) muutetaan esimuodostettu kaavan I mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi, tai kun siinä on karboksiryhmä, farmaseuttisesti hyväksyttäväksi kationisuolaksi.

Valmistuksen helppoudesta ja arvokkaasta biologisesta aktiivisuudesta johtuen kaavan I mukaisissa edullisissa yhdisteissä, olipa Y:n ja Y¹:n merkitys mikä tahansa, n on 1, m on 0, X ja X¹ ovat kumpikin itsenäisesti CH₂ tai O, Z och CH₂, Z¹ on CH, R on 2-, 3- tai 4-pyridyyli, 2-kinolyyli, 6-fluori-2-kinolyyli, 5-fluori-2-bentsotiatsolyyli tai 2-pyratsinyyli ja R¹ on fenyyli, 3-metoksifenyyli, 4-metoksifenyyli, 3-metoksikarbonyylifenyyli, 4-metoksikarbonyylifenyyli, 3-karboksifenyyli, 4-karboksifenyyli, 2-pyridyyli tai 3-pyridyyli.

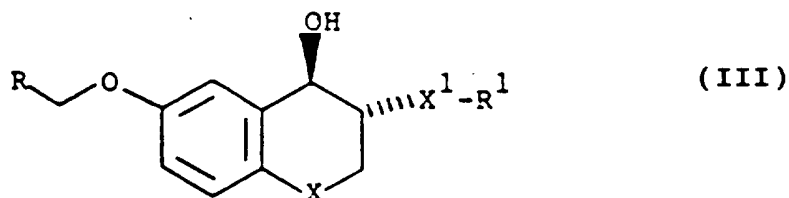
Edullisimmassa yhdisteessä, kun Y ja Y¹ yhdessä muodostavat karbonyyliryhmän, n on 1, m on 0, X on O, X¹ on CH₂, Z on CH₂, Z¹ on CH, R on 2-kinolyyli ja R¹ on 3-pyridyyli.

Kun Y on H ja Y¹ on OH, edullisimpia ovat raseemiset tai optisesti aktiiviset yhdisteet, joiden suhteellinen stereokemiallinen kaava on

5



10 tai



15

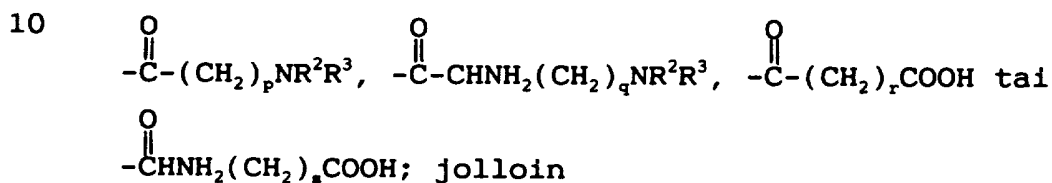
erityisesti sellaiset kaavan II tai III mukaiset raseemiset tai optisesti aktiiviset yhdisteet, joissa X ja X¹ ovat kumpikin O tai CH₂, R on 2-kinolyyli, 6-fluori-2-kinolyyli tai 5-fluori-2-bentsotiatsolyyli ja R¹ on 3-pyridyyli, 3-karboksifenyyli tai 4-metoksifenyyli.

Mainittuja farmaseuttisesti hyväksyttäviä happo-additiosuoloja ovat, näihin kuitenkin rajoittumatta, suolat HCl:n, HBr:n, HNO₃:n, H₂SO₄:n, H₃PO₄:n, CH₃SO₃H:n, p-CH₃C₆H₄SO₃:n, CH₃CO₂H:n, glukonihapon, viinihapon, maleiinihapon ja meripihkahapon kanssa. Kun kyseessä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on lisäksi emäksinen tyyppi, on tietenkin mahdollista muodostaa dihapoadditiosuoloja (esim. dihydrokloridia) samoin kuin tavallista monohapoadditiosuolaa. Mainittuja farmaseuttisesti hyväksyttäviä kationisuoloja ovat, näihin kuitenkin rajoittumatta, natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium-, ammonium-, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiini-, N-metyyli-glukamiini- (megluamiini), etanoliamiini- ja dietanoliamiinisuvat.

35

Viittaus Y¹:een asyylioksiryhmänä, joka hydrolysoituu hydroksiryhmäksi fysiologisissa olosuhteissa, koskee

estereitä, jotka ovat tyyppiä, joista käytetään usein nimitystä "esiasteläkkeet" (pro-drugs). Tällaiset esterit ovat nykyisin yhtä hyvin tunnettuja ja yleisiä lääkealalla kuin farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Tällaisia estereitä käytetään tavallisesti lisäämään absorptiota suun kautta annettaessa, mutta joka tapauksessa ne hydrolysoituvat helposti in vivo kantahydroksiyhdisteeksi. Edullisimpia asyylioksiryhmiä ovat sellaiset, joissa asyyliosaa on luonnossa esiintyvän L- α -aminohapon α -aminoasyyli-
5 tärehtie, jotka ovat tyyppiä, joista käytetään usein nimitystä "esiasteläkkeet" (pro-drugs). Tällaiset esterit ovat nykyisin yhtä hyvin tunnettuja ja yleisiä lääkealalla kuin farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Tällaisia estereitä käytetään tavallisesti lisäämään absorptiota suun kautta annettaessa, mutta joka tapauksessa ne hydrolysoituvat helposti in vivo kantahydroksiyhdisteeksi. Edullisimpia asyylioksiryhmiä ovat sellaiset, joissa asyyliosaa on luonnossa esiintyvän L- α -aminohapon α -aminoasyyli-

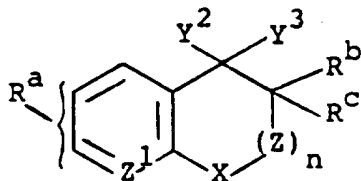


15 R^2 ja R^3 ovat erillisinä ja ovat kumpikin itsenäisesti vety tai C_{1-4} -alkyyli tai R^2 ja R^3 ovat yhdessä typhen kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostaen pyrrolidiini-, piperidiini-, perhydroatsepiini- tai morfoliini-

20 p on kokonaisluku 1 - 4;
 q on kokonaisluku 1 - 3;
 r on kokonaisluku 2 tai 3; ja
 s on kokonaisluku 1 - 3.

Tämä keksintö koskee myös arvokkaita välituoteyhdisteitä, joiden rakennekaava on

25



(IV)

30

jossa

n , X , Z ja Z^1 ovat edellä määriteltäjä ja ensimmäisessä vaihtoehdossa

35 Y^2 ja Y^3 muodostavat yhdessä karbonyyliryhmän tai Y^2 ja Y^3 ovat erillisinä, jolloin Y^2 on vety ja Y^3 on hydroksi; ja

R^a on hydroksi tai bentsyylioksi;

R^b ja R^c ovat erillisinä, jolloin R^b on vety ja R^c on $-X^1-(CH_2)_n-R^1$; ja

m , X^1 ja R^1 ovat edellä määriteltäviä, tai toisessa vaihtoehdossa

- 5 R^b ja R^c muodostavat yhdessä hydroksimetyleeni- tai diatsoryhmän; tai R^b ja R^c ovat erillisinä, jolloin R^b on vety ja R^c on bromi;

R^a on $R^6 \text{---} \text{O} \text{---}$; ja

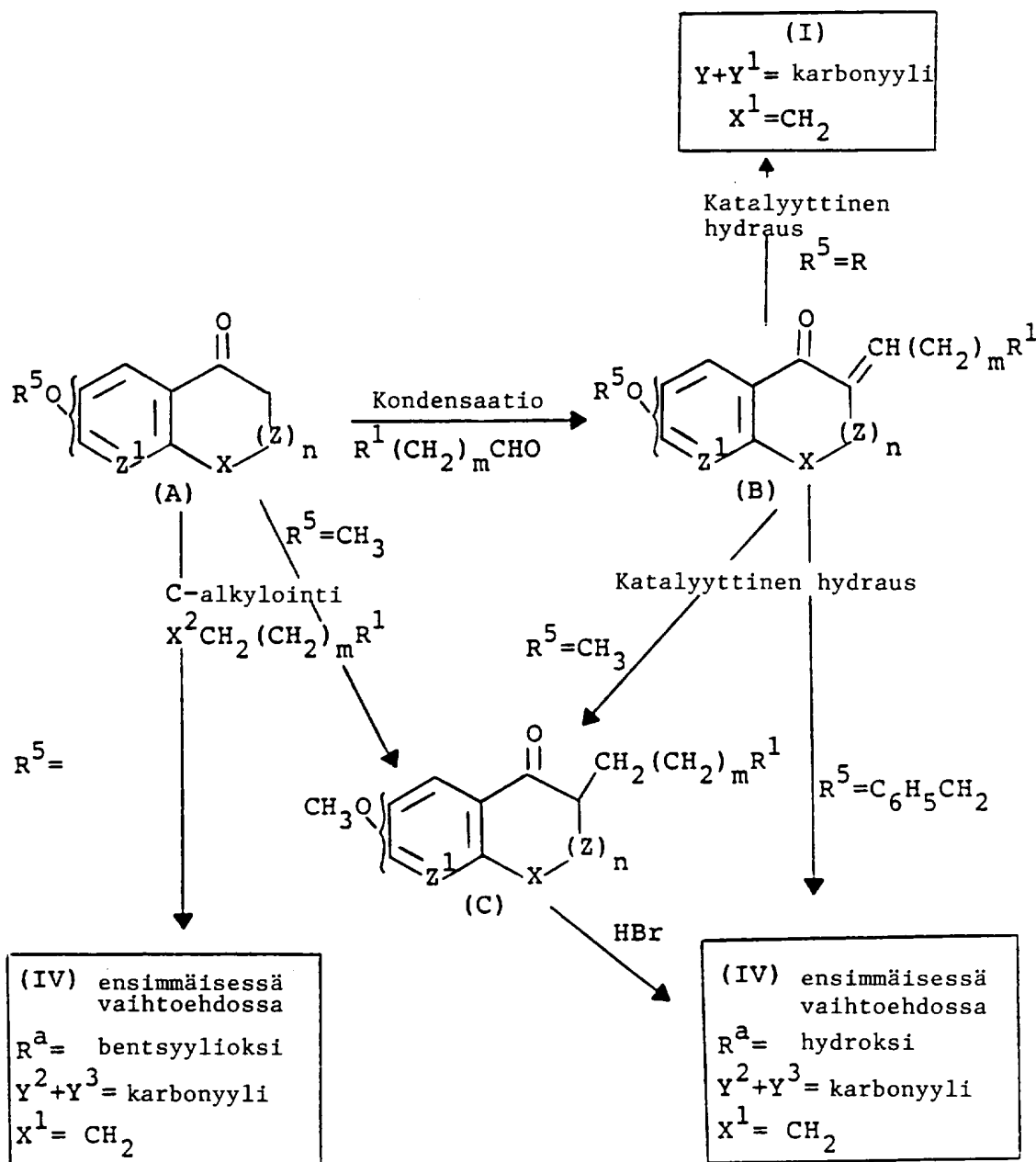
- 10 R^6 on fenyyli tai sillä on jokin edellä määriteltä R:n merkitys.

Vastineiden n , m , X , X^1 , Z , Z^1 , R ja R^1 edulliset merkitykset ovat myöskin edellä määriteltäviä.

- Esillä olevaa keksintöä kuvataan seuraavassa yksityiskohtaisesti. Tämä keksintö on toteutettavissa helposti. Huomioimatta geometrisia (cis-trans)- tai optisia isomeereja, kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa $Y + Y^1 =$ karbonyyli tai $Y = H$ ja $Y^1 = OH$ ja $X^1 = CH_2$, S tai O, valmistetaan kemiallisten muuntamisten mukaisesti, jotka on esitetty yhteenvetona kaavioissa 1, 2 ja 3, joissa symbolit
- 15 n , m , X , Z , Z^1 , R ja R^1 ovat edellä määriteltäviä. Näissä kaavioissa esiintyvät erilaiset muuntamiset, samoin kuin muuntamiset, jotka ovat välttämättömiä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Y:llä, Y^1 :llä ja X^1 :llä on muita merkityksiä, ja menetelmiä cis-trans- ja optisten
- 20 isomeerien erottamiseksi, on myös selostettu yksityiskohdaisesti jäljempänä.

- Kaavion 1 kondensointi suoritetaan tyypillisesti fenoliryhmän ollessa esitetyssä suojatussa muodossa, metyylin ollessa edullinen suojaryhmä vain X^1 :n ollessa CH_2 .
- 30 Edullisissa olosuhteissa käytetään tarvittavaa aldehydiä mooli-ylimäärin ja mooli-ylimäärin sekundaarista amiinia, kuten pyrrolidiinia tai piperidiiniä emäksenä. (On selvää, että tällainen emäs helpottaa kondensoitumista muodostamalla enamiini-välituoteyhdisteen.)

Kaavio 1
kun $X^1 = CH_2$

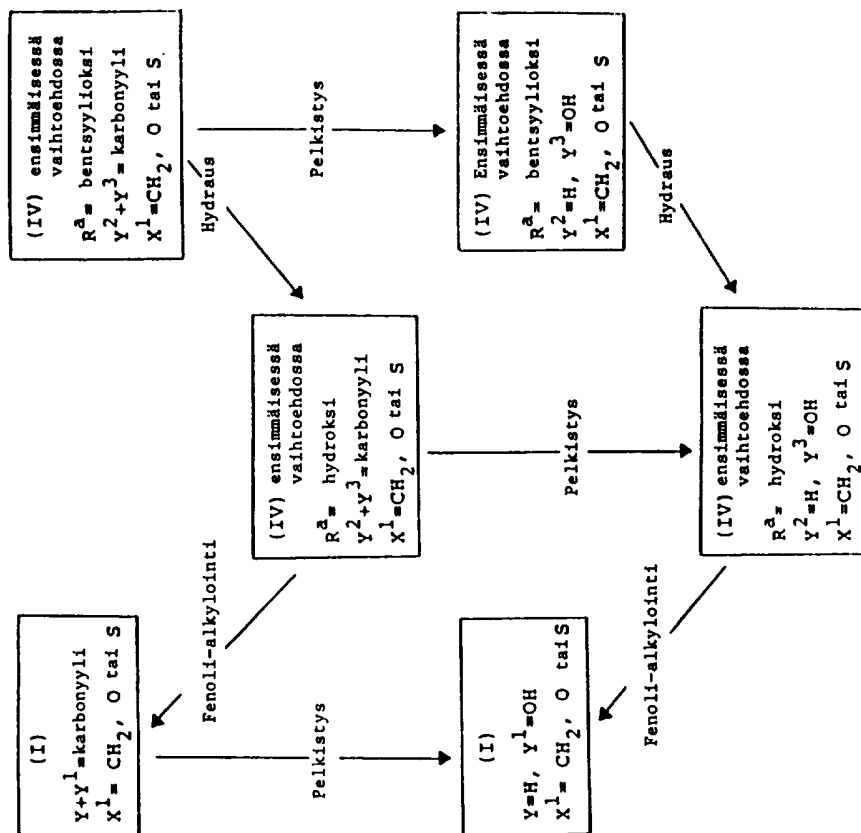


$R^5 = R, CH_3, \text{ tai } C_6H_5CH_2$

$X^2 = \text{nukleofiilisesti korvautuva ryhmä}$
kuten I, Br, Cl, CH_3SO_3 tai
 $p-CH_3C_6H_4SO_3$

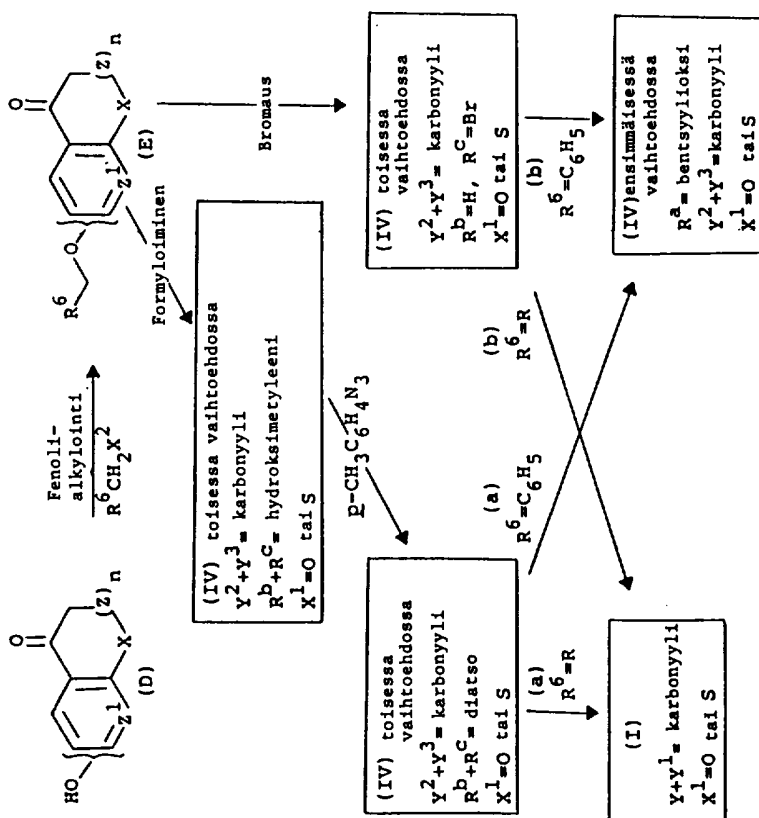
Kaavio 3

kun $X^1 = CH_2$, O tai S



Kaavio 2

kun $X^1 = O \text{ tai } S$



$R^6 = R \text{ tai } C_6H_5$
 $X^2 = Cl, Br, I, CH_3SO_3, P-CH_3C_6H_4SO_3 \text{ tai muu}$
 nukleofiilisesti korvautuva ryhmä
 (a) $R^1(CH_2)_mSH$ tai $R^1(CH_2)_mOH$,
 rodium (II) asetaatti-dimeeri
 (b) $R^1(CH_2)_mSH$ tai $R^1(CH_2)_mOH$, ends

Reaktio suoritetaan tavallisesti reaktion suhteen inertissä liuottimessa, alempien alkoholien, kuten metanolin, ollessa erityisen hyvin tähän tarkoitukseen soveltuva. Tässä muuntamisessa tarvittavilla lämpötilaolosuhteilla ei ole ratkaisevaa merkitystä, esim. välillä 0 - 70 °C oleva lämpötila on yleensä tyydyttävä, ympäristön lämpötilan ollessa mukavuussyistä erityisen hyvin sopiva.

Tässä ja muualla tässä selostuksessa käytetty ilmaisu "reaktion suhteen inertti liuotin" tarkoittaa liuotinta, joka ei ole vuorovaikutuksessa lähtöaineiden, reagenssien, välituoteyhdisteiden tai tuotteiden kanssa tavalla, jolla olisi haitallisia vaikutuksia halutun tuotteen saantoon. Kaavion 1 C-alkylointi suoritetaan muuttamalla ensin ketoni (A) litiumsuolakseen, tavallisesti in situ, antamalla reaktion tapahtua pääasiallisesti yhden mooliekvivalentin kanssa vahvaa, steerisesti estynyttä emästä, kuten litiumdi-isopropyyliamidin kanssa, joka reaktio suoritetaan tavallisesti alhaisessa lämpötilassa (esim. noin -40 - -80 °C:ssa, tarkoituksenmukaisesti kuivajää-asetonihautteen lämpötilassa). Suolan annetaan puolestaan reagoida alkylointiaineen, edullisesti erittäin reaktiokkykyisen jodidin kanssa, jota käytetään tavallisesti mooliylimäärin, jolloin läsnä on mooli-ylimäärin heksametyylifosforiamidia, nyt korkeammassa lämpötilassa (esim. noin 0 - 40 °C:ssa). Tarkoituksenmukaista on, että jälkimmäiset reagenssit lisätään kylmään litiumsuolaliuokseen ja lämpötilan annetaan kohota ympäristön lämpötilaan reaktion edistyessä. Suolan valmistus ja alkylointireaktio suoritetaan tavallisesti samassa reaktion suhteen inertissä liuottimessa (esim. tetrahydrofuraanissa). Alan asiantuntijalle on ilmeisen selvää, että alkylointireagenssin kaikkien vapaiden hydroksi- tai karboksiryhmien on oltava suojatussa muodossa (katso yllä).

Kaavioiden 1, 2 ja 3 katalyyttiset hydraustransformaatiot (debentsyloinnit, H₂-additiot kaksoissidoksiin) suoritetaan tavallisissa olosuhteissa, yleensä reaktion

suhteen inertissä liuottimessa, ja edullisesti käyttämällä jalometallikatalyyttiä ja kohtuullisia lämpötilaosuhteita (esim. noin 0 - 70 °C:ssa) ja vetypainetta (esim. noin 1 - 10 ilmakehän painetta). Vaikka korkeampien paineiden ollessa tietyissä tapauksissa ehkä toivottavia, sellaiset kohtuulliset paineet mahdollistavat paljon yksinkertaisemman ja kustannuksiltaan halvemman laitteiston käytön. Sopivia jalometallikatalyyttejä ovat platina, palladium, renium, rodium ja rutenium, joko tyypiltään kantajalla olevaa tai kantajaa sisältämätöntä, samoin kuin niiden tunnetut katalyyttiset yhdisteet, kuten oksidit, kloridit jne. Esimerkkejä sopivista katalyyttikantajista ovat hiili, piidioksidi ja bariumsulfaatti. Katalyytit voivat olla edeltä käsin muodostettuja tai muodostettuja in situ pelkistämällä ensin katalyyttisen yhdisteen sopiva suola. Esimerkkejä edullisista katalyyteistä ovat 5-%:inen palladium hiilellä, 5-%:inen platinaa hiilellä, 5-%:inen rodiumia hiilellä, platinakloridi, palladiumkloridi, platinaoksidi ja ruteniumoksidi. Edullisin tässä tapauksessa on hiilellä oleva palladium. Liuottimia, jotka tavallisesti soveltuvat tähän hydraukseen, ovat alemmat alkoholit, etyyliasetaatti ja tetrahydrofuraani.

Metyylieetterit (kaavan C mukaiset yhdisteet) kaaviossa 1 lohkaistaan vastaavan fenolijohdannaisen muodostamiseksi, jälleen tavallisin menetelmin; esimerkiksi, käyttämällä väkevää HBr:a tai BBr₃:a, jotka kumpikin on esitetty esimerkkeinä jäljempänä.

Kaavioissa 2 ja 3 esitetyt fenoliaalkyloinnit ja kaavion 2 bromin syrjäytysreaktio edustavat kukin tavallisia nukleofiilisiä syrjäytysreaktioita. Nämä syrjäytysreaktiot suoritetaan yleensä emäksen läsnä ollessa, joka on riittävän vahva muuttamaan syrjäytyvän fenolin, alkoholin tai tiolin suolakseen ja jota on läsnä vähintään riittävin määrin neutraloimaan sivutuotehapon (HX₂, Hbr). Substraateissa, joissa on alifaattinen alkoholiryhmä [esim. yhdiste (IV), jossa Y² on H ja Y³ on OH], emäksiä, jotka

ovat riittävän vahvoja muuttamaan tuon ryhmän anioniksi, käytetään yleensä enintään määrin, jotka riittävät muuttamaan happamamman fenolin suolaksi. Kun jommassa kummassa reagensseista on happamuudeltaan samanlainen tai happamampi ryhmä kuin nukleofiilisesti syrjäytyvän yhdisteen ryhmä, sellaiset mahdolliset häiritsevät ryhmät on parasta liittää suojatussa muodossa (esim. heteroaromaattinen fenoliryhmä metoksina tai bentsyylioksina, karboksiryhmä metyyli- tai bentsyyliesterinä, jotka ovat poistettavissa hydrolysoimalla tai hydrogenolysoimalla menetelmien mukaisesti, jotka on esitetty yksityiskohtaisesti muualla tässä selitysosassa). Nämä nukleofiiliset syrjäytysreaktiot suoritetaan reaktion suhteen inertissä liuottimessa, edullisesti sellaisessa, joka on paljon vähemmän hapan kuin syrjäytyvä fenoli, alkoholi tai merkaptani. Edullisia ovat polaariset, aproottiset liuottimet, kuten dimetyyliformamidi tai asetoni, tavallisesti mooliylimääränä kahdesta reagenssista helpommin saatavissa olevaa. Lämpötilalla ei ole ratkaisevaa merkitystä, esim. noin 10 - 70 °C on tavallisesti tyydyttävä ympäristön lämpötilan ollessa tarkoituksenmukaisin. Eräissä edullisissa variantissa fenoli, alkoholi tai merkaptani muutetaan palautumattomasti anioniksi emäksen, kuten natriumhydridin, kanssa. Toisissa edullisissa varianteissa käytetään emäksenä K_2CO_3 :a NaI :n läsnä ollessa, tai Cs_2CO_3 :a emäksenä CsI :n läsnä ollessa.

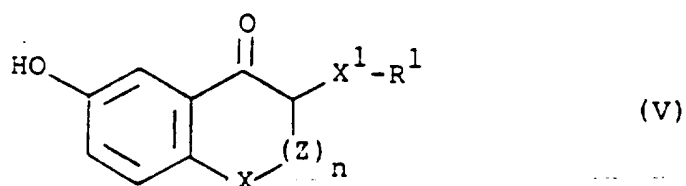
Erikoistapauksessa kun $X = NH$, tällaiset nukleofiiliset syrjäytykset suoritetaan tavallisesti NH -ryhmän ollessa suojattu, esim. N -bentsyylijohdannaisena (joka poistetaan myöhemmin hydraamalla) tai N -alkanoyyli- tai N -sulfonyyli johdannaisena (joka poistetaan myöhemmin sopivissa hydrolyysiolosuhteissa; esimerkiksi N -tosyylijohdannainen hydrolysoidaan lämmittämällä etikkahapon ja väkevän HCl :n seoksessa).

Kaavion 2 formylointi esittää tavanomaista kondensointityyppistä ketonin reaktiota alkyyliformiaatin kanssa. Tämä reaktio tapahtuu tavallisesti aproottisessa,

reaktion suhteen inertissä liuottimessa, kuten tolueenis-
sa, vahvan emäksen, kuten natriumhydridin, läsnä ollessa
kohtuullisissa lämpötiloissa (esim. 0 - 70 °C:ssa, tarkoi-
tuksenmukaisesti ympäristön lämpötilassa). Seuraava kon-
5 versio diatsoyhdisteeksi suoritetaan tarkoituksenmukaises-
ti tosyyliatsidin ollessa reagenssina, jolloin reaktio
suoritetaan yleensä alhaisessa lämpötilassa (esim. noin
-10 - -60 °C:ssa), jolloin läsnä on mooli-ylimäärin terti-
ääristä amiinia (esim. trietyyliamiinia) reaktion suhteen
10 inertissä liuottimessa, kuten CH_2Cl_2 :ssa. Diatsoyhdisteen
annetaan puolestaan reagoida sopivan alkoholin tai merkap-
taanin kanssa katalyyttisen rodium(II)diasetaattidimeeri-
määrän läsnä ollessa halutun eetterin tai tioeetterin muo-
dostamiseksi. Jälkimmäinen muuntaminen suoritetaan taval-
15 lisesti vedettömässä, reaktion suhteen inertissä liuotti-
messa, kuten tolueenissa, jonkin verran kohotetussa lämpö-
tilassa, esim. noin 50 - 100 °C:ssa. Substituenttialkoho-
li- tai -karboksiryhmät, joiden ei ole tarkoitus reagoida,
ovat edullisesti suojattuja tämän transformaation aikana,
20 kuten edellä käsiteltyjen nukleofiilisten syrjäytysreakti-
oiden ollessa kysymyksessä.

Kaavion 3 "pelkistys"-reaktiot edellyttävät ketonin
pelkistämistä sekundääriseksi alkoholiksi, johon on saata-
vissa useita selektiivisiä reagensseja. Milloin muita
25 LiAlH_4 :llä pelkistyviä ryhmiä (kuten karboksi, metoksikar-
bonyyli) ei ole läsnä, tuo reagenssi soveltuu hyvin tähän
tarkoitukseen. Toisaalta NaBH_4 on edullinen pelkistysaine-
na, kun sellaisia pelkistyviä ryhmiä on läsnä. Kummassakin
tapauksessa nämä hydridipelkistykset suoritetaan tavalli-
30 sesti reaktion suhteen inertissä liuottimessa (kuten tet-
rahydrofuraanissa tapauksessa LiAlH_4 , metanolissa tai meta-
nolin ja tetrahydrofuraanin yhdistelmässä tapauksessa
 NaBH_4). Kummassakaan tapauksessa lämpötilalla ei ole rat-
kaisevaa merkitystä, noin 0 - 50 °C:n lämpötilan ollessa
35 yleensä tyydyttävä ja ympäristön lämpötilan ollessa edul-
linen. Tämä pelkistysvaihe tarjoaa mahdollisuuden valmis-

taa cis- ja trans-isomeerien seosta (jotka on kuvattu kaavoissa II ja III), ja tässä hydridipelkistyksessä se on tavallisesti havaittava tulos. Jos erityisesti halutaan jompaa kumpaa näistä isomeereista, tavallisesti on löydetävissä pelkistysmenetelmä ja olosuhteiden sarja, joka suosii haluttua isomeeria. Esimerkiksi NaBH_4 -pelkistys cesiumkloridin läsnä ollessa suosii yleensä voimakkaasti cis-isomeerin muodostumista. Katalyyttinen hydraus on myös yleisesti käyttökelpoinen pelkistysmenetelmä, joka suoritetaan tavallisesti olosuhteissa, jotka ovat jossain määrin voimakkaampia kuin edellä selostetut (esim. pidennetty aika, suurempi katalyytin määrä, korkeampi lämpötila ja/tai korkeampi paine). Hydraus suoritetaan ensisijaisesti sellaisten substraattien yhteydessä kuin



joissa ei ole muuta helposti hydrautuvaa ryhmää. Pd/C-katalyytillä on erityisesti taipumus suosia cis-isomeerin muodostumista. Kuitenkin vaihtelemalla katalyyttiä ja olosuhteita, on mahdollista modifioida tuota taipumusta tai jopa kääntää se vastakkaiseksi. Kun tässä pelkistyksessä muodostuu sekä cis- että trans-isomeereja, ne ovat yleensä erotettavissa standardin mukaisin kemiallisin menetelmin (esim. selektiivinen tai fraktiokiteytys, kromatografointi ja niin edelleen).

Haluttaessa saada yhdisteitä, joissa X^1 on SO tai SO_2 , niitä valmistetaan tavallisesti vastaavista kaavan I tai IV mukaisista yhdisteistä, joissa ryhmä X^1 S:nä on jo paikallaan. Hapettavana aineena käytetään yleensä peroksiedeja. Erityisen tarkoituksenmukainen reagenssi tähän tarkoitukseen on m-klooriperbentsoehappo. Sulfidin annetaan reagoida pääasiallisesti yhden mooliekvivalentin kanssa

tätä reagenssia sulfoksidin saamiseksi ja ainakin kahden mooliekvivalentin kanssa sulfonin saamiseksi reaktion suhteen inertissä liuottimessa kuten CH_2Cl_2 :ssa. Lämpötilalla ei ole ratkaisevaa merkitystä, esim. 0 - 60 °C:n ollessa yleensä tyydyttävä ja ympäristön lämpötilan ollessa edullinen. Kuitenkin, kun X on S, ja haluttaessa yhdisteitä, joissa X^1 on SO tai SO_2 , näitä muodostuu edullisesti sulfonyloimalla tai sulfonyloimalla tavanomaiseen tapaan substituoimatonta kaavan A, D tai E mukaista ketoniyhdistettä.

10 Kaavan I mukaisissa ketoniyhdisteissä, joissa Y ja Y^1 muodostavat karbonyyliryhmän, ja kaava IV mukaisen yhdisteen ensimmäisessä vaihtoehdossa, on asymmetrinen hiili α -asemassa, joka on karbonyyliryhmän vieressä, ja ne ovat sen vuoksi raseemisia yhdisteitä, jotka ovat erotettavissa 15 optisesti aktiivisiksi enantiomeereiksi (esim. muuttamalla rasemaatti diastereomeerisuoloiksi optisesti aktiivisella hapolla), jotka ovat tavallisesti erotettavissa fraktiokiteytysmenetelmällä. Vaihtoehtoisesti, jos substraattissa on karboksiryhmä, erotettavissa olevia diastereomeerisuoloja muodostuu optisesti aktiivisen orgaanisen amiinin 20 kanssa. Optinen aktiivisuus voidaan saada aikaan myös käyttämällä optisesti aktiivista reagenssia vaiheessa, jossa muodostuu asymmetrinen hiili, esim. käyttämällä hydro-rausvaiheessa optisesti aktiivista, Wilkinson-tyyppistä 25 katalyyttiä tai jalometallia, joka on optisesti aktiivisella kantajalla. Optisesti aktiivisia ketoneja saadaan myös hapettamalla uudelleen tavalliseen tapaan seuraavan kappaleen optisesti aktiivista alkoholia, esim. Jones-hapetusta käyttäen, joka on esitetty esimerkkinä seuraavassa. 30

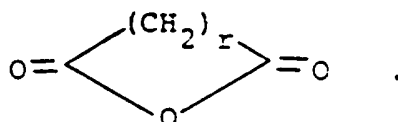
Kaavan I ja IV mukaisissa hydroksiyhdisteissä, joissa Y (tai Y^2) on vety ja Y^1 (tai Y^3) on OH, on kaksi sellaista asymmetristä hiiltä - vastaten kahta rasemaattia ja neljää optisesti aktiivista yhdistettä. Toinen näistä 35 rasemaateista on edellä mainittu cis-isomeeri ja toinen on trans-isomeeri. Kumpikin näistä rasemaateista on erotet-

tavissa enantiomeeripareiksi diastereomeerisuolojen avulla, kuten edellä olevassa kappaleessa on yksityiskohtaisesti mainittu. Edullisinta on kuitenkin muuttaa raseeminen alkoholi vastaaviksi diastereomeeriestereiksi tai
5 -uretaaneiksi, jotka muodostetaan optisesti aktiivisen hapon tai isosyanaatin kanssa. Tällaisia kovalenttisesti sidottuja johdannaisia voidaan yleensä käsitellä laajemmin vaihdeltavin erotusmenetelmin (esim. kromatografoimalla) kuin diastereomeerisuoloja. Tällaisia diastereoisomeeriestereitä
10 muodostetaan alkoholista ja optisesti aktiivisesta haposta standardimenetelmin, tavallisesti menetelmin, joihin sisältyy hapon aktivointi, esim. happokloridina, sekahydridinä alkyylidiklooriformiaatin kanssa tai dehydratoivan kytkentäaineen, kuten disykloheksyylikarbodiimidin,
15 kanssa. Edullinen optisesti aktiivinen happo tässä tapauksessa on S-O-asetyyylimantelihappo. Sen jälkeen, kun muodostuneet diastereomeeriesterit on erotettu, esim. kromatografisin menetelmin, ne hydrolysoidaan tavanomaisin menetelmin, esim. vesipitoisella hapolla tai vesipitoisella emäksellä, jolloin saadaan enantiomeerisiä, optisesti aktiivisia alkoholeja.

Tämän keksinnön esiastelääke-estereitä valmistetaan samanlaisin menetelmin, joita on käytetty esterien synteesissä edellä olevassa kappaleessa. Estereitä α -aminohapojen kanssa, luonnon L-aminohapot mukaan lukien, valmistetaan yleensä sopivasta aminohaposta, jossa α -aminoryhmä, substituentti-NH₂- tai NH-ryhmät (esim. lysiini, ornitiini, arginiini, histidiini, tryptofaani), hydroksiryhmät (seriini, homoseriini, treoniini, tyrosiini), merkaptoryhmät (kysteiini) ja substituenttikarboksiryhmät (glutaminihappo, asparagiinihappo) ovat suojatussa muodossa (esim. N-bentsyylioksikarbonyyli, O- ja S-bentsyyli), jolloin
25 suojaus tavallisesti poistetaan hydraamalla katalyyttisesti seuraavassa vaiheessa. Samalla tavalla, kun kyseessä ovat esterit, joissa on primäärisiä tai sekundäärisiä aminosubstituentteja, suojattaviin aminoryhmiin kytketään
30

happoja. Tällainen suojaus on tietenkin tarpeeton happojen kanssa, joissa on tertiäärisiä amino-substituentteja. Lopuksi karboksi-substituoituja estereitä valmistetaan tarkoituksenmukaisimmin syklisestä anhydridistä:

5



Mitä tulee kaavan I mukaisten yhdisteiden biologiseen aktiivisuuteen, tunnettua on, että arakidonihappo metabolisoituu nisäkkäissä kahta selvästi toisistaan erottuvaa tietä, toisen johtaessa prostaglandiinien ja tromboksaanien muodostumiseen, toisen useiden hapetustuotteiden muodostumiseen, joita nimitetään leukotrieeneiksi, joita merkitään kirjainnumeroyhdistelmin, kuten B₄, C₄ ja D₄. Ensimmäisenä vaiheena tässä hapetustiessä on arakidonihapon hapettuminen 5-lipoksigenaasientsyymin vaikutuksesta, entsyymin, jota tämän keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet tavallisesti inhiboivat, salvaten täten kaikkien leukotrieenien synteessin. Se sinänsä aiheuttaa mekanismin, joka riittää tekemään nämä yhdisteet käyttökelpoisiksi hoidettaessa tai estettäessä astmaa (jolloin pidetään ilmeisenä, että LTC₄ ja LTD₄ ovat välittäjinä), niveltulehdistusta (jolloin pidetään ilmeisenä, että LTB₄ on tulehduksen välittäjänä), hilsetystautia (jolloin pidetään ilmeisenä, että LTB₄ on välittäjänä), haavaumia (jolloin pidetään ilmeisenä, että LTC₄ ja LTD₄ ovat välittäjinä) ja sydänlihaseinfarktia (jolloin pidetään ilmeisenä, että LTB₄ on välittäjänä). Täydentäessään tätä entsyymiä ehkäisevää aktiivisuutta näiden yhdisteiden yleisenä kykynä on vaikuttaa leukotrieenin D₄ vastaisesti (se on, ne salpaavat LTD₄-reseptoreita). Yleensä nämä yhdisteet vaikuttavat myös leukotrieenin B₄ vastaisesti. Leukotrieenejä koskevan yleiskatsauksen saamiseksi katso julkaisua Bailey ym., Ann. Reports Med. Chem. 17 (1982) 203 - 217.

35

Kaavan I mukaisten yhdisteiden in vitro -aktiivisuus testataan seuraavasti. RBL-1-soluja, joita pidetään

yksikerroksisessa muodossa, kasvatetaan 1 tai 2 päivää pyörivässä viljelmässä Minium Essential Medium -väliaineessa (Eagle), jossa on Earl's Salts -suoloja ja 15 % naudan sikiön seerumia ja jota on täydennetty antibioot-
5 ti/antimykoottiliuoksella (GIBCO). Solut pestään kerran RPMI 1640:llä (GIBCO) ja suspendoidaan uudelleen seokseen, jossa on RPMI 1640:ää ja 1 $\mu\text{mol/l}$ glutathionia solutiheydeksi 1×10^6 solua/ml. 0,5 ml solususpensiota inkuboidaan 30 °C:ssa 0,001 ml:n kanssa lääkeaineen dimetyylisulfoksidiliuosta 10 minuutin ajan. Reaktio käynnistetään lisää-
10 mällä samanaikaisesti 0,005 ml (^{14}C)-arakidoniikkaa etanolissa ja 0,002 ml A23187:ää dimetyylisulfoksidissa lopullisten konsentraatioiden saamiseksi 5,0- ja vastaavasti 7,6-mikromolaarisiksi. Viiden minuutin inkuboinnin jälkeen
15 30 °C:ssa, reaktio pysäytetään lisäämällä 0,27 ml asetonitriili/etikkahapposeosta (100/0,3), ja väliaine selkeytetään sentrifugoimalla. Tuotteen profiilianalyysi tehdään injektoimalla 0,2 ml selkeytettyä supernatanttia HPLC:hen. Radioaktiivisten tuotteiden erottuminen saadaan aikaan PAX
20 CN -radiaalikolonnissa (sisähalkaisija 5 mm, Waters) liuotinseoksella asetonitriili/ H_2O /etikkahappo (0,1 %) lineaarisen asetonitriiligradientin ollessa 35 %:sta 70 %:iin 15 minuutin aikana 1 ml/minuutti. Kvantitatiivinen määrittäminen suoritetaan Berthold Radioactivity Monitor -laitteella,
25 joka on varustettu sisäänrakennetulla integraattorilla ja 0,2 ml:n virtauskennolla, joka sekoittaa 2,4 ml/minuutti Omnifluor'ia (NEN) kolonnista poistuvaan liuokseen. Integraatioyksiköt kunkin tuotteen osalta lasketaan prosenttina kokonaisintegraatioyksiköistä ja niitä verrataan sitten
30 keskimääräisiin kontrollitasoihin. Tulokset ilmoitetaan "prosenttina kontrollista" ja esitetään graafisesti lääkeainekonsentraation logaritmiin verrattuna. IC_{50} -arvot arvioidaan graafisen tarkastelun avulla.

Leukotrieni D4 (LTD4) -reseptorikoe testaa yhdisteen
35 kykyä kilpailla radioaktiivisella merkkillä varustetun

LTD4:n kanssa spesifisistä LTD4-reseptorikohdista marsun keuhkokalvoissa. Tässä kokeessa normaaleja, 3 - 4 viikon ikäisiä marsuja sopeutetaan standardiolosuhteissa kolme päivää ennen tappamistaan. Lopullinen eläimen elinikä on 5 24 - 31 päivää. Marsut tainnutetaan iskulla niskan selkämukseen, ja veri lasketaan pois leikkaamalla yhteinen päävaltimo. Rintaontelo avataan ja keuhkot poistetaan, huuhdellaan 50-millimolaarisella Tris-puskurilla (pH 7,0) ja pannaan puhtaaseen puskuriiin. Tässä ja kaikissa seuraavissa toiminnoissa koko kudosta ja puskuria pidetään jäissä 10 koko preparoinnin ajan, ja kaikki sentrifugoinnit suoritetaan 4 °C:ssa. Keuhkoputket ja sidekudos leikataan keuhkoista. Kudos punnitaan ja pannaan 50 ml:n polykarbonaattiputkiin, joissa on puskuria suhteessa 1 g kudosta/3 ml 15 puskuria. Kudosta homogenoidaan Tekmar Tissumizer -homogenisaattorilla täydellä nopeudella 30 sekunnin ajan ja sentrifugoidaan Sorvall SS-34 -roottorilla kierrosnopeuden ollessa 3 250 kierrosta minuutissa 15 minuuttia. Supernatanttia sentrifugoidaan kierrosnopeuden ollessa 19 000 20 kierrosta/min 10 minuuttia. Saatua pilleriä suspendoidaan uudelleen puskurissa Tissumizer-homogenisaattorilla keskinopeudella (asento 75) 10 sekunnin ajan. Saatua uusinta-suspensiota sentrifugoidaan jälleen kierrosnopeudella 19 000 25 kierrosta/min 10 minuuttia. Saatua pilleriä suspendoidaan uudelleen Tissumizer-homogenisaattorilla hitaalla nopeudella (asento 50) 10 sekuntia 1 ml:ssa puskuria/g lähtökudosta. Tätä lopullista suspensiota sekoitetaan 4 °C:ssa jaettaessa tasaerin polypropyleeniputkiin ja varastoidaan -70 °C:ssa. 12 x 75 mm:n polystyreeniputkeen 30 suoritetaan seuraavat lisäykset:

(1) 25 µl yhtä seuraavista aineista:

A. dimetyylisulfoksidia (kokonaissitoutumisen määrittämiseksi)

35 B. 1 µmol/l LTD4:ää (epäspesifisen sitoutumisen määrittämiseksi)

C. 30 nmol/l - 100 µmol yhdistettä dimetyylisulfoksidissa

(2) 0,025 ml ^3H -LTD4:ää (spesifinen aktiivisuus 30 - 60 Ci/mol) 50 mmol/l Trisiä (pH 7,0) + 10 $\mu\text{mol/l}$ L-kysteiiniä (12 000 - 15 000 cpm/0,025 ml)

5 (3) 0,2 ml laimennettua membraanivalmistetta (1 mg/ml) (preparaatti laimennetaan 50 $\mu\text{mol/l}$ Tris-puskuriin, jossa on MgCl_2 :a siten, että 200 μl :ssa proteiinia MgCl_2 -konsentraatioksi saadaan 20 $\mu\text{mol/l}$).

Reaktioputkia inkuboidaan 25 °C:ssa 30 minuuttia. Kuhunkin putkeen lisätään neljä millilitraa kylmää Tris-puskuria, jossa on 10 $\mu\text{mol/l}$ MgCl_2 :a. Sisällöt suodatetaan nopeasti Whatman GF/C -suodattimen läpi Yeda-erotuslaitteella. Suodatin pestään kolme kertaa 4 ml:lla Tris- MgCl_2 -puskuriä. Suodatin siirretään pieneen tuikepulloon. Lisätään ultrafluorituikenestettä. Pullo peitetään, sitä sekoitetaan ja lasketaan kolme tuntia. Spesifinen sitoutumisprosentti lasketaan käyttämällä kaavaa

$$\text{SB-}\% = (X - \text{NSB}) / (\text{TB} - \text{NSB}),$$

jossa X = näytteen cpm

NSB = epäspesifisen sitoutumisen cpm

20 RB = kokonaissitoutumisen cpm

Spesifinen sitoutumisprosentti esitetään graafisesti yhdisteen konsentraation funktiona. IC_{50} on konsentraatio, jossa SB on 50 %. Ki lasketaan käyttämällä kaavaa:

$$\text{Ki} = (\text{IC}_{50}) / [1 + (\text{L}/\text{Kd})],$$

25 jossa L = lisätyn ligandin konsentraatio ($\mu\text{mol/l}$) = lisätty cpm/1-mikromolaarisen ^3H -LTD4:n cpm

$$\text{KD} = 1 \mu\text{mol/l} \text{ (dissosiaatiovakio)}$$

Ihmisen polymorfonukleaarisia leukosyyttejä käytetään koemolekyylien kilpailukyvyn mittaamiseen ^3H -LTB4:n kanssa sitoutumisesta LTB4-reseptoriin. Tässä kokeessa neutrofiilit eristetään heparinisoidusta ihmisen perifeeraalisesta verestä (tavallisesti 100 ml) käyttämällä Hypaque-Ficoll-gradienttia (tiheys 1,095 g/ml). Solujen uudelleensuspendoimiseen käytetään Hanks'in tasapainoitettua suolaliuosta (HBSS), jossa on 0,1 g/100 ml naudan seerumi-albumiinia (HBSS-BSA). Yksivaiheisella Hypaque-Ficoll-tek-

niikalla saadaan erittäin puhtaita neutrofiilipolulaatioita (yli 95 %). Solun elinkelpoisuus määritetään trypan blue -värin poisjäämisen avulla (oltava yli 95 %), ja neutrofiilien toiminnallinen eheys määritettiin nitroblue-tetratsolium-pelkistuksen avulla (oltava yli 85 %:sesti positiivinen). Kokeessa käsiteltävät yhdisteet liuotetaan dimetyylisulfoksidiin 100 $\mu\text{mol/l}$:n pitoisuutena. Nämä liuokset laimennetaan 500-kertaisesti käyttämällä HBSS-BSA:ta. 100-mikromolaarinen lääkeainekonsentraatio saadaan aikaan lisäämällä laimennettu näyte 0,5 ml:n tasaeränä reaktioputkeen. Valmistetaan sarjalaimennukset 1:3 ja 1:5 (tarkoituksenmukaisesti), ja 0,5 ml:n tasaerä näistä laimennuksista lisätään inkubointiputkeen. Silikoboraatti-putkiin (12 x 75 mm) pannaan ^3H -LTB $_4$:ää (NEN; spesifinen radioaktiivisuus suurempi kuin 180 Ci/mmol; 0,005 ml absoluuttisessa etanolissa). Sitten lisätään tilavuudeltaan 0,5 ml lääkeaineliuosta (katso edellä). Sitoutumisreaktio käynnistetään lisäämällä 0,5 ml jääkylmiä neutrofiilejä solutiheyden ollessa 5×10^6 solua/ml, ja reaktion annetaan jatkua 4 °C:ssa 30 minuuttia. Inkubointi päätetään suodattamalla nopeasti Whatman GF/C -lasisuodattimen läpi vapaan ligandin erottamiseksi sitoutuneesta, radiomerkitystä ligandista. Suodattimet pestään kolme kertaa 3 ml:lla jääkylmää HBSS:ää, kuivataan, pannaan 4 ml:aan Ultrafluor'ia ja suoritetaan laskenta. Kokonaissitoutumisen määritetään suodattimella olevana CPM:nä (soluun liittynyt), kun radiomerkittyä ligandia on inkuboitu neutrofiilien kanssa kaiken kilpailevan aineen poissa ollessa. Epäspesifinen sitoutuminen saadaan selville inkuboimalla soluja radiomerkityn ligandin sekä 1 $\mu\text{mol/l}$ kylmän LTB $_4$:n kanssa. Spesifinen sitoutuminen on kokonaissitoutumisen CPM korjattuna epäspesifisen sitoutumisen CPM osalta. Jokainen putki korjataan epäspesifisen sitoutumisen osalta. Radiomerkityn ligandin puolimaksimaaliset syrjäytymiskohdat lasketaan graafisen analyysin avulla spesifisen sitoutumisprosentin puolilogaritmikäyrästä (kilpailevaa tekijää ei läsnä) konsentraatioon verrattuna.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden arvioimiseksi in vivo, niitä testataan niin sanotulla PAF-tappavuuskoe -menetelmällä:

Materiaalit:

5 Hiiret: CD1-urokset, kaikki suunnilleen samanpainoisia (noin 26 grammaa), 12 ryhmää kohden.

Väliaine suun kautta tapahtuvaa lääkeaineen antoa varten: EES (5 % etanolia, 5 % emulforia, 90 % suolaliuosta); varastoitu huoneenlämpötilassa.

10 Lääkeaineet: Rutiiniseulontaa varten 50 mg/kg, 20 mg lääkeainetta liuotetaan 4 ml:aan EES:ää käyttämällä sonikaatiota sonikaattorihauteessa tai jauhamalla Ten Broeck -jauhimesta lääkeaineen liuottamiseksi tarvittaessa. Jos liukoisuus on yhä ongelmana, lääkeainetta käytetään suspensiona.

15 Väliaine laskimonsisäistä ruiskutusta varten: Suolaliuos, jossa on 2,5 mg/ml naudan seerumin albumiinia (BSA, Sigma nro A4378) ja 0,05 mg/ml Propranolol'ia (Sigma nro P0884); valmistettu tuoreena päivittäin ja pidetty huoneenlämpötilassa.

20 Verihiutaleen aktivoiva tekijä (PAF): 10-mikromolaarinen varastoliuos valmistetaan liuottamalla 1 mg PAF:ää (Calbiochem nro 429460) 0,18 ml:aan etanolia. Tätä varastoidaan -20 °C:ssa ja laimennetaan väliaineella (katso edellä) käyttöpäivänä. Käytettävä PAF:n konsentraatio kalibroidaan siten, että ruiskutettuna 0,1 ml/10 grammaa kohden kehon painoa se tappaa noin 80 % käsittelemättömistä kontrolleista. Tämä määrä on tavallisesti noin 0,028 g/kg (laimennus varastoliuoksesta 1:2 034). Liuos valmistetaan lasisäiliöissä, ja sitä käytetään lasiruiskujen kanssa PAF:n aiheuttaman pinta-adheesion minimoimiseksi. Sitä pidetään huoneenlämpötilassa.

25 Positiivinen kontrolli: fenidonia käytetään 25 mg/kg (sen likimääräinen ED₅₀).

35 Menetelmä:

45 minuuttia ennen PAF-injektointia hiiriä käsitellään antamalla lääkeainetta suun kautta käyttämällä tätä

0,1 ml/kehon painon 10 grammaa kohden. 34 - 45 minuutin kuluttua ne pannaan lämmityslampun alle häntälaskimon väljentämiseksi PAF-injektiota varten. PAF:ää ruiskutetaan laskimonsisäisesti 0,1 ml/kehon painon 10 grammaa kohden, ja kuolema seuraa tavallisesti 30 minuutin kuluessa, harvoin 60 minuutin kuluttua. Tulokset ilmoitetaan kuolleisuusprosenttina kontrolleihin verrattuna. Koska koe näyttää olevan herkkä endogeenisille katekoliamiineille (so. β -agonistit suojaavat hiirtä), tämän piilevän ongelman voittamiseksi käytetään Propranolol'ia. Auttaa myös, jos hiiret ovat aklimoituneet huoneeseen ennen testausta ja jos huonemelu ja lämpötila pidetään kohtuullisena ja vakiona. Lämpölampun etäisyys on kalibroitava siten, että se mahdollistaa verisuonen laajentumisen aiheuttamatta havaittavaa stressiä hiirelle. Hiiren paastottamista pitäisi välttää.

Muunnelmia:

1. Suun kautta tapahtuvan annostuksen antoaikaa voidaan vaihdella.
2. Laskimonsisäinen lääkeaineen annostus on mahdollista ruiskuttamalla lääkeainetta PAF:n kanssa sama tilavuus samassa väliaineessa edellä selostetulla tavalla. Yhteisruiskutusta varten PAF valmistetaan halutun konsentraation suhteen kaksinkertaisena suolaliuokseen BSA:n ja Propranolol'in kanssa kuten edellä ja lääkeaine valmistetaan halutun konsentraation suhteen kaksinkertaisena samaan väliaineeseen. Näitä kahta valmistetta sekoitetaan keskenään sama tilavuus välittömästi ennen injektointia.

Käyttöä varten astman, niveltulehduksen, hilsetysoireiden ja maha-suolihaavaumien ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi nisäkkäissä, ihminen mukaan lukien, kaavan I mukaisesti yhdistettä annetaan 5-lipoksigenaasia ehkäisevä ja/tai leukotrieenireseptoria salpaava määrä noin 0,5 - 50 mg/kg/päivä yhtenä annoksena tai jaettuina päivittäisinä annoksina. Edullinen annosalue on 2 - 20 mg/kg/päivä, joskin erikoistapauksissa, hoitavan lääkärin harkinnasta riip-

puen, laajemmalla alueella olevat annokset voivat olla välttämättömiä. Edullinen antotie on tavallisesti anto suun kautta, mutta parenteraalinen anto (esim. lihaksensisäinen, laskimonsisäinen, ihonalainen) on edullinen erikoistapauksissa, esim. absorption suun kautta ollessa vahingollinen esim. sairauden takia tai kun potilas on kykenemätön nielemään.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä annetaan yleensä farmaseuttisten koostumusten muodossa, jotka sisältävät ainakin yhtä kaavan I mukaisista yhdisteistä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen tai laimentimen kanssa. Tällaisia koostumuksia formuloidaan tavanomaiseen tapaan käyttämällä hyväksi kiinteitä tai nestemäisiä väliaineita tai laimentimia, jotka soveltuvat haluttuun antotarkoitukseen: esimerkiksi suun kautta antoa varten tablettien, kovien tai pehmeiden gelatiinikapselien, suspensioiden, rakeiden, jauheiden ja näiden kaltaisten valmisteiden muotoon; ja parenteraalista antoa varten injektoitavien liuosten tai suspensioiden ja näiden kaltaisten valmisteiden muotoon.

Tätä keksintöä valaistaan seuraavin esimerkein, rajoittumatta kuitenkaan niiden yksityiskohtiin.

Esimerkki 1

6-metoksi-3-(3-pyridyyli)metyleen-4-kromanoni

25 °C:ssa olleeseen seokseen, jossa oli 20,0 g 25 (0,112 moolia) 6-metoksi-4-kromanonia ja 18,09 g (0,169 moolia) 3-pyridiinikarbaldehydiä 100 ml:ssa metanolia, lisättiin 14,1 ml (0,169 moolia) pyrrolidiinia. Saatua liuosta sekoitettiin 60 tuntia 25 °C:ssa, jäähdytettiin 0 °C:seen ja suodatettiin, jolloin saatiin 17,07 g (57 %) otsikon yhdistettä, sp. 127 - 131 °C.

MS (m/e) 267 (M+), 238, 161, 150 (100 %), 135 ja 107. IR (CHCl₃) 1671 (C=O), 1614, 1589 ja 1566 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) delta (ppm): 3,79 (s, OCH₃), 5,23 (d, J=1,5 Hz, CH₂), 6,86 (d, J=8 Hz, C-8H), 7,06 (dd, J=8, 2 Hz, C-7H), 7,37 (d, J=1,5 Hz, vinyyliH), 7,36, 7,58, 7,75, 8,52 ja 8,57 multipletit, 5ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{16}H_{13}NO_3$:

C 71,90; H 4,90; N 5,24 %

Saatu: C 71,72; H 4,85; N 5,16 %

Esimerkki 2

5 6-metoksi-3-(3-pyridyylimetyyli)-4-kromanoni

Seosta, jossa oli 25,2 g (94,4 mmoolia) edellisen
esimerkin otsikon tuotetta ja 2 g yhdistelmää 5 %
Pd/C/50 % H_2O litrassa etyyliasetaattia, hydrattiin
35 psig:n vetypaineessa 18 tuntia. Reaktioseos suodatet-
10 tiin piimaan läpi pesemällä etyyliasetaatilla, ja yhdis-
tetty suodos ja pesuneste haihdutettiin öljyksi. Tritu-
roimalla tätä öljyä di-isopropyylieetterin kanssa saatiin
otsikon yhdistettä kiteinä, sp. $82-84^{\circ}C$.

MS (m/e) 269 (M^+), 252, 177, 150 (100%), 135, 118
15 ja 107. IR ($CHCl_3$) 1685 (C=O), 1618 ja 1578 cm^{-1} .
 1H -NMR($CDCl_3$) delta(ppm): 2,71 (dd, J=15, 10 Hz, 1
CH₂Ar), 2,86 (m, CH), 3,19 (dd, J=15, 6 Hz, 1CH₂Ar),
3,75 (s, OCH₃), 4,07 (dd, J=11, 8 Hz, 1CH₂O), 4,30 (dd,
J=11, 6 Hz, 1CH₂O), 6,82 (d, J=9 Hz, C-8H), 7,03 (dd,
20 J=9, 2 Hz, C-7H), 7,10 (dd, J=7, 7 Hz, C-5 PyrH), 7,27
(d, J=2 Hz, C-5H), 7,53 (d, J=7 Hz, C-4 PyrH) ja 8,45
(m, 2 PyrH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{16}H_{15}NO_3$:

C 71,13; H 5,57; N 5,12 %

25 Saatu: C 71,31; H 5,58; N 5,15 %

Esimerkki 3

6-hydroksi-3-(3-pyridyylimetyyli)-4-kromanoni

Seosta, jossa oli 13,75 g (51,1 mmoolia) edellisen
esimerkin otsikon tuotetta, 46 ml väkevää bromivetyhappoa
30 ja 47 ml etikkahappoa, lämmitettiin kiehua 10 tuntia
ja sitten sekoitettiin 12 tuntia $25^{\circ}C$:ssa. Reaktioseos
kaadettiin 470 ml:aan jäätä ja vettä ja pH säädetiin ar-
voon 7,5-8 kiinteällä natriumvetykarbonaatilla. Muodostu-
nutta sakkaa sekoitettiin 0,5 tuntia, suodatettiin, pes-
35 tii vedellä ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin
11,79 g (90 %) otsikon yhdistettä, sp. $163-166^{\circ}C$.

MS (m/e) 255 (M^+ , 100%), 241, 163, 136, 120 ja 108. IR(KBr) 1687 (C=O), 1625, 1598 ja 1582 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)delta(ppm): 2,69 (dd, $J=11, 17$ Hz, $1\text{CH}_2\text{Ar}$), 3,10 (m, CH ja $1\text{CH}_2\text{Ar}$), 4,11 (dd, $J=11, 11$ Hz, 1OCH_2), 4,27 (dd, $J=11, 5$ Hz, 1OCH_2), 6,85 (d, $J=8$ Hz, C-8H), 6,98 (dd, $J=8, 2$ Hz, C-7H), 7,07 (d, $J=2$ Hz, C-5H), 7,31 (dd, $J=9, 8$ Hz, C-5 PyrH), 7,67 (d, $J=8$ Hz, C-4 PyrH), 8,42 (m, 2 PyrH) ja 9,48 (s, OH).

10 Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$:

C 69,35; H 5,24; N 5,39 %

Saatu: C 69,39; H 5,08; N 5,37 %

Esimerkki 4

cis- ja trans-3-(3-pyridyyli)metyylikromaani-4,6-dioli

15 0°C :ssa olleeseen liuokseen, jossa oli 17,86 g (70,0 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta 150 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 150 ml metanolia, lisättiin 7,94 g (0,21 moolia) natriumboorihydridiä pienin erin liiallisen vaahtoamisen välttämiseksi. Reaktioseosta se-

20 koitettiin 18 tuntia $0-25^\circ\text{C}$:ssa ja sitten poistettiin liuotimet haihduttamalla kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotettiin 100 ml:aan vettä ja 100 ml:aan 4-norm. kloorivetyhappoa (kylmää) ja sekoitettiin 20 minuuttia. Saatu liuos tehtiin emäksiseksi kiinteällä natriumvetykarbonaatilla

25 ja seos uutettiin useaan kertaan etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi (tämä aine on monohydraattia). Hydraatio häiritsee seuraavassa alkylointivaiheessa, joten hydraatti-vesi korvattiin etanolilla tislamalla kolme kertaa

30 aseotrooppisesti pyörivässä haihduttimessa käyttämällä kullakin kerralla 100 ml etanolia. Saatu öljy kuivattiin vakuuissa vaahdoksi, joka $^1\text{H-NMR}$ -analyysin perusteella on 3:5-seosta trans:cis-isomeereja kompleksina 0,3 moolin kanssa etanolia.

35 MS (m/e) 257 (M^+), 137, 120 ja 101.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)delta(ppm): 1,02 (t, $J=7$ Hz, CH_3 of EtOH), 2,02 ja 2,13 (m, CH), 2,42 (m, $1\text{CH}_2\text{Ar}$), 2,72 (m, $1\text{CH}_2\text{Ar}$), 3,40 (m, CH_2 of EtOH), 3,72 (m, $1\text{CH}_2\text{O}$), 3,84 (m, CH_2O), 3,97 (m, $1\text{CH}_2\text{O}$), 4,17 (D_2O -vaihdon jälkeen, d, $J=4$ Hz, trans isomeeri CHOD), 4,22 (D_2O -vaihdon jälkeen, d, $J=2$ Hz, cis isomeeri CHOD), 4,22 (t, $J=6$ Hz, OH of EtOH), 5,33 (d, $J=6$ Hz, OH), 5,42 (d, $J=6$ Hz, OH), 6,55, 6,70, 7,28, 7,58, 7,67 ja 8,28 (m, 7 ArH), 8,77 ja 8,81 (s, OH).

10 Esimerkki 4A

cis-3-(3-pyridyyli)metyylikromaani-4,6-dioli

Seos, jossa oli esimerkin 3 otsikon tuotetta (6,0 g, 0,023 moolia) ja seriumkloridi-heptahydraattia ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; 5,25 g, 0,0141 moolia) metanolissa (125 ml),
 15 jähdytettiin $0-5^\circ\text{C}$:seen ja lisättiin kolmena eränä natriumboorihydridiä (0,445 g, 0,0117 moolia). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 0,5 tuntia. Metanoli poistettiin sitten vakuuissa ja vaahtomaista jäännöstä käsiteltiin kyllästetyn NH_4Cl -liuoksen kanssa, minkä jäl-
 20 keen uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin MgSO_4 :lla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa vaahtoksi. Vaahtoa käsiteltiin tolueenin kanssa ja sitten tislattiin suurtyhjössä useita tunteja. Tämä toistettiin vielä kaksi kertaa, jolloin saatiin otsikon tuotetta
 25 (5,7 g, 94 %). $^1\text{H-NMR}$ -analyysi (katso edellistä esimerkkiä) osoitti siinä olevan trans-isomeerin ohella noin 4 % epäpuhtautta.

Esimerkki 5

30 cis- ja trans-3-(3-pyridyyli)metyyli-6-(2-kinolyyli)-metoksi-4-kromanoli

0°C :ssa olevaan liuokseen, jossa oli 18,3 g (71,2 mmoolia) seoksena 3:5 trans- ja cis-3-(3-pyridyyli)-metyylikromaani-4,6-diolia ja 13,3 g (75,1 mmoolia) 2-(kloorimetyyli)kinoliinia 75 ml:ssa kuivaa dimetyyliform-
 35 amidia, lisättiin 1,80 g (75,1 mmoolia) natriumhydridiä 60-prosenttisena mineraaliöljysuspensionä. Reaktioseosta

sekoitettiin tunnin ajan 0-20°C:ssa, minkä jälkeen laimennettiin lisäämällä ylimäärin kyllästettyä ammoniumkloridia. Laimennettu reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin kahdesti kyllästetyllä natriumkloridilla, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi. Tämä raaka tuote puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa kilolla silikageeliä eluoimalla seoksella 10 % isopropanolia/10 % etyyliasetaattia/80 % dikloorimetaania, jolloin saatiin eluoitusjärjestyksessä otsikon cis-isomeeria, 10,31 g (36 %), sp. 107-110°C, ja raakaa trans-isomeeria, joka kromatografioitiin uudelleen 750 g:lla silikageeliä, jolloin saatiin otsikon trans-isomeeria, 4,89 g (17 %), sp. 123-126°C metyleenikloridi/eetteri-seoksesta uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

15 cis-isomeeri: MS (m/e) 398 (M^+), 288, 261, 256, 238, 210 ja 142 (100%). IR (CHCl_3) 3591, 3285 (OH), 1617, 1601 ja 1577 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ delta (ppm): 2,22 (m, C-3H), 2,59 (dd, $J=12$, 6 Hz, $1\text{CH}_2\text{Ar}$), 2,87 (dd, $J=12$, 8 Hz, $1\text{CH}_2\text{Ar}$), 4,00 (m, OCH_2), 4,40 (d, $J=3,37$ Hz, CHOH), 5,22 (s, CH_2O), 6,73 (d, $J=8$ Hz, C-8H), 6,82 (d, $J=2$ Hz, C-5H), 6,85 (dd, $J=8$, 2 Hz, C-7H), 7,18 (m, ArH), 7,48 (dd, $J=8$, 8 Hz, ArH), 7,55 (m, 2ArH), 7,66 (dd, $J=8$, 8 Hz, ArH), 7,75 (d, $J=8$ Hz, ArH), 7,95 (d, $J=8$ Hz, ArH), 8,10 (d, $J=8$ Hz, ArH), 8,40 (m, ArH) ja 8,47 (m, ArH).

Analyyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$:

C 75,36; H 5,56; N 7,03 %

Saatu: C 75,15; H 5,55; N 6,89 %

30 trans-isomeeri: MS (m/e) 398 (M^+), 288, 261, 256 ja 142 (100%). IR (CHCl_3) 3583, 3302 (OH), 1618, 1601 ja 1577 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ delta (ppm): 2,15 (m, C-3H), 2,48 (dd, $J=13$, 8 Hz, $1\text{CH}_2\text{Ar}$), 2,69 (dd, $J=13$, 6 Hz, $1\text{CH}_2\text{Ar}$), 3,85 (dd, $J=12$, 6 Hz, $1\text{CH}_2\text{O}$), 4,15 (dd, $J=12$, 3 Hz, $1\text{CH}_2\text{O}$), 4,41 (d, $J=3,95$ Hz, CHOH), 5,27 (s, CH_2O), 6,77 (d, $J=8$ Hz, C-8H), 6,90 (dd, $J=8$, 2 Hz, C-7H), 7,16 (m, ArH), 7,46 (m, 2ArH), 7,63 (d, $J=8$ Hz, ArH), 7,69 (m, ArH), 7,79 (d, $J=8$ Hz, ArH), 8,02 (d, $J=8$ Hz, ArH), 8,15 (d, $J=8$ Hz, ArH), 8,36 (m, 2ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{25}H_{22}N_2O_3$:

C 75,36; H 5,56; N 7,03 %

Saatu: C 75,15; H 5,55; N 6,89 %

Esimerkki 5A

5 cis-3-(3-pyridyyli)metyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Liuokseen, jossa oli 10 g (38,8 mmoolia) esimerkin 4A otsikon tuotetta ja 7,02 g (39,5 mmoolia) 2-kloorime-
 10 tyylikinoliinia 70 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin yhtenä eränä 1,58 g (39,5 mmoolia) natriumhydridiä (60-prosenttista mineraaliöljydispersiota). Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia $25^{\circ}C$:ssa, laimennettiin ylimäärin käytetyllä kyllästetyllä ammoniumkloridilla, ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja
 15 kyllästetyllä natriumkloridilla, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin vaahdoksi, joka kiteytettiin ja kiteytettiin uudelleen kloroformi-di-isopropyylietteriseoksesta, jolloin saatiin 11,1 g (72 %) tämän otsikon tuotetta, joka oli identtinen edellisen esimerkin cis-
 20 tuotteen kanssa.

Esimerkki 6

3S,4S- ja 3R,4R-3-(3-pyridyyli)metyyli-6-(2-kinolyyli)-metoksi-4-kromanyyli-R-O-asetyylimandelaatti

$0^{\circ}C$:ssa olleeseen liuokseen, jossa oli 4,00 g
 25 (10,1 mmoolia) kahden edellisen esimerkin otsikon cis-isomeeria, 2,30 g (11,8 mmoolia) (R)-(-)-O-asetyylimante-
 lihappoa ja 1,44 g (11,8 mmoolia) 4-N,N-dimetyyliamino-
 pyridiiniä 20 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin 2,27 g
 (11,0 mmoolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä. Reaktioseos-
 30 ta sekoitettiin 16 tuntia lämmittäen $25^{\circ}C$:ssa. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin öljyksi. Kromatogra-
 fioimalla tämä raaka tuote kolonnissa 600 g:lla silika-
 geeliä eluoimalla seoksella 3 % isopropanolia/5 % etyyli-
 asetaattia/92 % dikloorimetaania, saatiin eluotumisjär-
 35 jestyksessä 1,78 g (31 %) otsikon 3S,4S-diastereomeeria ja 2,08 g (36 %) otsikon 3R,4R-diastereomeeria öljyinä.

3S,4S-isomeeri: MS (m/e) 574 (M^+), 397, 381, 288, 238, 149, 147 ja 142 (100%). IR(CHCl_3) 1745 (C=O), 1619, 1600 ja 1578 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ delta(ppm): 1,91 (dd, $J=15, 10$ Hz, $1\text{CH}_2\text{Ar}$), 2,2 ($1\text{CH}_2\text{Ar}$ peittona 2,23), 2,23 (s, Ac), 2,35 (m, C-3H), 3,87 (m, OCH_2), 5,29 (s, CH_2O), 5,93 (d, $J=3$ Hz, C-4H), 5,98 (s, mandelaatti CH), 6,76 (d, $J=9$ Hz, C-8H), 6,96 (m, C-5, 7H) ja 7,1-8,5 (9m, 15 ArH).

3R,4R-isomeeri: MS (m/e) 574 (M^+), 397, 381, 288 (100%), 261, 238, 147 ja 142. IR(CHCl_3) 1742 (C=O), 1619, 1601 ja 1577 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ delta(ppm): 2,22 (s, Ac), 2,48 (m, C-3H), 2,57 (dd, $J=14, 9$ Hz, $1\text{CH}_2\text{Ar}$), 2,83 (dd, $J=14, 6$ Hz, $1\text{CH}_2\text{Ar}$), 3,98 (m, OCH_2), 5,08 (m, CH_2O), 5,99 (s, mandelaatti CH), 5,93 (d, $J=3$ Hz, C-4H), 6,59 (s, $J=3$ Hz, C-5H), 6,69 (d, $J=9$ Hz, C-8H), 6,84 (dd, $J=9, 3$ Hz, C-7H) ja 7,1-8,5 (8m, 15 ArH).

Näiden isomeerien rakenne ja absoluuttinen stereokemia osoitettiin röntgensäde-kristallografia-analyysien avulla. Tätä tarkoitusta varten 3S,4S-isomeeri kiteytettiin uudelleen metanolista, sp. 135-136°C.

$[\alpha]_D^{20} = -7,78^\circ$ (tetrahydrofuraani, $c = 0,0465$)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$:

C 73,15; H 5,26; N 4,88 %

Saatu: C 72,88; H 4,89; N 5,00 %

Samaa tarkoitusta varten 3R,4R-isomeeri kiteytettiin uudelleen CHCl_3 /heksaaniseoksesta, sp. 126,5-128°C.

$[\alpha]_D^{20} = +50,65^\circ$ (tetrahydrofuraani, $c = 0,034$)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$:

C 72,59; H 5,31; N 4,84 %

Saatu: C 72,39; H 5,30; N 4,80 %

Esimerkki 7

3S-(3-pyridyyli)metyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4S-kromanoli

Seosta, jossa oli edellisen esimerkin otsikon 3S,4S-diastereomeeriesteriä 1,78 g (3,10 mmoolia) ja 4,92 g (35,7 mmoolia) kaliumkarbonaattia seoksessa,

jossa oli 38 ml metanolia, 38 ml tetrahydrofuraania ja 10 ml vettä, sekoitettiin 16 tuntia 25°C:ssa. Orgaaninen liuotin poistettiin pyörivässä haihduttimessa ja jäännös liuotettiin 500 ml:aan vettä ja 150 ml:aan dikloorimetaania. Orgaaninen kerros kuivattiin vesikerroksen 100 ml:n erillä kolme kertaa uutettujen uutteiden kanssa magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi. Tämä raaka tuote kiteytettiin di-isopropyylietteri/dikloorimetaaniseoksesta, jolloin saatiin 1,06 g (88 %) otsikon yhdistettä, sp. 137-138°C, $[\alpha]_D^{20} = -98,40^\circ$ (CH₃OH, c = 0,01045).

MS (m/e) 398 (M⁺ 100%), 288, 263, 256, 238 ja 142. IR (CHCl₃) 3589, 3244 (OH), 1618, 1600 ja 1577 cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃)delta(ppm): 2,24 (m, C-3H), 2,16 (dd, J=14, 8 Hz, 1CH₂Ar), 2,89 (dd, J=14, 8 Hz, 1CH₂Ar), 4,02 (m, OCH₂), 4,41 (d, J=3 Hz, C-4H), 5,22 (s, CH₂O), 6,75 (d, J=8 Hz, C-8H), 6,83 (d, J=2 Hz, C-5H), 6,86 (dd, J=8, 2 Hz, C-7H), 7,2 (m, 1ArH), 7,49 (m, 1ArH), 7,57 (m, 2ArH), 6,67 (ddd, J=8, 8, 2 Hz, 1ArH), 7,77 (d, J=8 Hz, 1ArH), 7,98 (d, J=8 Hz, 1ArH), 8,11 (d, J=8 Hz, 1ArH), 8,42 (m, 1ArH) ja 8,49 (d, J=2 Hz, 1ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₅H₂₂N₂O₃:

C 75,36; H 5,56; N 7,03 %

Saatu: C 75,06; H 5,36; N 7,00 %

Esimerkki 8

3R-(3-pyridyyli)metyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4R-kromanoli

Edellisen esimerkin menetelmällä esimerkin 6 otsikon 3R,4R-diastereomeeriesteri, 2,08 g (3,62 mmoolia), muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 1,15 g (80 %), kiteytettiin di-isopropyylietteri/dikloorimetaaniseoksesta, sp. 137-138°C, $[\alpha]_D^{20} = +98,40^\circ$ (CH₃OH, c = 0,00985).

MS (m/e) 398 (M^+), 288, 261, 256, 238 ja 142 (100%). IR(CHCl_3) 3588, 3285 (OH), 1619, 1600 1577 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{delta}(\text{ppm})$: 2,24 (m, C-3H), 2,61 (dd, $J=14, 8$, $1\text{CH}_2\text{Ar}$), 2,89 (dd, $J=14, 8$ Hz, $1\text{CH}_2\text{Ar}$), 4,02 (m, OCH_2), 4,41 (d, $J=3$ Hz, C-4H), 5,22 (s, CH_2O), 6,75 (d, $J=8$ Hz, C-8H), 6,83 (d, $J=2$ Hz, C-5H), 6,86 (dd, $J=8, 2$ Hz, C-7H), 7,2 (m, 1 ArH), 7,49 (m, 1 ArH), 7,57 (m, 2 ArH), 6,67 (ddd, $J=8, 8, 2$ Hz, 1 ArH), 7,77 (d, $J=8$ Hz, 1 ArH), 7,98 (d, $J=8$ Hz, 1 ArH), 8,11 (d, $J=8$ Hz, 1 ArH), 8,42 (m, 1 ArH) ja 8,49 (d, $J=2$ Hz, 1 ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$:

C 75,36; H 5,56; N 7,03 %

Saatu: C 75,19; H 5,38; N 6,97 %

15 Esimerkki 9

6-bentsyylioksi-3-fenoksi-4-kromanoni

Liuos, jossa oli 17 g 3-diatso-6-bentsyylioksi-4-kromanonia ja 17 g fenolia 100 ml:ssa tolueenia, lämmitettiin öljyhauteessa 110°C :seen. Lisättiin yhtenä eränä rodium(II)asetatidimeeriä (50 mg). Typen kehittymisen päätyttyä (5 minuuttia) reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin 10-prosenttisella natriumhydroksidilla ylimääräisen fenolin poistamiseksi. Orgaaninen kerros kuivattiin natrium-
sulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin raakaa tuotetta, joka puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä eluoimalla dikloorimetaanilla, jolloin saatini 2,6 g tuotetta, sp. $100-102^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{delta}(\text{ppm})$: 4,4 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 6,82-7,40 (m, 13H).

Esimerkki 10

6-hydroksi-3-fenoksi-4-kromanoni

Seosta, jossa oli 2,76 g edellisen esimerkin ot-sikon tuotetta, 60 ml etyyliasetaattia ja 850 mg 10-prosenttista Pd/C-katalyyttiä, hydrattiin 44 psig:n paineessa 4 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja

suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin
otsikon tuotetta keltaisena kiinteänä aineena, sp.
142-146°C.

MS (m/e) laskettu yhdisteelle $C_{15}H_{12}O_4$: 256,0736;

5 saatu 256,0713.

1H -NMR(asetoni- d_6)delta(ppm): 4,6 (m, 2H), 4,15 (dd, 1H),
6,8-7,3 (m, 8H).

Esimerkki 11

cis- ja trans-3-fenoksikromaani-4,6-dioli

10 Liuokseen, jossa oli 1,86 g edellisen esimerkin
otsikon tuotetta 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin
550 mg litiumaluminiumhydridiä. Reaktioseosta sekoitettiin
2 tuntia, sitten laimennettiin vedellä, tehtiin happamek-
si pH-arvoon 4 laimealla kloorivetyhapolla ja uutettiin
15 etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros kuivattiin nat-
riumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jol-
loin saatiin raakaa tuoteseosta, jota trituroitiin
 CH_2Cl_2 :n kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin puhdasta
otsikon cis-tuotetta, 650 mg, sp. 207-208°C. Suodos haih-
20 dutettiin kuiviin vakuuissa ja erotettiin kromatografioi-
malla kolonnissa silikageelillä eluoimalla kloroformi/eet-
teriseoksella. Saatiin kaikkiaan 800 mg polaarittomampaa
cis- ja 450 mg polaarisempaa trans-tuotetta (sp. 144-146°C).
cis-isomeeri: MS (m/e) 258 (M^+)

25 1H -NMR(asetoni- d_6)delta(ppm): 4,00-4,18 (m, 2H), 4,75
(m, 1H), 4,95 (m, 1H), 6,5-7,40 (m, 8H).

trans-isomeeri: 1H -NMR(asetoni- d_6)delta(ppm):
4,25 (s, 2H), 4,5-4,7 (m, 2H), 6,55-7,3 (m, 8H).

Esimerkki 12

30 cis-3-fenoksikromaani-4,6-dioli

Seosta, jossa oli 10,04 g esimerkin 9 otsikon tuo-
tetta, 200 ml metanolia, 100 ml tetrahydrofuraania ja 1 g
10-prosenttista Pd/C-katalyyttiä, hydrattiin 44 psig:n
paineessa 24 tuntia. Katalyytti otettiin talteen suodat-
35 tamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin

saatiin raakaa tuotetta, jota trituroitiin dikloorimetäänin kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin 4,9 g otsikon tuotetta, jonka ominaisuudet olivat identtiset edellisen esimerkin otsikon cis-tuotteen ominaisuuksien kanssa.

5 Esimerkki 13

(+)-cis-3-fenoksi-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Liukseen, jossa oli 800 mg edellisen esimerkin otsikon tuotetta ja 835 mg 2-kloorimetyylikinoliinia 55 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin 299 mg 50-prosenttista NaH:ä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia, kaadettiin sitten veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin raakaa tuotetta, joka puhdistettiin trituroimalla eetterin kanssa, jolloin saatiin 455 mg otsikon tuotetta, sp. 151-153°C.

¹H-NMR(DMSO-d₆)delta(ppm): 4,1-4,3 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,55 (d, J=1), 6,65-8,0 (m, 14H), 8,40 (d, J=1, 1H).

20 Esimerkki 14

(+)-trans-3-fenoksi-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Liukseen, jossa oli 450 mg esimerkin 11 otsikon trans-tuotetta ja 461 mg 2-kloorimetyylikinoliinia 30 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin 168 mg 50-prosenttista natriumhydridiä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia, kaadettiin sitten veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin raakaa tuotetta, joka puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä eluoimalla dikloorimetäänillä ja kiteyttämällä uudelleen CH₂Cl₂/isopropyylieetteriseoksesta, jolloin saatiin 160 mg otsikon tuotetta, sp. 127°C.

Esimerkki 15

35 (+)-cis-6-(5-fluori-2-bentsotiatsolyyli)metoksi-3-fenoksi-4-kromanoli

Seosta, jossa oli 256 mg esimerkin 11 otsikon cis-

tuotetta, 221 mg 2-kloorimetyyli-6-fluoribentsotiatsolia, 415 mg kaliumkarbonaattia, 165 mg natriumjodidia ja 25 ml asetonia, lämmitettiin kiehuaen yön ajan. Reaktioseos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja epäorgaaniset aineet poistettiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin raakaa tuotetta, joka puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä eluoimalla CH_2Cl_2 /eetteriseoksella ja trituroimalla eetterin kanssa, jolloin saatiin 150 mg tuotetta, sp. 144-145°C.

10 MS laskettu yhdisteelle $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NFS}$: 423,0940; saatu 423,0914.

$^1\text{H-NMR}$ (asetoni- d_6)delta(ppm): 4,2-4,45 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 5,5 (s, 2H), 6,7-7,4 (m, 7H), 7,75 (d, $J=2$, 1H), 8,05 (m, 1H).

15 Esimerkki 16

3S,4R- ja 3R,4S-3-fenoksi-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-R-O-asetyyylimandelaatti

Liukseen, jossa oli 1,96 g esimerkin 13 otsikon tuotetta, 710 mg dimetyyliaminopyridiiniä ja 1,13 g (R)-(-)-O-asetyylimantelihappoa 125 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin 1,2 g disykloheksyylikarbodi-imidiä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön ajan. Saostunut disykloheksyyli-urea poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin tuoteseosta. Se erotettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä eluoimalla dikloorimetaani/isopropyyli-eetteriseoksella. Polaarittomampi tuote kerättiin talteen ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/heksaani-seoksesta, jolloin saatiin 610 mg tuotetta, sp. 92-94°C.

25

30 Polaarisempi tuote kerättiin talteen ja kiteytettiin uudelleen eetteri/heksaaniseoksesta, jolloin saatiin 577 mg tuotetta, sp. 107-108°C.

Toinen näistä diastereomeeri-cis-yhdisteistä omaa otsikon 3S,4R-kromanyylin stereokemiallisen rakenteen ja toinen 3R,4S-kromanyylin stereokemiallisen rakenteen.

35

Vaikkakaan niiden absoluuttista stereokemiallista rakennetta ei ole vielä itsenäisesti määritetty, perustuen

sen polarisuuteen ja optiseen rotaatioon, uskotaan, että polaarittomampi isomeeri on 3S,4R-diastereoisomeeri.

Esimerkki 17

(-)-3S*-fenoksi-6-(2-kinolyyli)metoksi-4R*-kromanoli

- 5 Seosta, jossa oli 610 mg edellisen esimerkin polaarittomampaa esterää, 1,7 g kaliumkarbonaattia, 4 ml vettä, 13 ml metanolia ja 13 ml tetrahydrofuraania, sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön ajan. Ylimääräinen kaliumkarbonaatti poistettiin suodattamalla ja suodos
- 10 haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin raakaa tuotetta, joka puhdistettiin liuottamalla etyyliasetaattiin ja pesemällä vedellä. Etyyliasetaattikerros kuivatuu ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 400 mg
- 15 otsikon tuotetta, sp. 155-157°C $[\alpha]_D = -21,6^\circ$ (c = 0,005, tetrahydrofuraani).

Tämän cis-tuotteen absoluuttisen stereokemiallisen rakenteen uskotaan olevan 3S,4R.

Esimerkki 18

(+)-3R*-fenoksi-6-(2-kinolyyli)metoksi-4S*-kromanoli

- 20 Seosta, jossa oli 577 mg polaarisempaa esimerkin 16 mandelaattiesteriä, 1,6 g kaliumkarbonaattia, 4 ml vettä, 13 ml tetrahydrofuraania ja 13 ml metanolia, sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön ajan. Ylimääräinen kaliumkarbonaatti poistettiin suodattamalla ja suodos
- 25 haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja pestiin vedellä. Etyyliasetaattikerros kuivatuu ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 300 mg tuotetta, sp. 159-160°C. $[\alpha]_D = +19,6^\circ$ (c = 0,005, tetrahydrofuraani). Tämän cis-tuotteen abso-
- 30 luuttisen stereokemiallisen rakenteen uskotaan olevan 3R,4S,

Esimerkki 19

6-bentsyylioksi-3-(4-metoksifenoksi)-4-kromanoni

- 35 Korvaamalla fenoli mooliekvivalenttimäärällä 4-metoksifenolia, esimerkin 9 menetelmää käytettiin muuttamaan 3-diatso-6-bentsyylioksi-4-kromanoni (22 g) tämän otsikon tuotteeksi; 6,8 g, sp. 98-100°C.

Esimerkki 20(+)-cis-3-(4-metoksifenoksi)-4,6-kromaanidioli

Edellisen esimerkin tuote (6,8 g) muutettiin esimerkin 12 menetelmällä tämän otsikon tuotteeksi; 2,7 g, sp. 189-189°C.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ delta(ppm): 3,70 (s, 3H), 4,05-4,30 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 6,50-7,10 (m, 7H).

Esimerkki 21

10 (+)-cis-3-(4-metoksifenoksi)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Edellisen esimerkin tuote (2,7 g) muutettiin esimerkin 13 menetelmällä tämän otsikon tuotteeksi; 1,1 g, sp. 131-132°C.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ delta(ppm): 3,65 (s, 3H), 4,05-4,3 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,55 (d, J=1, 1H), 6,70,8,5 (m, 13H).

Esimerkki 22

20 (+)-cis-6-(5-fluori-2-bentsotiatsolyyli)metoksi-3-(4-metoksifenoksi)-4-kromanoli

Esimerkin 20 otsikon tuote (0,70 g) muutettiin esimerkin 15 menetelmällä tämän otsikon tuotteeksi; 0,11 g, sp. 180-181°C.

MS (m/e) laskettu yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{FS}$:
453,1047; saatu: 453,1043.

25 Esimerkki 23

: (+)- ja (-)-cis-3-(4-metoksifenoksi)-6-(2-kinolyyli)-metoksi-4-kromanoli

Esimerkkien 16, 17 ja 18 menetelmin esimerkin 21 otsikon tuote (3,55 g) erotettiin otsikon tuotteiksi:

30 (+)-iosmeeri, 0,29 g, sp. 152-154°C, $[\alpha]_D = +40,0^\circ$
(c = 0,005, CH_2Cl_2); sen uskotaan olevan 3S,4R-isomeeria.
(-)-isomeeri, 0,40 g, sp. 152-154°C, $[\alpha]_D = -42,9^\circ$
(c = 0,005, CH_2Cl_2); sen uskotaan olevan 3R,4S-isomeeria.

Esimerkki 24

35 6-bentsyylioksi-3-(3-metoksifenoksi)-4-kromanoni

Korvaamalla fenoli mooliekvivalenttimäärällä 3-metoksifenolia, esimerkin 9 menetelmää käytettiin 3-diatso-

6-bentsyylioksi-4-kromanonin (76 g) muuttamiseksi tämän
otsikon tuotteeksi, 5,5 g, sp. 98-100°C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{delta}(\text{ppm}): 3,85 (\text{s}, 3\text{H}), 4,45-4,65 (\text{m}, 2\text{H}),$
5,0-5,2 (m, 3H), 6,5-7,6 (m, 12H).

5 Esimerkki 25

(+)-cis-3-(3-metoksifenoksi)-4,6-kromaanidioli

Esimerkin 12 menetelmällä edellisen esimerkin tuote
(5,5 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi (2,3 g, sp.
187-189°C).

10 MS (m/e) laskettu yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$: 288,0998;
saatu 288,0989.

Esimerkki 26

(+)-cis-3-(3-metoksifenoksi)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-
kromanoli

15 Esimerkin 13 menetelmällä edellisen esimerkin tuote
(2,26 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 3,5 g, sp.
128-129°C.

Esimerkki 27

7-bentsyylioksi-3,4-dihydro-4-fenoksi-1-bentsoksepin-
20 5(2H)-oni

Liukokseen, jossa oli 1,4 g fenolia 50 ml:ssa tetra-
hydrofuraania, lisättiin 720 mg 50-prosenttista natrium-
hydridiä. 30 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin
liuos, jossa oli 4,5 g raakaa 7-bentsyylioksi-4-bromi-
25 3,4-dihydro-1-bentsoksepin-5(2H)-onia. Reaktioseosta se-
koitettiin huoneenlämpötilassa 5 tuntia. Tetrahydrofuraa-
ni haihdutettiin pois vakuuissa ja jäännös liuotettiin
etyyliasetattiin ja pestiin vedellä. Etyyliasetatti-
kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin
30 kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin raakaa tuotetta, joka
puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen metanolista, jol-
loin saatiin 2 g otsikon tuotetta, sp. 112-114°C.

MS (m/e) laskettu yhdisteelle $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 360,1361;
saatu: 360,1401.

Esimerkki 283,4-dihydro-7-hydroksi-4-fenoksi-1-bentsoksepin-5(2H)-oni

Seosta, jossa oli 2 g edellisen esimerkin tuotetta, 200 mg 10-prosenttista Pd/C:tä ja 50 ml metanolia, hyd-
5 rattiin Parr'in ravistimessa 50 psig:n paineessa 2,5 tun-
tia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos
haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin 1,5 g
raakaa tuotetta, jota käytettiin puhdistamatta seuraavas-
sa vaiheessa.

10 Esimerkki 29cis- ja trans-2,3,4,5-tetrahydro-4-fenoksi-1-bentsoksepii-
ni-5,7-dioli

Liuokseen, jossa oli 3,5 g edellisen esimerkin tuo-
tetta 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 1 g litium-
15 aluminiumhydridiä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen-
lämpötilassa 15 minuuttia, sitten lisättiin vettä, teh-
tiin happameksi pH-arvoon 4 laimealla suolahapolla ja
uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros kui-
vattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin va-
20 kuuissa, jolloin saatiin tuoteseosta. Se erotettiin
kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä eluoimalla
dikloorimetaani/eetteriseoksella, jolloin saatiin 0,9 g
polaarittomampaa otsikon trans-tuotetta ja 1,2 g polaari-
sempaa otsikon cis-tuotetta, molempia öljyinä.

25 Esimerkki 30(+)-trans-2,3,4,5-tetrahydro-4-fenoksi-7-(2-kinolyyli)-
metoksi-1-bentsoksepin-5-oli

Liuokseen, jossa oli 840 mg edellisen esimerkin
otsikon trans-tuotetta 25 ml:ssa dimetyyliformamidia,
30 lisättiin 154 mg 50-prosenttista NaH:ä. 20 minuutin se-
koittamisen jälkeen lisättiin 570 mg 2-kloorimetyyliki-
niinia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa
tunnin ajan, kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliase-
35 taatilla. Etyyliasetaattikerros kuivattiin natriumsul-
faatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin

saatiin raakaa tuotetta. Se puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen dikloorimetaani/isopropyylieetteriseoksesta, jolloin saatiin 820 mg tuotetta, sp. 128-129°C.

Esimerkki 31

- 5 (+)-cis-2,3,4,5-tetrahydro-4-fenoksi-7-(2-kinolyyli)-metoksi-1-bentsoksepin-5-oli

10 Liuokseen, jossa oli 950 mg esimerkin 29 otsikon cis-tuotetta 25 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin 173 mg 50-prosenttista natriumhydridiä. 20 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin 641 mg 2-kloorimetyylikinoliinia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa tunnin ajan, kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaattilla. Etyyliasetaattikerros kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin 15 raakaa tuotetta, joka puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen metyyliasetaatti/heksaaniseoksesta, jolloin saatiin 200 mg otsikon tuotetta, sp. 130-132°C.

Esimerkki 32

- 20 7-bentsyylioksi-2,3-dihydro-4-(3-pyridyylioksi)-1-bentsoksepin-5(2H)-oni

Esimerkin 27 menetelmällä, korvaamalla fenoli mooliekvivalentilla 3-hydroksipyridiiniä, 7-bentsyylioksi-4-bromi-3,4-dihydro-1-bentsoksepin-5(2H)-oni (4,1 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi (2,6 g), sp. 140-141°C.

- 25 MS (m/e) laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{19}NO_4$: 361,1392; saatu: 361,1396.

Esimerkki 33

2,3-dihydro-7-hydroksi-4-(3-pyridyylioksi)-1-bentsoksepin-5(2H)-oni

- 30 Esimerkin 28 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (3,3 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 2,5 g, sp. 182-185°C.

Esimerkki 34

- 35 cis- ja trans-2,3,4,5-tetrahydro-4-(3-pyridyylioksi)-1-bentsoksepin-5,7-dioli

Esimerkin 29 menetelmällä edellisen esimerkin tuote (2,5 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi.

cis-isomeeri, 1,1 g, polaarisempi.

$^1\text{H-NMR}(\text{asetoni-}d_6)\text{delta(ppm): } 2,2-2,4 \text{ (m, 2H), } 3,90-4,15 \text{ (m, 2H), } 4,90 \text{ (t, } J=4, 1\text{H), } 5,20 \text{ (s, 1H), } 6,70-8,35 \text{ (m, 7H).}$

5 trans-isomeeri, 0,84 g, sp. 154-155°C, polaarittomampi.

Esimerkki 35

(+)-trans-2,3,4,5-tetrahydro-4-(3-pyridyylioksi)-7-(2-kinolyyli)metoksi-1-bentsoksepin-5-oli

10 Esimerkin 30 menetelmällä edellisen esimerkin
otsikon trans-tuote (0,80 g) muutettiin tämän otsikon
tuotteeksi, 0,23 g, sp. 134-136°C.

MS (m/e) laskettu yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: 414,1579;
saatu: 414,1635.

Esimerkki 36

15 (+)-cis-2,3,4,5-tetrahydro-4-(3-pyridyylioksi)-7-(2-kinolyyli)metoksi-1-bentsoksepin-5-oli

Esimerkin 31 menetelmällä esimerkin 34 otsikon
cis-tuote (1,1 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi,
0,35 g.

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\text{delta(ppm): } 2,40 \text{ (m, 2H), } 3,80 \text{ (m, 1H), } 4,10 \text{ (m, 1H), } 4,85 \text{ (s, 1H), } 5,0 \text{ (d, 1H), } 5,35 \text{ (s, 2H), } 5,80 \text{ (d, 1H), } 6,9-8,5 \text{ (m, 13H).}$

Esimerkki 37

25 7-bentsyylioksi-3,4-dihydro-4-(3-(metoksikarbonyyli)-fenoksi)-1-bentsoksepin-5(2H)-oni

Esimerkin 27 menetelmällä, korvaamalla fenoli ek-
vimoolimäärällä metyyli-3-hydroksibentsoaattia, 7-bentsyy-
lioksi-4-bromi-3,4-dihydro-1-bentsoksepin-5(2H)-oni
(17,3 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 10,9 g,
30 sp. 134-136°C.

MS (m/e) laskettu yhdisteelle $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 361,1392;
saatu 361,1396.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{delta(ppm): } 2,40 \text{ (m, 1H), } 2,95 \text{ (m, 1H), } 3,95 \text{ (s, 3H), } 4,0 \text{ (m, 1H), } 4,6 \text{ (m, 1H), } 5,05 \text{ (s, 2H), } 5,30 \text{ (t, } J=4, 1\text{H), } 6,9-7,7 \text{ (m, 12H).}$

35

Esimerkki 383,4-dihydro-7-hydroksi-4-(3-(metoksikarbonyyli) fenoksi)-
1-bentsoksepin-5(2H)-oni

5 Esimerkin 28 menetelmällä edellisen esimerkin ot-
sikon tuote (10,9 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi,
6,3 g.

Esimerkki 39cis- ja trans-2,3,4,5-tetrahydro-4-(3-metoksikarbonyyli)-
fenoksi)-1-bentsoksepin-5,7-dioli

10 Liuokseen, jossa oli 4,7 g edellisen esimerkin
otsikon tuotetta 100 ml:ssa metanolia, lisättiin 550 mg
natriumboorihydridiä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen-
lämpötilassa tunnin ajan, sitten lisättiin vettä. Liuotin
haihdutettiin pois vakuuissa ja jäännös liuotettiin etyy-
15 liasettaattiin ja pestiin vedellä. Etyyliasetattikerros
kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin
vakuuissa, jolloin saatiin raakaa tuoteseosta. Se erotet-
tiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä, eluoi-
20 malla dikloorimetaani/eetteriseoksella, jolloin saatiin
1,14 g polaarittomampaa otsikon trans-tuotetta ja 1,3 g
polaarisempaa otsikon cis-tuotetta.

cis-isomeeri, $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{delta}(\text{ppm}): 2,1 \text{ (m, 1H)}, 2,4$
(m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,8-4,1 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,90
(s, 1H), 6,5-7,6 (m, 7H).

25 trans-isomeeri, $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{delta}(\text{ppm}): 2,1 \text{ (m, 1H)}, 2,3$
(m, 1H), 3,7 (t, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 4,35
(m, 1H), 4,90 (m, 1H), 6,6-7,6 (m, 7H).

Esimerkki 40(+)-trans-2,3,4,5-tetrahydro-4-(3-metoksikarbonyyli)-
30 fenoksi-7-(2-kinolyyli)metoksi)-1-bentsoksepin-5-oli

Esimerkin 30 menetelmällä edellisen esimerkin ot-
sikon tuote (1,1 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi,
1,3 g, tlc (eetteri) Rf 0,65.

Esimerkki 41

(+)-cis-2,3,4,5-tetrahydro-4-(3-metoksikarbonyyli)fenoksi-7-(2-kinolyyli)metoksi-1-bentsoksepin-5-oli

Esimerkin 31 menetelmällä esimerkin 39 otsikon
5 cis-tuote (1,3 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi,
0,6 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ delta(ppm): 2,25 (m, 2H), 3,80 (s, 3H),
3,85 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,1 (s, 1H),
5,3 (s, 2H), 6,85-8,3 (m, 13H).

10

Esimerkki 42

(+)-cis-2,3,4,5-tetrahydro-4-(3-karboksifenoksi)-7-(2-kinolyyli)metoksi-1-bentsoksepin-5-oli

Liuokseen, jossa oli 630 mg edellisen esimerkin
otsikon tuotetta 100 ml:ssa metanolia ja 25 ml tetrahydro-
15 furaania, lisättiin 10 ml 5-norm. NaOH:a. Reaktioseosta
lämmitettiin vesihauteella 10 minuuttia. Haihtuvat osat
haihdutettiin pois vakuuissa ja jäännös liuotettiin ve-
teen ja tehtiin happameksi pH-arvoon 5 laimealla HCl:lla.
Saostunut tuote kerättiin talteen suodattamalla ja annet-
20 tiin kuivua ilmassa, 0,21 g, sp. 110-116°C (hajoten):

MS (m/e) laskettu yhdisteelle $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: 457,1525;
saatu: 457,1541.

Esimerkki 43

(+)-trans-2,3,4,5-tetrahydro-4-(3-karboksifenoksi)-7-(2-kinolyyli)metoksi-1-bentsoksepin-5-oli

1
Liuokseen, jossa oli 1,3 g esimerkin 40 otsikon
tuotetta 100 ml:ssa metanolia ja 25 ml:ssa tetrahydro-
furaania, lisättiin 10 ml 5-norm. NaOH:a. Reaktioseosta
lämmitettiin vesihauteella 10 minuuttia. Haihtuvat osat
30 haihdutettiin pois vakuuissa ja jäännös liuotettiin ve-
teen ja tehtiin happameksi pH-arvoon 5. Saostunut otsikon
tuote kerättiin talteen suodattamalla ja puhdistettiin
trituroimalla isopropyylieetterin kanssa, 0,13 g, sp.
186-188°C.

35 MS (m/e) yhdisteelle $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: 457,1525; saatu
457,1576.

Esimerkki 446-bentsyylioksi-3-(3-(metoksikarbonyyli)bentsylideeni)-4-kromanoni

Seosta, jossa oli 17 g 6-bentsyylioksi-4-kromanonia,
5 11,3 g 3-karbometoksibentsaldehydiä, 14,4 g pyrrolidii-
nia, 100 ml tetrahydrofuraania ja 300 ml metanolia, sekoi-
tettiin huoneenlämpötilassa yön ajan. Haihtuvat osat
haihdutettiin pois vakuuissa, jolloin saatiin raakaa tuo-
tetta, joka puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa
10 silikageelillä eluoimalla dikloorimetaanilla. Tuotefrak-
tiot yhdistettiin ja konsentroitiin öljyksi, joka kitey-
tyi trituroitaessa metanolin kanssa, jolloin saatiin
17,2 g otsikon tuotetta, sp. 109-112°C.

Esimerkki 456-hydroksi-3-(3-(metoksikarbonyyli)bentsyyli)-4-kromanoni

Seosta, jossa oli 17 g edellisen esimerkin tuotetta,
1,7 g 10-prosenttista Pd/C-katalyyttiä, 200 ml tetrahydro-
furaania ja 200 ml metanolia, hydrattiin Parr'in ravisti-
messa 40 psig:n paineessa 3 tuntia. Katalyytti poistet-
20 tiin suodattamalla ja haihtuvat aineet haihdutettiin pois
vakuuissa, jolloin saatiin 10,6 g otsikon tuotetta.
¹H-NMR(asetoni-d₆)delta(ppm): 2,65-3,30 (m, 3H), 3,80 (s,
3H), 4,2 (dd, J=4, J=8, 2H), 6,80-8,30 (m, 7H).

Esimerkki 46cis- ja trans-3-(3-(metoksikarbonyyli)bentsyyli)kromaani-4,6-dioli

Esimerkin 39 menetelmillä edellisen esimerkin tuote
muutettiin näiksi kromatografioiduiksi otsikon tuotteiksi
suunnilleen samoin saannoin. Tämä cis-isomeeri, sp.
30 135-137°C, on polaarittomampi ja trans-isomeeri, sp.
158-160°C, on polaarisempi; tlc (CH₂Cl₂:eetteri = 7:3)
R_f 0,25 ja vastaavasti 0,20.

Esimerkki 47(+)-cis-3-(3-(metoksikarbonyyli)bentsyyli)-6-(2-kinolyyli)-metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 30 menetelmällä edellisen esimerkin otsi-
kon cis-tuote muutettiin tämän otsikon tuotteeksi suun-
nilleen samoin saannoin.

Esimerkki 48

(+)-trans-3-(3-(metoksikarbonyyli)bentsyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 30 menetelmällä esimerkin 46 otsikon
5 trans-tuote muutettiin tämän otsikon tuotteeksi suunnil-
leen samoin saannoin, sp. 153-154°C.

MS (m/e) laskettu yhdisteelle C₂₈H₂₅NO₅: 455,1733;
saatu: 455,1721.

Esimerkki 49

10 (+)-cis-3-(3-karboksibentsyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 42 menetelmällä esimerkin 47 otsikon tuo-
te (0,50 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 0,14 g,
sp. 165-168°C.

15 Esimerkki 50

(+)-cis-6-(5-fluori-2-bentsotiatsolyyli)metoksi-3-(3-(metoksikarbonyyli)bentsyyli)-4-kromanoli

Esimerkin 15 menetelmällä esimerkin 46 otsikon cis-
tuote (0,74 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 0,70 g,
20 sp. 171-173°C.

Esimerkki 51

(+)-cis-3-(3-karboksibentsyyli)-6-(5-fluori-2-bentso-
tiatsolyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 42 menetelmällä edellisen esimerkin ot-
sikon tuote (0,70 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi,
25 0,40 g, sp. 208-210°C.

Esimerkki 52

(+)-trans-3-(3-karboksibentsyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

30 Esimerkin 43 menetelmällä esimerkin 48 otsikon tuo-
te (0,5 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 0,1 g,
sp. 206-209°C.

Esimerkki 53

35 (+)-trans-6-(5-fluori-2-bentsotiatsolyyli)metoksi-3-(3-(metoksikarbonyyli)bentsyyli)-4-kromanoli

Esimerkin 15 menetelmällä esimerkin 46 otsikon
trans-tuote muutettiin tämän otsikon tuotteeksi suunnil-
leen samoin saannoin.

Esimerkki 54(+)-trans-6-(5-fluori-2-bentsotiatsolyyli)metoksi-3-(3-karboksibentsyyli-4-kromanoli

5 Esimerkin 43 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (0,45 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 0,33 g, sp. 189-190°C.

Esimerkki 556-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni

10 Seosta, jossa oli 6-hydroksi-4-kromanonia (10,0 g, 0,0609 moolia), 2-kloorimetyylikinoliinia (11,9 g, 0,0670 moolia), natriumjodidia (10,0 g, 0,0670 moolia), kaliumkarbonaattia (25,3 g, 0,183 moolia) ja asetonia (200 ml), kiehutettiin yön ajan N₂-atmosfäärin suojaamana. 17 tunnin kuluttua reaktioseos näytti vaaleammalta ja 15 tlc-analyysi (10 % etyyliasetaatti/CH₂Cl₂) osoitti lähtöaineen muuttuneen täydellisesti lievästi polaarittomammaksi tuotteeksi. Seos jäähdytettiin, suodatettiin ja suodos konsentroitiin vakuuissa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (400 ml), pestiin H₂O:lla ja suolaliuok- 20 sella, kuivattiin MgSO₄:lla, ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa tummanruskeaksi öljyksi. Puhdistamalla silika-geelikolonissa eluoimalla seoksella 10 % etyyliasetaatti/CH₂Cl₂ saatiin otsikon tuotetta harmahtavan valkeana kiinteänä aineena, 15,3 g (82 %), sp. 112-114°C; tlc 25 (etyyliasetaatti:CH₂Cl₂ = 1:9) R_f 0,30.

Esimerkki 563-~~4~~-(metoksikarbonyyli)bentsylideeni~~7~~-6-(2-kinolyyli)-metoksi-4-kromanoni

30 Esimerkin 1 menetelmällä edellisen esimerkin tuote (5,0 g, 0,0164 moolia), metyyli-4-formyylibentsoaatti (3,2 g, 0,0194 moolia) ja pyrrolidiini (9,37 ml, 0,0286 moolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 5,36 g; tlc (isopropylietteri) R_f 0,25.

Esimerkki 57

3- $\sqrt{4}$ -(metoksikarbonyyli)bentsyyli7-6-(2-kinolyyli)-
metoksi-4-kromanoni

Edellisen esimerkin otsikon tuotetta (3,6 g) hyd-
5 rattiin 50 ml:ssa tetrahydrofuraania Parr'in ravistimessa
45 psig:n paineessa 0,40 g:lla katalyyttiä 10 % Pd/C
tuntia. Katalyytti otettiin talteen suodattamalla piimaan
läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin
raakaa otsikon tuotetta (2,9 g), joka puhdistettiin tri-
10 turoimalla eetterin kanssa, 1,38 g.

MS (m/e) laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{23}NO_5$: 453,1596;
saatu: 453,1552.

Esimerkki 58

cis- ja trans-3- $\sqrt{4}$ -(metoksikarbonyyli)bentsyyli7-6-(2-
15 kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 4 menetelmällä, paitsi että liuottimena
käytettiin pelkästään metanolia ja kromatografiointi-
eluenttina CH_2Cl_2 /etyyliasetaatista 10:1, edellisen
esimerkin tuote (1,3 g) muutettiin 1,4 g:ksi raakaseosta,
20 joka erotettiin 0,14 g:ksi polaarittomampaa otsikon cis-
tuotetta, sp. 138-140°C ja 0,13 g:ksi polaarisempaa otsi-
kon trans-tuotetta, sp. 152-154°C.

MS (m/e) laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{25}NO_5$: 455,1733;
saatu: 455,1695.

Esimerkki 59

(+)-trans-3-(4-karboksibentsyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-
4-kromanoli

Esimerkin 43 menetelmällä edellisen esimerkin otsi-
kon trans-tuote (0,24 g) muutettiin tämän otsikon tuot-
30 teeksi, 0,1 g, sp. 214-215°C.

Esimerkki 60

(+)-cis-3-(4-karboksibentsyyli)-6-(2-kinolyyli)-metoksi-
4-kromanoli

Esimerkin 42 menetelmällä esimerkin 58 otsikon cis-
35 tuote (0,19 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 0,06 g,
sp. 199-201°C.

MS (m/e) laskettu yhdisteelle $C_{27}H_{23}NO_5$: 441,1576; saatu: 441,1578.

Esimerkki 61

3-hydroksimetyleeni-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni

- 5 Liuokseen, jossa oli esimerkin 55 otsikon tuotetta (7,00 g, 0,0229 moolia) ja ylimäärin etyyliformiaattia (35 ml) tolueenissa (80 ml) huoneenlämpötilassa argonin suojaamana, lisättiin annoksittain 5 minuutin aikana 2,2 g (0,0458 moolia) 50-prosenttista natriumhydridin mineraaliöljyseosta. Kellanvihreätä seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 5 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin 2 pisaraa etanolia reaktion käynnistämiseksi. 5 minuutin kuluessa seos muuttui punaisen oranssiseksi ja kehittyi kaasua ja reaktio oli lievästi eksoterminen. Seosta sekoitettiin 10 huoneenlämpötilassa tunnin ajan, minkä jälkeen tlc (5 % CH_3OH/CH_2Cl_2) osoitti lähtöaineen konversion tapahtuneen täydellisesti polaarisemmaksi tuotteeksi. Reaktioseos kaadettiin 400 ml:aan jäävettä, pH säädettiin arvoon 5 2-norm. HCl:llä, ja uutettiin etyyliasetaatilla (500 ml). 15 Orgaaninen kerros pestiin H_2O :lla ja suolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa pastamaiseksi keltaiseksi kiinteäksi aineeksi. Trituroitaessa toistuvasti heksaanien kanssa mineraaliöljyn poistamiseksi, saatiin otsikon tuotetta 85 %:n saannoin; 20 tlc ($CH_3OH:CH_2Cl_2 = 1:19$) Rf 0,40.

Esimerkki 62

3-diatso-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni

- Liuokseen, jossa oli edellisen esimerkin otsikon tuotetta (7,60 g, 0,023 moolia) ja kuivaa trietyyliaminiä (6,4 ml, 0,046 moolia) kuivassa CH_2Cl_2 :ssa (100 ml) -30°C:ssa (kuivajää-asetonihaude), lisättiin tiputtamalla 20 minuutin aikana liuos, jossa oli tosyyliatsidia (4,5 g, 0,023 moolia) CH_2Cl_2 :ssa (25 ml). Reaktioseoksen annettiin lämmitä asteettain huoneenlämpötilaan yön ajan sekoittaen. 30 18 tunnin kuluttua tlc (20 % etyyliasetaattia/ CH_2Cl_2) osoitti lähtöaineen kadonneen täydellisesti ja oli muodostunut polaarittomampaa tuotetta. Seosta käsiteltiin 1-norm.

NaOH:n (100 ml) kanssa ja sekoitettiin 10 minuuttia. Suolaliuoksella käsittelyn jälkeen kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros laimennettiin 200 ml:lla etyyli-asetaattia. Sen jälkeen metyleenikloridi poistettiin va-
5 kuumissa. Etyyliasetattijäännös pestiin H_2O :lla ja suola-
liuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja haihdutettiin kuiviin
vakuumissa, jolloin saatiin tämän otsikon tuotetta tumman-
keltaisena kiinteänä aineena, 6 g (90 %); tlc (etyyliase-
taatti: CH_2Cl_2 = 1:4) R_f 0,27.

10 Esimerkki 63

3-fenyyilitio-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni

Suspensioon, jossa oli edellisen esimerkin otsikon
tuotetta (3,0 g, 0,0091 moolia) ja tiofenolia (3,0 ml,
0,029 moolia) 15 ml:ssa kuivaa tolueenia $70^{\circ}C$:ssa, lisät-
15 tiin 4 mg rodium(II)asetattidimeeriä. Reaktioseos tuli
heti homogeeniseksi, muuttuen tummaksi ja kehittyi kaasua.
Tlc-analyysi (20 % etyyliasetattia/ CH_2Cl_2) osoitti lähtö-
aineen muuttuneen täydellisesti pääosin polaarittomammaksi
tuotteeksi. Reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin etyy-
20 liasetaatilla (50 ml), pestiin 1-norm. NaOH:lla (3 x 50 ml),
 H_2O :lla ja suolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:lla, ja kon-
sentroititiin vakuumissa tummanruskeaksi öljyksi. Puhdistam-
alla silikageelikolonniassa kromatografioimalla, eluoi-
malla seoksella 10 % etyyliasetattia CH_2Cl_2 , saatiin ot-
25 sikon tuotetta, 1,83 g (49 %); tlc (etyyliasetatti: CH_2Cl_2
= 1:4) R_f 0,50.

Esimerkki 64

3-(2-pyridyyilitio)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni

Edellisen esimerkin menetelmällä käyttämällä kroma-
30 tografiointieluenttina seosta 15 % etyyliasetattia/ CH_2Cl_2 ,
esimerkin 62 otsikon tuote (2,00 g) ja 2-merkaptopyridiini
muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 1,13 g (45 %); tlc
(etyyliasetatti: CH_2Cl_2 = 1:4) R_f 0,57.

Esimerkki 65

35 3-bentsyylioksi-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni

Esimerkin 63 menetelmin esimerkin 62 otsikon tuote
(2,00 g) ja bentsyylialkoholi muutettiin tämän otsikon

tuotteeksi, 0,94 g (38 %); sp. 113-115°C; tlc (etyyli-
asetaatit:CH₂Cl₂ = 1:4) Rf 0,69.

Esimerkki 66

(+)-cis- ja trans-3-fenyylitio-6-(2-kinolyyli)metoksi-
4-kromanoli

5 Suspensioon, jossa oli esimerkin 63 otsikon tuotet-
ta (1,85 g, 0,00447 moolia) 70 ml:ssa metanolia 0-5°C:ssa,
lisättiin annoksittain 208 mg (0,00538 moolia) natrium-
boorihydridiä. Reaktioseos lämmitettiin sekoittaen huo-
10 neenlämpötilaan, laimennettiin sitten 20 ml:lla tetra-
hydrofuraania, jolloin saatiin homogeeninen seos, joka
1,2 tunnin sekoittamisen jälkeen konsentroitiin vakuumis-
sa ja jäännös liuotettiin 400 ml:aan etyyliasetaatia,
pestiin H₂O:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin Na₂SO₄:lla,
15 ja konsentroitiin vakuuissa keltaisen-valkeaksi vaah-
doksi. Puhdistaminen suoritettiin kromatografioimalla
silikageeli-kolonissa eluomalla seoksella 20 % etyyli-
asetaatia/CH₂Cl₂. Polaarittomampi otsikon cis-tuote
eristettiin valkeana kiinteänä aineena (1,11 g, 60 %).
20 Kiteyttämällä uudelleen isopropanoli/heksaaniseoksesta
saatiin 1,04 g valkeita kiteitä, sp. 144-146°C. Polaari-
sempaa otsikon trans-tuotetta saatiin seoksena, jossa oli
epäpuhtautena pieni määrä polaarittomampaa tuotetta. Se
kromatografioitiin uudelleen käyttämällä samaa eluenttia,
25 jolloin saatiin 400 mg (22 %) otsikon trans-tuotetta val-
keana, vaahtomaisena kiinteänä aineena. Kiteyttämällä uu-
delleen tolueeni-heksaaniseoksesta saatiin 280 mg valkei-
ta kiteitä, sp. 100-102°C.

cis-isomeeri, IR(KBr) 750, 1015, 1210, 1500 cm⁻¹.

30 MS (m/e) 415,1191.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₅H₂₁NO₃S:

C 72,27; H 5,09; N 3,37 %

Saatu: C 72,78; H 5,42; N 3,36 %

trans-isomeeri, IR(KBr) 750, 1015, 1215, 1500 cm⁻¹.

35 MS (m/e) 415,1311.

Analyysi, laskettu kuten cis-isomeerille. Saatu:

C 72,10; H 5,02 N 3,30 %

Esimerkki 67(+)-cis- ja trans-3-pyridyylitio-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Edellisen esimerkin menetelmällä esimerkin 64 otsikon tuote (1,11 g) muutettiin tämän otsikon tuotteiksi käyttämällä kromatograafisessa erotuksessa eluenttina seosta 40 % etyyliasetaattia/ CH_2Cl_2 .

cis-isomeeri, 0,50 g (45 %), sp. 136-138°C.

IR(KBr) 1210, 1500 cm^{-1} . MS (m/e) 416,1239.

10 Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:

C 69,21; H 4,84; N 6,73 %

Saatu: C 68,88; H 4,86; N 6,47 %

trans-isomeeri, 0,44 g (39 %), sp. 52-55°C.

IR(KBr) 1500 $^{-1}$.

15 Analyysi, laskettu kuten cis-isomeerille.

Saatu: C 68,33; H 4,82; N 6,45 %.

Esimerkki 68(+)-cis-3-(bentsyylioksi)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

20 Esimerkin 66 menetelmällä esimerkin 65 otsikon tuote, 0,70 g, muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, tässä tapauksessa eristämättä vastaavaa trans-isomeeria. Kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina seosta 30 % etyyliasetaattia/ CH_2Cl_2 , saatiin puhdistettua otsikon

25 tuotetta, 0,53 g (75 %), sp. 134-136°C.

IR(KBr) 1495 $^{-1}$, MS (m/e) 413,1579 (M^+).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_4$:

C 75,33; H 5,61; N 3,39 %

Saatu: C 75,29; H 5,62; N 3,34 %

30 Esimerkki 69

(+)-cis-3-(fenyylisulfinyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Liuokseen, jossa oli esimerkin 66 otsikon cis-tuotetta (240mg, 0,57 mmoolia) CH_2Cl_2 :ssa (25 ml) 0°C:ssa, lisättiin 125 mg (0,57 mmoolia) m-klooriperbentsoehappoa. Reaktioseosta sekoitettiin 0°C:ssa 2 tuntia, minkä jälkeen

- tlc (5 % MeOH/CH₂Cl₂) osoitti lähtöaineen muuttuneen täydellisesti polaarittomammaksi tuotteeksi. Reaktioseos laimennettiin CH₂Cl₂:lla (50-70 ml), pestiin kyllästetyllä NaHCO₃:lla, H₂O:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin
- 5 Na₂SO₄:lla ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa harmahtavan valkeaksi vaahtomaiseksi, kiinteäksi aineeksi. Puhdistamalla kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä eluomalla seoksella 5 % MeOH/CH₂Cl₂ saatiin otsikon sulfoksidi-
- 10 tuotetta valkeana kiinteänä aineena, 240 mg, 96 %. Kiteyttämällä uudelleen heksaani-tolueeniseoksesta saatiin valkeata kiteistä tuotetta, sp. 174-176°C.
- IR(KBr) 1500⁻¹.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₅H₂₁NO₄S:

C 69,59; H 4,91; N 3,25 %

- 15 Saatu: C 69,90; H 4,93; N 3,21 %

Esimerkki 70

(+)-trans-3-(fenyylisulfinyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

- Huoneenlämpötilassa olleeseen liuokseen, jossa oli
- 20 esimerkin 66 otsikon trans-tuotetta (230 mg, 0,55 mmoolia) metanolissa (30 ml), lisättiin liuos, jossa oli KHSO₃:a (oksoni-monopersulfaattia; 340 mg, 0,55 mmoolia) H₂O:ssa (10 ml). 0,5 tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (300 ml) ja H₂O:lla (300 ml). Orgaaninen
- 25 kerros erotettiin, pestiin H₂O:lla (2 x 300 ml) ja suolaliuoksella (300 ml), kuivattiin Na₂SO₄:lla ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa vaahtomaiseksi kiinteäksi aineeksi. Puhdistamalla kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä eluomalla seoksella 5 % MeOH/CH₂Cl₂ saatiin otsikon
- 30 sulfoksidituotetta vaahtomaisena kiinteänä aineena (185 mg, 77 %). Kiteyttämällä uudelleen isopropanoli/heksaaniseoksesta saatiin 170 mg valkeata kiinteätä ainetta, sp. 169-171°C. IR(KBr) 1490⁻¹.

Esimerkki 71

- 35 (+)-cis-3-(bentseenisulfonyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Osittaiseen liuokseen, jossa oli esimerkin 66

otsikon cis-tuotetta (500 mg, 1,20 mmoolia) 50 ml:ssa kuumaa metanolia, lisättiin liuos, jossa oli KHSO_3 :a (2,20 g, 3,58 mmoolia) H_2O :ssa (20 ml). Lisättäessä oksoniliuos reaktioseos muuttui maitomaiseksi ja muodostui valkeata saostumaa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa. 5 minuutin kuluttua tlc (20 % etyyliasetaattia/ CH_2Cl_2) osoitti lähtöaineen muuttuneen kokonaan kahdeksi polaarisemmaksi tuotteeksi suunnilleen suhteessa 1:1, todennäköisesti sulfoksidiksi ja sulfoniksi. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 25 minuuttia ja laimennettiin sitten H_2O :lla (200 ml) ja etyyliasetaatilla (250 ml). Orgaaninen kerros, joka sisälsi yhä merkittävän määrän liukenematonta kiinteätä ainetta, pestiin 2 x H_2O :lla ja suolaliuoksella ja suodatettiin, jolloin saatiin 170 mg valkeata kiinteätä ainetta. Suodos kuivatettiin sitten Na_2SO_4 :lla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin öljyä, joka muuttui hitaasti kiinteäksi. Kromatografioimalla silikageelikolonnissa eluoimalla seoksella 20 % etyyliasetaattia/ CH_2Cl_2 saatiin 300 mg (56 %) otsikon sulfonituotetta valkeana kiinteänä aineena. Kiteyttämällä uudelleen isopropanoli/heksaaniseoksesta saatiin 280 mg valkeata kiinteätä ainetta, sp. 168-171°C. IR(KBr) 1500⁻¹.

MS (m/e) laskettu: 447,1140; saatu: 447,1149.

Esimerkki 72

25 6-metoksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanoni

Huoneenlämpötilassa olleeseen liuokseen, jossa oli 3-hydroksipyridiiniä (7,55 g, 0,0778 moolia) dimetyyli-formamidissa (400 ml), lisättiin annoksittain 3,74 g (0,0780 moolia) 50-prosenttista natriumhydridiä. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin 20,0 g (0,0778 moolia) 3-bromi-6-metoksi-4-kromanonia, kaikki kerralla. Saatua punaisenoranssista seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa tunnin ajan, minkä jälkeen tlc (20 % etyyliasetaattia/ CH_2Cl_2) osoitti lähtöaineen muuttuneen kokonaan polaariseksi tuotteiksi. Reaktioseos kaadettiin 1,2 litraan H_2O :ta, pH säädettiin

arvoon 8-9 1-norm. NaOH:lla ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 800 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin H₂O:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin Na₂SO₄:lla ja haihdutettiin vakuumissa keltaiseksi öljyksi. Puhdistamalla flash-kromatografioimalla kolonnissa käyttämällä 2,3 kg hienoa silikageeliä ja eluoimalla seoksella, jossa oli 20 % etyyliasetaattia/CH₂Cl₂:ssa, saatiin otsikon tuotetta vaaleankeltaisena kiinteänä aineena 3,6 %:n saannoin, sp. 135-136°C.

Esimerkki 73

10 6-hydroksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanoni

Liuokseen, jossa oli edellisen esimerkin otsikon tuotetta (1,60 g, 5,90 mmoolia) 150 ml:ssa kuivaa CH₂Cl₂:a -78°C:ssa, lisättiin ruiskulla 11,8 ml (11,8 mmoolia) 1-mol. booritribromidia 30 minuutin aikana. Saadun punaisen seoksen annettiin lämmitä vähitellen -20°C:seen sekoittaen ja pantiin sitten jäädytyslaitteeseen (-10°C) yön ajaksi. Seuraavana päivänä reaktioseosta sekoitettiin 0-5°C:ssa (jäähaude) tunnin ajan, minkä jälkeen lisättiin 150 ml H₂O:ta. Seosta sekoitettiin vielä 2 tuntia 0-5°C:ssa 20 ja sitten kerrokset erotettiin. Orgaaninen faasi uutettiin 150 ml:lla H₂O:ta ja yhdistettyjen vesiuutteen pH säädettiin arvoon 8 1-norm. NaOH:lla ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 kertaa, kaikkiaan 600 ml:lla). Yhdistetyt uutteen pestiin suolaliuoksella, kuivattiin Na₂SO₄:lla, ja 25 konsentroitiin vakuumissa keltaiseksi kiinteäksi aineeksi. Raaka tuote kromatografioitiin silikageeli-flash-kolonnissa eluoimalla seoksella 5 % CH₃OH/CH₂Cl₂, jolloin saatiin otsikon tuotetta keltaisena kiinteänä aineena, 640 mg (42 %); tlc (CH₃OH:CH₂Cl₂ = 1:19) R_f 0,21.

30 Esimerkki 74

cis-6-hydroksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanoli

Liuokseen, jossa oli edellisen esimerkin otsikon tuotetta (640 mg, 2,49 mmoolia) CH₃OH/tetrahydrofuraani-seoksessa 2:1 (45 ml) 0-5°C:ssa, lisättiin 96 mg (2,49 35 mmoolia) natriumboorihydridiä. Keltaista liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa ja se muuttui melkein värittömäksi

5 minuutissa, jona ajankohtana tlc (10 % MeOH:a/CH₂Cl₂) osoitti lähtöaineen muuttuneen kokonaan polaarisemmaksi tuotteeksi. Lisättiin vielä noin 20 mg NaBH₄:ä, seosta sekoitettiin 10 minuuttia ja haihdutettiin sitten kuiviin vakuuissa. Raaka seos puhdistettiin flash-kromatografioimalla lyhyessä silikageelikolonnissa, eluoimalla seoksella 10 % CH₃OH/CH₂Cl₂, jolloin saatiin tämän otsikon tuotetta valkeana kiinteänä aineena, 610 mg (94 %), sp. 194-197°C.

Esimerkki 75

10 (+)-cis-6-(6-fluori-2-kinolyyli)metoksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanoli

Huoneenlämpötilassa olleeseen liuokseen, jossa oli edellisen esimerkin otsikon tuotetta (450 mg, 1,74 mmoolia) ja 6-fluori-2-kloorimetyylikinoliinia (374 mg, 1,91 mmoolia) dimetyyliformamidissa (17 ml), lisättiin annoksittain 92 mg (1,91 mmoolia) 50-prosenttista natriumhydridiä öljyssä. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa, värin muuttuessa vähitellen vaaleankeltaisesta ruskeaksi. Tunnin kuluttua tlc (10 % CH₃OH/CH₂Cl₂) osoitti muodostuneen pääosin polaarittomampaa tuotetta ja lähtöainetta oli jäljellä vain jälkiä. Reaktioseos kaadettiin 200 ml:aan H₂O:ta ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 200 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin H₂O:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin Na₂SO₄:lla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa tummankeltaiseksi öljyksi. Puhdistamalla flash-kromatografioimalla silikageelikolonnissa eluoimalla seoksella 5 % CH₃OH/CH₂Cl₂, saatiin otsikon tuotetta harmahtavanvalkeana kiinteänä aineena, 460 mg (63 %). Kiteyttämällä uudelleen isopropyylieetteri-CH₂Cl₂-seoksesta saatiin 420 mg valkeata, kiteistä kiinteätä ainetta, sp. 157-159°C.

IR(KBr) 1240, 1480, 1495 cm⁻¹.

MS (m/e) 418,1302.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₄H₁₉FN₂O₄:

C 68,89; H 4,58; N 6,69 %

35 Saatu: C 69,20; H 4,41; N 6,62 %

Esimerkki 76(+)-cis-3-(3-pyridyylioksi)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

- Edellisen esimerkin menetelmin, korvaamalla 6-fluori-2-kloorimetyylikinoliini mooliekvivalentilla 2-kloorimetyylikinoliinia esimerkin 74 otsikon tuote (0,26 g) muutettiin tämän otsikon kromatografioiduksi tuotteeksi, 0,35 g (88 %), joka myöskin kiteytettiin uudelleen isopropyylieetteri/CH₂Cl₂-seoksesta, sp. 126-128°C.
- 10 IR(KBr) 1500 cm⁻¹. MS (m/e) 400,1433.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₄H₂₀N₂O₄:

C 71,99; H 5,03; N 7,00 %

Saatu: C 71,52; H 4,90; N 6,86 %

Esimerkki 77

- 15 (+)-cis-6-(5-fluori-2-bentsotiatsolyyli)metoksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanoli

- Esimerkin 75 menetelmällä, korvaamalla 6-fluori-2-kloorimetyylikinoliini mooliekvivalentilla 2-kloorimetyyli-5-fluoribentsotiatsolia esimerkin 74 otsikon tuote (0,40 g) muutettiin täksi kromatografioiduksi otsikon tuotteeksi, 0,19 g (29 %), joka myöskin kiteytettiin uudelleen isopropyylieetteri/CH₂Cl₂-seoksesta, sp. 213-215°C.
- 20 IR(KBr) 1260, 1495 cm⁻¹. MS (m/e) 424,0870.

Esimerkki 78

- 25 (+)-cis-6-(2-pyridyyli)metoksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanoli

- Esimerkin 75 menetelmällä, korvaamalla 6-fluori-2-kloorimetyylikinoliini mooliekvivalentilla 2-pikolyyli-kloridia ja korvaamalla kromatografiointieluentti etyyliasetaatilla, esimerkin 74 otsikon tuote (0,246 g) muutettiin täksi kromatografioiduksi otsikon tuotteeksi, 0,19 g (57 %), joka myöskin kiteytettiin uudelleen isopropyylieetteri/CH₂Cl₂-seoksesta, sp. 148-150°C.
- 30

IR(KBr) 1270, 1435, 1500, 1590 cm⁻¹.

- 35 Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₀H₁₈N₂O₄:

C 68,56; H 5,18; N 8,00 %

Saatu: C 68,19; H 4,77; N 7,81 %

Esimerkki 79(+)-cis-6-(3-pyridyyli)metoksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanoli

Esimerkin 75 menetelmällä, korvaamalla 6-fluori-2-kloorimetyylikinoliini mooliekvivalentilla 3-pikolyyli-
 5 kloridia ja käyttämällä kromatografiointieluettina seosta 10 % metanolia/etyyliasetaatti, esimerkin 74 otsikon tuote (0,25 g) muutettiin täksi kromatografoiduksi otsikon tuotteeksi, 0,23 g (66 %), joka kiteytettiin uudelleen
 10 edellisen esimerkin tavalla, sp. 139-141°C.
 IR(KBr) 1425, 1500, 1575 cm⁻¹. MS (m/e): 350, 1272 (M⁺).

Esimerkki 80

15 (+)-cis-6-(4-pyridyyli)metoksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanoli

Esimerkin 75 menetelmällä, korvaamalla 6-fluori-2-kloorimetyylikinoliini mooliekvivalentilla 4-pikolyyli-
 kloridia ja käyttämällä samaa kromatografiointieluettia
 20 kuin edellisessä esimerkissä esimerkin 74 otsikon tuote (0,259 g) muutettiin täksi kromatografoiduksi otsikon tuotteeksi, 0,23 g (66 %), joka kiteytettiin uudelleen samalla tavalla kuin esimerkissä 78, sp. 149-151°C.

IR(KBr) 1260, 1280, 1490, 1575 cm⁻¹.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₀H₁₈N₂O₄:

25 C 68,56; H 5,18; N 8,00 %

Saatu: C 68,12; H 5,12; N 7,78 %

Esimerkki 816-metoksi-3-(2-tiatsolyyli)metyleeni-4-kromanoni

Esimerkin 1 menetelmällä 6-metoksi-4-kromanoni
 30 (3,97 g, 0,0223 moolia) ja 2-tiatsolikarbaldehydi (3,00 g, 0,0265 moolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, joka kiteytettiin uudelleen metanolista, 1,20 g (20 %), sp. 130-132°C, tlc (CH₃OH:CH₂Cl₂ = 1:19) R_f 0,67.

Esimerkki 82

35 3-(3-indolyyli)metyleeni-6-metoksi-4-kromanoni

Esimerkin 1 menetelmällä 6-metoksi-4-kromanoni
 (10,0 g) ja 3-indolikarbaldehydi muutettiin tämän otsikon

tuotteeksi, joka kiteytettiin uudelleen $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -seoksesta, 16,7 g (98 %), sp. 217-219°C.

Esimerkki 83

6-metoksi-3-(2-tiatsolyyli)metyyli-4-kromanoni

- 5 Esimerkin 2 menetelmällä esimerkin 81 otsikon tuote (1,20 g, 0,0044 moolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, joka kiteytettiin uudelleen heksaaneista, 1,01 g (83 %), sp. 71-73°C; tlc (etyyliasetatti: CH_2Cl_2 = 1:1) R_f 0,39.

- 10 Esimerkki 84

3-(3-indolyyli)metyyli-6-metoksi-4-kromanoni

- Esimerkin 2 menetelmällä esimerkin 82 otsikon tuote (15,5 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, joka kiteytettiin uudelleen isopropanoli/heksaaniseoksesta, 12,5 g
15 (80 %), sp. 121-123°C.

Esimerkki 85

6-hydroksi-3-(2-tiatsolyyli)metyyli-4-kromanoni

- Esimerkin 3 menetelmällä esimerkin 83 otsikon tuote (2,10 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, joka
20 kiteytettiin uudelleen isopropyylieetteri/heksaaniseoksesta, 1,80 g (95 %), sp. 150-152°C; tlc ($\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = 1:19) R_f 0,23.

Esimerkki 86

6-hydroksi-3-(3-indolyyli)metyyli-4-kromanoni

- 25 Esimerkin 73 menetelmällä esimerkin 84 otsikon tuote (2,50 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 0,43 g (18 %), sp. 188-190°C.

Esimerkki 87

cis- ja trans-3-[(2-tiatsolyyli)metyyli]kromaani-4,6-dioli

- 30 Esimerkin 4 menetelmällä esimerkin 85 otsikon tuote (1,74 g) muutettiin raakatuotteeksi, puhdistettiin muttei erotettu flash-kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä, eluoimalla $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -seoksella 1:9, jolloin saatiin tämän otsikon tuotteita seoksena, 1,73 g (98 %), sp. 50°C.

Esimerkki 88cis- ja trans-3-[(3-indolyyli)metyyli]kromaani-4,6-indoli

Esimerkin 4 menetelmällä esimerkin 86 otsikon
tuote (0,40 g) muutettiin tämän otsikon tuotteiden seok-
5 seksi, 0,40 g, ps. 78°C (hajoten).

Esimerkki 89(+)-cis- ja trans-6-(2-kinolyyli)metoksi-3-(2-tiatsolyyli)-
metyyli-4-kromanoli

Esimerkin 5 menetelmällä, käyttämällä cis-trans-
10 isomeerien kromatograafisessa erotuksessa eluenttina
CH₃OH:CH₂Cl₂-seosta 1:39, ja kiteyttämällä lopputuotteet
uudelleen isopropyylieetteri-heksaaniseoksesta, esimerkin
87 otsikon tuoteseos muutettiin polaarittomammaksi otsi-
kon cis-tuotteeksi, 0,28 g (40 %), sp. 50°C (hajoten) ja
15 polaarisemmaksi otsikon trans-tuotteeksi, 0,27 g (39 %),
sp. 125-127°C.

cis-isomeeri, IR(KBr) 1210, 1495 cm⁻¹.trans-isomeeri, IR(KBr) 1225, 1495, 3280 cm⁻¹.Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₃H₂₀N₂O₃S:

20 C 68,30; H 4,98; N 6,93 %

Saatu: C 68,19; H 4,75; N 6,60 %

Esimerkki 90(+)-cis- ja trans-6-(6-fluori-2-kinolyyli)metoksi-3-(2-
tiatsolyyli)metyyli-4-kromanoli

Esimerkin 5 menetelmällä, käyttämällä samaa eluent-
tia kuin edellisessä esimerkissä alkukromatografointiin,
esimerkin 87 otsikon tuotteiden seos (0,45 g) ja 2-kloori-
metyyli-6-fluorikinoliini muutettiin polaarittomammaksi
otsikon cis-tuotteeksi, jota trituroitiin heksaanien kans-
30 sa, 0,18 g (24 %), sp. 47°C (hajoten) ja raa'aksi, polaa-
risemmaksi trans-isomeeriksi. Jälkimmäinen puhdistettiin
kromatografioimalla kolonnissa, käyttämällä eluenttina
soesta 30 % heksaania/etyyliasetatti, jolloin näin saa-
tiin otsikon trans-tuotetta, 0,24 g (33 %), joka kiteytet-
35 tiin uudelleen isopropyylieetteri/CH₂Cl₂-seoksesta, sp.
159-161°C.

cis-isomeeri, IR(KBr) 1210, 1500 cm^{-1} .

MS (m/e) 422,1057.

trans-isomeeri, IR(KBr) 1220, 1495 cm^{-1} .

MS (m/e) 422,1103.

5 Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$:

C 65,39; H 4,53; N 6,63 %

Saatu: C 64,81; H 4,00; N 6,20 %

Esimerkki 91

10 (+)-cis- ja trans-6-(5-fluori-2-bentsotiatsolyli)metoksi-3-(2-tiatsolyli)metyyli-4-kromanoli

Esimerkin 5 menetelmällä esimerkin 87 otsikon tuotteiden seos (0,43 g) ja 2-kloorimetyyli-5-fluoritiatsoli muutettiin otsikon tuotteiden raakaseokseksi. Otsikon trans-isomeeri kiteytettiin raakatuotteesta CH_3CN :lla, saanto 0,08 g (12 %) tätä isomeeria, sp. 168-170°C.

15 Emäliuos haihdutettiin kuiviin ja kromatografioitiin kolonnissa silikageelillä käyttämällä esimerkin 89 eluenttia, jolloin saatiin cis-isomeeria 0,14 g, joka kiteytettiin uudelleen isopropyylieetteri/ CH_2Cl_2 -seoksesta, sp. 20 138-140°C.

cis-isomeeri, IR(KBr) 1220, 1500 cm^{-1} .

MS (m/e) 428,0689.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}_2$:

C 58,73; H 4,22; N 6,52 %

25 Saatu: C 58,66; H 4,03; N 6,42 %

trans-isomeeri, IR(KBr) 1430, 1460, 1500 cm^{-1} .

MS (m/e) 428,0689.

Analyysi, laskettu kuten cis-isomeerille.

Saatu: C 58,71; H 4,09; N 6,50 %

30 Esimerkki 92

(+)-cis-3-(3-indolyli)metyyli-6-(2-kinolyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 5 menetelmällä, eristämättä tässä tapauksessa vastaavaa trans-isomeeria, esimerkin 88 otsikon tuoteseos (0,38 g) ja 2-kloorimetyylikinoliini muutettiin käyttämällä kromatografiointieluenttina seosta 40 % etyyliasetaatia/heksaani tämän otsikon polaarittomammaksi

tuotteeksi, 0,163 g (29 %), joka kiteytettiin uudelleen isopropyylieetteri/heksaaniseoksesta, sp. 60°C.

MS (m/e) 436,1762.

Esimerkki 93

- 5 (+)-cis-6-(2-pyridyyli)metoksi-3-(3-pyridyyli)metyyli-4-kromanoli

Esimerkin 5 menetelmällä, käyttämällä kromatografointieluenttina seosta 10 % isopropanolia/CH₂Cl₂, mutta eristämättä tässä tapauksessa vastaavaa trans-isomeeria, 10 esimerkin 4 otsikon tuotteiden seos (1,00 g) ja 2-pikolyylikloridi muutettiin täksi otsikon polaarittomammaksi tuotteeksi samoin saannoin, ja kiteytettiin uudelleen isopropanoli/heksaaniseoksesta, sp. 108-110°C.

IR(KBr) 1220, 1505 cm⁻¹. MS (m/e) 348,1500.

- 15 Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₁H₂₀N₃O₃:

C 72,40; H 5,79; N 8,04 %

Saatu: C 72,30; H 5,66; N 7,87 %

Esimerkki 94

- 20 (+)-cis- ja trans-6-(1-metyyli-2-bentsimidatsolyyli)-metoksi-3-(3-pyridyyli)metyyli-4-kromanoli

Esimerkin 5 menetelmällä, käyttämällä edellisen esimerkin kromatografointieluenttia, esimerkin 4 otsikon tuotteiden seos (0,97 g) muutettiin tämän otsikon polaarittomammaksi cis-tuotteeksi, 0,5 g (30 %), joka kiteytettiin uudelleen isopropanoli/heksaaniseoksesta, sp. 151-153°C ja polaarisemmaksi otsikon trans-tuotteeksi, 0,27 g, (18 %), joka myöskin kiteytettiin uudelleen isopropanoli/heksaaniseoksesta, sp. 181-183°C.

cis-isomeeri, IR(KBr) 1215, 1500 cm⁻¹.

- 30 MS (m/e) 401,1717.

trans-isomeeri, IR(KBr) 1490 cm⁻¹.

MS (m/e) 401,1721.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₄H₂₃N₃O₃:

C 71,80; H 5,77; N 10,47 %

- 35 Saatu: C 70,63; H 5,67; N 10,14 %

Esimerkki 95cis-6-(3-pyridyyli)metoksi-3-(3-pyridyyli)metyyli-4-kromanoli

Esimerkin 89 menetelmällä esimerkin 4A tuote
5 (0,70 g) ja 3-pikolylikloridi muutettiin tämän otsikon
tuotteeksi, 0,61 g (64 %), sp. 145-147°C.

IR(KBr) 1500 cm^{-1} . MS (m/e) 348,1464 (M^+)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$:

C 72,40; H 5,79; N 8,04 %

10 Saatu: C 72,01; H 5,77; N 7,98 %

Esimerkki 96cis-6-(4-pyridyyli)metoksi-3-(3-pyridyyli)metyyli-4-kromanoli

Esimerkin 89 menetelmällä esimerkin 4A tuote
15 (0,70 g) ja 4-pikolylikloridi muutettiin tämän otsikon
tuotteeksi, 0,57 g (60 %), sp. 100-102°C.

IR(KBr) 1220, 1500 cm^{-1} . MS (m/e) 348,1474 (M^+).

Analyysi, laskettu kuten edellisen esimerkin osalta.

Saatu: C 72,19; H 5,72; N 7,81 %

20 Esimerkki 97

7,8-dihydro-7-metyyli-3-(2-kinolyyli)metoksi-5(6H)-kinoliini

Esimerkin 55 menetelmällä 7,8-dihydro-3-hydroksi-
7-metyyli-5(6H)-kinoloni ja 2-kloorimetyylikinoliini muu-
25 tettiin tämän otsikon tuotteeksi 67 %:n saannoin, sp.
141-144°C.

MS (m/e) laskettu: 318,1365; saatu: 318,1325.

Esimerkki 98

30 7-metyyli-6(8H)-(3-pyridyyli)metyyleeni-3-(2-kinolyyli)-
metoksi-5(7H)-kinoloni

Esimerkin 1 menetelmällä edellisen esimerkin otsi-
kon tuote muutettiin tämän otsikon tuotteeksi 54 %:n saan-
noin .

MS (m/e) 407,2 (M^+); tlc (CH_2Cl_2 :etanolli = 19:1)

35 Rf 0,12.

Esimerkki 99

cis- ja trans-7,8-dihydro-7-metyyli-6-(3-pyridyyli)-
metyyli-3-(2-kinolyyli)metoksi-5(6H)-kinoloni

5 Esimerkin 2 menetelmällä edellisen esimerkin ot-
kon tuote muutettiin tämän otsikon tuotteiden seokseksi
42 %:n saannoin:

MS (m/e) 409,1 (M^+); tlc (CH_2Cl_2 :etanoli = 9:1)
Rf 0,5. Tämän tuotteen uskotaan olevan 6,7-cis- ja 6,7-
trans-isomeerien seosta, vaikkakaan sellainen mahdollisuus,
10 että tuote sisältää pääasiallisesti jompaa kumpaa näistä
isomeereista, ei ole poissuljettu.

Esimerkki 100

5,6,7,8-tetrahydro-c- ja t-7-metyyli-c-6-(3-pyridyyli)metyy-
li-3-(2-kinolyyli)metoksi-r-5-kinololi

15

ja

5,6,7,8-tetrahydro-c- ja t-7-metyyli-t-6-(3-pyridyyli)-
metyyli-3-(2-kinolyyli)metoksi-r-5-kinololi

Esimerkin 4 menetelmällä, paitsi käyttämällä liuot-
timena etyyliasetaattia, edellisen esimerkin tuote muutet-
20 tiin tämän otsikon kromatograafisesti erotetuiksi tuotteik-
si, joista on käytetty julkaisun IUPAC Nomenclature of
Organic Chemistry, 1979, Ed., s. 477-8, mukaisia nimityk-
siä. Kummankin näistä tuotteista uskotaan olevan kahden
yhdisteen seosta, joista toisessa 7-metyyliryhmä on cis(c)
25 (r:n) osalta asemassa 5-hydroksiryhmään nähden ja toises-
sa 7-metyyliryhmä on trans(t) (r:n) osalta asemassa 5-
hydroksiryhmään nähden. Kuitenkaan mahdollisuus, että
kummassakin näistä tuotteista on pääasiallisesti jompaa
kumpaa näistä c-7- tai t-7-isomeereista, ei ole poissul-
30 jettu.

r-5, c-6-isomeeri (t): saanto 47 %, sp. 179-181°C;
polaarittomampi; MS (m/e) 411,3 (M^+), eksakti massa, las-
kettu: 411,1945, saatu: 411,1941.

r-5, t-6-isomeeri (t): saanto 10 %, sp. 190-195°C;
35 polaarisempi; MS (m/e) laskettu: 411,1945, saatu: 411,1896.
Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{26}H_{25}N_3O_2$:

C 75,89; H 6,12; N 10,21 %

Saatu: C 75,78; H 6,22; N 9,82 %

Esimerkki 1016(8H)-hydroksimetyyleeni-7-metyyli-3-(2-kinolyyli)metoksi-5(7H)-kinoloni

5 Esimerkin 61 menetelmällä esimerkin 97 otsikon tuote muutettiin tämän otsikon tuotteeksi 99 %:n saannoin; tlc (CH_2Cl_2 :etanoli = 19:1) R_f 0,6.

Esimerkki 1026(8H)-diatso-7-metyyli-3-(2-kinolyyli)metoksi-5(7H)-kinoloni

10 Esimerkin 62 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote muutettiin tämän otsikon tuotteeksi 99 %:n saannoin; tlc (CH_2Cl_2 :etanoli = 19:1) R_f 0,25.

Esimerkki 103

15 cis- ja trans-7,8-dihydro-7-metyyli-6-fenoksi-3-(2-kinolyyli)metoksi-5(6H)-kinoloni

(Katso esimerkkiä 99 re-isomeerirakenteen huomautuksen osalta.)

Esimerkin 63 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote ja fenoli muutettiin tämän otsikon tuotteiden seokseksi 50 %:n saannoin;

20

MS (m/e) 410,1 (M^+); tlc (CH_2Cl_2 :etanoli = 19:1) R_f 0,56.

Esimerkki 104

25 5,6,7,8-tetrahydro-c- ja t-7-metyyli-c-6-fenoksi-3-(2-kinolyyli)metoksi-r-5-kinololi

ja

5,6,7,8-tetrahydro-c- ja t-7-metyyli-t-6-fenoksi-3-(2-kinolyyli)metoksi-r-5-kinololi

(Katso esimerkkiä 100 re-nimitysten ja isomeerirakenteen huomautusten osalta.)

30

Esimerkin 66 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuotteet muutettiin tämän otsikon kromatograafisesti erotetuiksi tuotteiksi.

r-5, c-6-isomeeri (t): saanto 43 %, sp. 166-167°C; polaarittomampi; MS (m/e) laskettu: 412,1787, saatu: 412,1829.

35

r-5, t-6-isomeeri (t): saanto 6 %, sp. 129-132°C;
polaarisempi; MS (m/e) laskettu 412,1787, saatu:
412,1778.

Esimerkki 105

- 5 6(8H)-bentsylideeni-3-bentsyylioksi-7-metyyli-5(7H)-
kinoloni

Esimerkin 1 menetelmällä 3-bentsyylioksi-7,8-di-
hydro-3-metyyli-5(6H)-kinoloni ja bentsaldehydi muutettiin
tämän otsikon tuotteeksi 95 %:n saannoin; MS laskettu:
10 355,1752; saatu: 355,1567.

Esimerkki 106

cis- ja trans-6-bentsyyli-7,8-dihydro-3-hydroksi-7-
metyyli-5(6H)-kinoloni

- (Katso esimerkkiä 99 re-isomeerirakenteen huomau-
15 tuksen osalta.)

Esimerkin 2 menetelmällä edellisen esimerkin otsi-
kon tuote muutettiin tämän otsikon tuotteiden seokseksi
67 %:n saannoin; MS (m/e) 267,1 (M^+); tlc (CH_2Cl_2 :etyyli-
asettaatti = 9:1) Rf 0,08.

- 20 Esimerkki 107

5,6,7,8-tetrahydro-6-bentsyyli-7-metyyli-3,5-kinoliini-
dioleja

- Esimerkin 4 menetelmällä edellisen esimerkin otsi-
kon tuotteet muutettiin tämän otsikon tuotteiksi 99 %:n
25 saannoin, joiden katsottiin olevan polaarisuudeltaan
samanlaisten r-5,c-6,c-7-; r-5,t-6,c-7-; r-5,c-6,t-7-; ja
r-5,t-6,t-7 -geometrysten isomeerien seosta; tlc
(CH_2Cl_2 : CH_3OH = 9:1) Rf 0,3.

Esimerkki 108

- 30 c-6-bentsyyli-5,6,7,8-tetrahydro-c- ja t-7-metyyli-3-(2-
kinolyyli)metoksi-r-5-kinololi

ja

t-6-bentsyyli-5,6,7,8-tetrahydro-c- ja t-7-metyyli-3-(2-
kinolyyli)metoksi-r-5-kinololi

- 35 (Katso esimerkkiä 100 re-nimitysten ja isomeeri-
rakenteen huomautusten osalta.)

Esimerkin 5 menetelmällä edellisen esimerkin tuote muutettiin tämän otsikon kromatograafisesti erotetuiksi tuotteiksi.

5 r-5, c-6-isomeeri (t): saanto 18 %, sp. 146,5-147,5°C; polaarittomampi. MS (m/e) laskettu: 410,1994, saatu 410,2045.

r-5, t-6-isomeeri (t): saanto 18 %, sp. 151-151,5°C; polaarisempi. MS (m/e) laskettu: 410,1994, saatu: 410,1998.

Esimerkki 109

10 (+)-cis- ja trans-3-(3-pyridyyli)metyyli-6-(2-kinoksalinyyli)metoksi-4-kromanoli

 Esimerkin 5 menetelmällä, käyttämällä kromatografioinnissa gradienttieluointia CH₂Cl₂:CH₃OH-seoksen 39:1, 29:1 ja lopuksi 19:1, esimerkin 4 otsikon tuotteet ja 2-kloorimetyylikinoksaliini muutettiin kromatograafisesti erotetuiksi otsikon tuotteiksi, cis kiteytettiin uudelleen tolueenista ja trans kiteytettiin uudelleen CH₂Cl₂:sta.

15 cis-isomeeri, saanto 16 %, sp. 168,5-169,5°C; polaarittomampi. MS (m/e) laskettu: 399,1583, saatu: 399,1569.

20 trans-isomeeri, saanto 8 %, sp. 141,5-143°C; polaarisempi. MS (m/e) laskettu: 399,1583, saatu: 399,1571.

Esimerkki 110

cis-3-(4-metoksifenoksi)-6-(2-pyridyyli)metoksi-4-kromanoli

25 Esimerkin 13 menetelmällä, käyttämällä flash-kromatografioinnissa eluenttina CH₂Cl₂:isopropanoliseosta 39:1 ja suorittamalla uusintakiteytys isopropyylieetteri/CH₂Cl₂-seoksesta tuotteen puhdistamiseksi, esimerkin 20 otsikon tuote ja 2-pikolyylikloridi muutettiin tämän otsikon tuotteeksi 26 %:n saannoin, sp. 117-118°C. MS laskettu: 379,1420, saatu: 379,1412.

Esimerkki 111

cis-6-(6-fluori-2-kinolyyli)-3-(4-metoksifenoksi)-4-kromanoli

35 Esimerkin 13 menetelmällä, käyttämällä flash-kromatografioinnissa eluenttina CH₂Cl₂:isopropanoliseosta

35:1 ja suorittamalla uusintakiteytys CH_2Cl_2 :sta tuotteen puhdistamiseksi, esimerkin 20 otsikon tuote (0,20 g, 0,69 mmoolia) ja 6-fluori-2-kloorimetyyli-kinoliini muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 0,104 g (34 %), sp. 151-153,5°C.

MS laskettu: 447,1486, saatu: 447,1494.

Esimerkki 112

cis-6-(6-fluori-2-kinolyyli)-3-(3-metoksifenoksi)-4-kromanoli

Esimerkin 13 menetelmällä, käyttämällä flash-kromatografioinnissa eluenttina CH_2Cl_2 :isopropanoliseosta 49:1 ja suorittamalla uusintakiteytys kuten edellisessä esimerkissä, esimerkin 25 otsikon tuote (0,37 g, 0,00128 moolia) ja 2-kloorimetyyli-7-fluorikinoliini muutettiin kolonnissa tämän otsikon tuotteeksi, 0,39 g, uusintakiteytyksen jälkeinen saanto 0,113 g, sp. 131-132°C.

MS (m/e) laskettu 447,1486, saatu: 447,1497.

Esimerkki 113

cis-3-(3-metoksifenoksi)-6-(2-pyridyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 13 menetelmällä, käyttämällä flash-kromatografioinnissa eluenttina CH_2Cl_2 :heksaani:isopropanoliseosta 40:9:1 ja suorittamalla uusintakiteytys tolueeni:heksaaniseoksesta 1:1, esimerkin 25 otsikon tuote (0,37 g, 0,00128 moolia) ja 2-pikolyylikloridi muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 0,15 g (30 %), sp. 105-107°C.

MS (m/e) laskettu: 379,1424, saatu: 379,1394.

Esimerkki 114

Diastereomeerisia cis-6-(6-fluori-2-kinolyyli)-metoksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanyyli-N-(R-1-naftyylietyyli)-karbamaatteja

Esimerkin 75 otsikon tuote (0,93 g, 0,0022 moolia), tolueeni (30 ml) ja R-(1-naftyylietyyli) isosyanaatti (2,0 g, 0,01 moolia) yhdistettiin luetellussa järjestyksessä ja seosta lämmitettiin kiehattaen 18 tuntia, jonka ajan kuluttua tlc (CH_2Cl_2 : CH_3OH = 19:1) osoitti konversion

polaarittomammaksi tuotteeksi olevan ainakin 95 %. Reaktioseos jäähdytettiin sitten huoneenlämpötilaan, pestiin 3 x 10 ml:lla H_2O :ta ja H_2O -kerros pestiin takaisin 2 x 8 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja haihdutettiin kuiviin hartsiksi (2,83 g), joka flash-kromatografioitiin silikageelillä käyttämällä eluenttina tolueeni:etyyliasetaatiseosta 1:1, jolloin saatiin puhdistettua otsikon diastereoisomeeriseosta, 1,2 g. Diastereoisomeerit erotettiin HPLC:n avulla heksaani:etyyliasetaatiseoksen 53:47 ollessa eluenttina, jolloin saatiin polaarittomampaa diastereoisomeeria, 0,52 g; diastereoisomeeriseosta, joka soveltui uudelleen kierrätykseen, 0,23 g; ja polaarisempaa diastereoisomeeria, 0,31 g.

15 Esimerkki 115

(-)-cis-6-(6-fluori-2-kinolyyli)metoksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanoli

Liekillä kuivattuun pulloon pantiin kuivan N_2 :n suojaamana peräkkäin edellisen esimerkin polaarittomampaa diastereoisomeeria (0,497 g, 0,81 mmoolia), bentseeniä (30 ml), trietyyliamiinia (0,404 g, 0,56 ml, 0,004 moolia) ja $HSiCl_3$:a (0,542 g, 0,40 ml, 0,004 moolia) voimakkaasti sekoittaen. Seosta sekoitettiin 61 tuntia huoneenlämpötilassa, jonka ajan kuluttua tlc ($CH_2Cl_2:CH_3OH = 19:1$) osoitti konversion tapahtuneen täydellisesti yhdeksi ainoaksi polaarisemmaksi tuotteeksi. Reaktioseos laimennettiin 60 ml:lla H_2O :ta, pH säädettiin arvoon 7 1-norm. NaOH:lla ja saatu emulsio suodatettiin piimaan läpi. Suodatetut faasit erotettiin ja vesifaasi pestiin 2 x 30 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja kuiva liuos yhdistettiin 3 cm^3 :n kanssa silikageeliä ja seos haihdutettiin kuiviin. Kuiva silikageeli/tuoteseos pantiin silikageelikromatografiointikolonniin, joka eluoitiin CH_2Cl_2 :isopropanoliseoksella 19:1 ja saatu kromatografioitu otsikon tuote kiteytettiin uudelleen metanolista, 0,16 g, sp. 163-164°C, jonka uskottiin olevan 3S,4R-isomeeria.

$[\alpha]_D^{21} = -57^\circ$ $[\eta] = 1,3$ CH_2Cl_2 :ssa.

Esimerkki 116(+)-cis-6-(6-fluori-2-kinolyyli)metoksi-3-(3-pyridyyli-
oksi)-4-kromanoli

Edellisen esimerkin menetelmällä esimerkin 112 polaa-
 5 risempi diastereoisomeeri (0,30 g, 0,49 mmoolia) muutet-
 tiin tämän otsikon tuotteeksi, 1,0 g, sp. 163,5-164,5°C,
 jonka uskotaan olevan 3R,4S-isomeeria,
 $[\alpha]_D^{21} = +57^\circ\text{C}$ $[\text{C}] = 1,1$ CH_2Cl_2 :ssa.

Esimerkki 117

10 cis-6-(6-fluori-2-kinolyyli)metoksi-3-(3-metoksifenoksi)-
 4-kromanyyli-N,N-dimetyyliglysinaatti

Esimerkin 112 otsikon tuote (0,10 g, 0,22 mmoolia)
 liuotettiin CH_2CH_2 :iin (3 ml). Sitten lisättiin 4-(dimetyy-
 liamino)-pyridiiniä (0,043 g, 0,35 mmoolia), N,N-dimetyyli-
 15 glysiinihydrokloridia (0,038 g, 0,26 mmoolia) ja disyklo-
 heksyylikarbodi-imidiä (0,050 g, 0,26 mmoolia) luetellus-
 sa järjestyksessä ja seosta sekoitettiin 18 tuntia, jonka
 ajan kuluttua tlc (tolueeni:etyyliasettaattiseos 1:1/1 %
 trietyyliamiinia) osoitti konversion tapahtuneen täydelli-
 20 sesti yhdeksi ainoaksi polaariseemmaksi tuotteeksi. Reak-
 tioseos kromatografioitiin suoraan silikageelikolonissa
 käyttämällä eluenttina seosta tolueeni:etyyliasettaatti
 1:1/1 % trietyyliamiinia, jolloin saatiin puhdistettua ot-
 sikon tuotetta valkeana kiinteänä aineena, 0,10 g (86 %).
 25 MS (m/e) 532,3 (M^+); tlc (tolueeni:etyyliasettaatti =
 1:1/1 % trietyyliamiini) R_f 0,32.

Esimerkki 118

cis-6-(6-fluori-2-kinolyyli)metoksi-3-(3-metoksifenoksi)-
 4-kromanyyli-N,N-dimetyyliglysinaatti-dihydrokloridi

30 Edellisen esimerkin tuotteeseen (0,10 g, 0,19 mmoo-
 lia), joka oli liuotettu 5 ml:aan absoluuttista etanolia,
 lisättiin 0,475 ml (0,475 mmoolia) 1-norm. HCl:a ja seosta
 sekoitettiin useita minuutteja, sitten haihdutettiin kui-
 viin ja sitten haihdutettiin uudelleen kuiviin 3 x 5 ml:n
 35 kanssa absoluuttista etanolia ja lopuksi kerran 5 ml:n
 kanssa CH_2Cl_2 :a, jolloin saatiin otsikon tuotetta valkeana
 kiinteänä aineena, 0,11 g (95,6 %), sp. 149-152°C.

Esimerkki 119cis-3-(3-metoksi fenoksi)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-N,N-dimetyyliglyksinaatti

- 5 Liuokseen, jossa oli esimerkin 26 otsikon tuotetta (0,493 g), 4-(dimetyyliamino)pyridiiniä (0,226 g) ja N,N-dimetyyliglyksinaatti-hydrokloridia (0,193 g) 30 ml:ssa CH_2Cl_2 :a, lisättiin liuos, jossa oli disykloheksyylikarbo-
- 10 di-imidiä 5 ml:ssa CH_2Cl_2 :a. 18 tunnin sekoittamisen jälkeen disykloheksyyli-ureasivutuote otettiin talteen suodattamalla ja suodos haihdutettiin öljymäiseksi kiinteäksi aineeksi, joka kromatografioitiin silikageelikolonissa eetterin ollessa eluenttina, jolloin saatiin puhdistettua
- otsikon tuotetta, 0,44 g.
- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{delta}(\text{ppm}): 2,15 (\text{s}, 6\text{H}), 3,15 (\text{s}, 2\text{H}), 3,80$
- 15 $(\text{s}, 3\text{H}), 4,30 (\text{d}, J=5\text{Hz}, 2\text{H}), 4,90 (\text{m}, 1\text{H}), 6,30 (\text{d}, J=3, 1\text{H}), 6,30-8,30 (\text{m}, 13\text{H})$.

Esimerkki 120cis-3-(3-metoksifenoksi)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-N,N-dimetyyliglyksinaatti-dihydrokloridi

- 20 Edellisen esimerkin otsikon tuotteen (0,44 g) annettiin reagoida esimerkin 118 menetelmällä, mutta reaktioseos haihdutettiin yksinkertaisesti kuiviin ja otsikon tuote kiteytettiin isopropanolista, 0,39 g, joka hajaantuu lämmitettäessä sulamatta.

25 Esimerkki 121

cis-3-(4-metoksifenoksi)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-N,N-dimetyyliglyksinaatti

- Esimerkin 119 menetelmällä esimerkin 21 otsikon tuote (0,40 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 0,43 g,
- 30 tlc (etyyliasettaatti: CH_3OH = 9:1) R_f 0,5.

Esimerkki 122cis-3-(4-metoksifenoksi)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-N,N-dimetyyliglyksinaatti-dihydrokloridi

- Esimerkin 120 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (0,35 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi,
- 35 0,31 g; hajaantuu lämmitettäessä sulamatta.

Esimerkki 123

cis-3-fenoksi-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-N,N-
dimetyylylglysinaatti

Esimerkin 119 menetelmällä esimerkin 13 otsikon
5 tuote (0,40 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi,
0,43 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{delta}(\text{ppm}): 2,20 (2, 6\text{H}), 3,10 (s, 2\text{H}), 4,30$
 $(d, J=5, 2\text{H}), 4,90 (s, 1\text{H}), 5,30 (s, 2\text{H}), 6,30 (d, J=3, 1\text{H}),$
 $6,80-8,30 (m, 14\text{H}).$

10 Esimerkki 124

cis-3-fenoksi-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-N,N-
dimetyylylglysinaatti-dihydrokloridi

Esimerkin 120 menetelmällä edellisen esimerkin
otsikon tuote muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 0,40 g,
15 sp. 157°C (hajoten).

Esimerkki 125

6-bentsyylioksi-3-(4-metoksi-3-(metoksikarbonyyli)bentsyli-
deeni)-4-kromanoni

Esimerkin 44 menetelmällä 6-bentsyylioksi-4-kromano-
20 ni (20,95 g) ja 4-metoksi-3-metoksikarbonyylibentsaldehydi
muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 25,75 g (73 %); tlc
(CH_2Cl_2 :eetteri = 19:1) R_f 0,70.

Esimerkki 126

6-hydroksi-3-(4-metoksi-3-(metoksikarbonyyli)bentsyyli)-
25 4-kromanoni

Esimerkin 45 menetelmällä edellisen esimerkin otsi-
kon tuote (25,75 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi,
13,2 g (64,5 %); tlc (eetteri) R_f 0,40.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{delta}(\text{ppm}): 2,60-3,20 (m, 3\text{H}), 3,90 (s, 3\text{H}),$
30 $3,95 (s, 3\text{H}), 4,1 (d, J=3, 1\text{H}), 4,35 (d, J=3, 1\text{H}),$
 $6,80-7,70 (m, 6\text{H}).$

Esimerkki 127

cis- ja trans-3-(4-metoksi-3-(metoksikarbonyyli)bentsyyli-
4,6-kromaanidioli

Esimerkin 39 menetelmällä, käyttäen kromatogra-
35 fiointierotuksessa eluenttina seosta 10 % eetteriä/ CH_2Cl_2 ,

edellisen esimerkin otsikon tuote (13,2 g) muutettiin tämän otsikon polaarittomammaksi cis-tuotteeksi, 6,2 g, tlc (CH_2Cl_2 :eetteri = 7:3) R_f 0,30 ja polaarisemmaksi otsikon trans-tuotteeksi, 3,94 g, tlc (CH_2Cl_2 :eetteri = 7:3) R_f 0,25.

Esimerkki 128

cis-3-(4-metoksi-3-(metoksikarbonyyli)bentsyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 30 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon cis-tuote (1,0 g) ja 2-kloorimetyylikinoliini muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä käyttämällä eluenttina seosta 5 % eetteriä/ CH_2Cl_2 , 0,50 g.
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ delta(ppm): 2,3-2,9 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 4,4 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,70-8,20 (m, 12H).

Esimerkki 129

cis-6-(5-fluori-2-bentsotiatsolyyli)metoksi-3-(4-metoksi-3-(metoksikabronyyli)bentsyyli)-4-kromanoli

Esimerkin 15 menetelmällä esimerkin 127 otsikon cis-tuote (1,0 g) ja 2-kloorimetyyli-5-fluoribentsotiatsooli muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, joka puhdistettiin kromatografioimalla kuten edellisessä esimerkissä, 0,84 g, ps. 160-162°C.
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ delta(ppm): 2,3-2,9 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,0 (d, $J=2$, 2H), 4,40 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,70-7,80 (m, 9H).

Esimerkki 130

trans-3-(4-metoksi-3-(metoksikarbonyyli)bentsyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 30 menetelmällä esimerkin 127 otsikon trans-tuote (1,0 g) ja 2-kloorimetyylikinoliini muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, joka puhdistettiin kromatografioimalla kuten esimerkissä 128, 0,88 g.
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ delta(ppm): 2,1-2,8 (m, 3H), 2,90 (s, 6H), 4,10 (d, $J=4$, 1H), 4,4 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,70-8,20 (m, 12H).

Esimerkki 131

trans-6-(5-fluori-2-bentsotiatsolyyli)metoksi-3-(4-metoksi-3-(metoksikarbonyyli)bentsyyli)-4-kromanoli

Esimerkin 15 menetelmällä esimerkin 127 otsikon
5 trans-tuote (0,60 g) ja 2-kloorimetyyli-5-fluoribentso-
tiatsoli muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, joka puh-
distettiin kromatografioimalla esimerkin 128 mukaisesti,
0,43 g.

¹H-NMR(CDCl₃)delta(ppm): 2,1-2,8 (m, 3H), 2,90 (s, 6H),
10 4,15 (d, J=4, 1H), 4,4 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,70-7,80
(m, 9H).

Esimerkki 132

cis-3-(3-karboksi-4-metoksibentsyyli)-6-(2-kinolyyli)-
metoksi-4-kromanoli

15 Esimerkin 42 menetelmällä esimerkin 128 otsikon
tuote (0,88 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 0,25 g,
sp. 167-169°C.

Esimerkki 133

cis-3-(3-karboksi-4-metoksibentsyyli)-6-(5-fluori-2-
20 bentsotiatsolyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 42 menetelmällä esimerkin 129 otsikon
tuote (0,83 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi,
0,56 g, sp. 197-198°C.

Esimerkki 134

25 trans-3-(3-karboksi-4-metoksibentsyyli)-6-(2-kinolyyli)-
metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 42 menetelmällä esimerkin 130 otsikon
tuote (0,50 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi,
0,35 g, sp. 172-174°C.

30 Esimerkki 135

trans-3-(3-karboksi-4-metoksibentsyyli)-6-(5-fluori-2-
bentsotiatsolyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 42 menetelmällä esimerkin 131 otsikon
tuote (0,42 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 0,28 g,
35 sp. 149-151°C.

Esimerkki 1362-bentsyyli-3,4-dihydro-7-metoksi-1(2H)-naftalenoni

- 78°C:ssa olleeseen liuokseen, jossa oli litiumdi-isopropyyliamidia (43,8 ml:sta (0,312 moolia) di-isopropyyliamiinia 280 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 119 ml:sta (0,298 moolia) 2,5-norm. butyyllilitiumia) lisättiin hitaasti liuos, jossa oli 50 g (0,285 moolia) 7-metoksi-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania. Saatua reaktioseosta sekoitettiin 10 minuuttia -78°C:ssa.
- Jäähdytyschaude pantiin 0°C:n jäähäuteeseen, minkä jälkeen lisättiin heti nopeasti 38 ml (0,32 moolia) bentsyylibromidia. Sitten lisättiin heksametyylifosforiamidia (106 ml, 0,60 moolia) ja saatua liuosta sekoitettiin 25°C:ssa 2 tuntia. Reaktioseos lisättiin kyllästettyyn NH₄Cl:iin ja kyllästettyyn NaCl:iin, kuivattiin MgSO₄:lla ja haihdu-tettiin öljyksi, joka puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa kilolla silikageeliä eluoimalla seoksella 10 % eetteriä/heksaani, jolloin saatiin 20 g (26 %) otsikon yhdistettä öljynä.
- MS (m/e) 266 (M⁺), 175 ja 91. IR (CHCl₃) 1677, 1608, 1491 cm⁻¹. ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz)delta(ppm): 1,70 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,5-2,9 (m, 4H), 3,42 (dd, J=12, 3 Hz, 1H), 3,79 (s, OCH₃), 6.98 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 7,07 (d, J=8 Hz, ArH), 7,2 (m, 5ArH) ja 7,49 (d, J=2 Hz, ArH).

Esimerkki 1372-bentsyyli-3,4-dihydro-7-hydroksi-1(2H)-naftalenoni

- Seosta, jossa oli 9,00 g (33,8 moolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta 32 ml:ssa etikkahappoa ja 32 ml väkevää HBr:a, lämmitettiin kiehua 8 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja lisättiin hitaasti 150 ml:aan jäitä ja vettä. Saostuneet neulamaiset kiteet koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin 8,46 g (99 %) otsikon yhdistettä. Osa siitä kiteytettiin uudelleen eetteri/heksaaniseoksesta, 158-160°C (hajoten).

MS (m/e) 252 (M^+), 174, 161, 133, 115, 106 ja 91.
 IR (KBr) 1677, 1610 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3\text{-DMSO-}d_6, 300$
 MHz)delta(ppm): 1,57 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,4-2,7
 (m, 4H), 3,28 (dd, $J=14, 3 \text{ Hz}$, 1H), 6,83 (dd, $J=8, 2$
 5 Hz, ArH), 6,91 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH), 7,08 (m, 5 ArH), 7,33
 (d, $J=2 \text{ Hz}$, ArH) ja 8,86 (s, OH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$:

C 80,93; H 6,39 %

Saatu: C 81,25; H 6,16 %

10 Esimerkki 138

2-bentsyyli-7-(2-kinolyyli)metoksi-3,4-dihydro-1(2H)-
naftalenoni

Seosta, jossa oli 3,87 g (15,4 mmoolia) edellisen
 esimerkin otsikon tuotetta, 4,7 g (22,9 mmoolia) 2-kloori-
 15 metyylikinoliinia, 17,9 g (54,9 mmoolia) keesiumkarbonaat-
 tia ja 220 mg (0,849 mmoolia) keesiumjodidia 33 ml:ssa
 asetonia, lämmitettiin kiehua 15 tuntia. Reaktioseos
 jäädytettiin, laimennettiin eetterillä ja suodatettiin.
 Haihduttamalla suodos kuiviin saatiin öljyä. Tämä raaka
 20 tuote kiteytettiin eetteri-heksaaniseoksesta, jolloin saa-
 tiin 4,17 g (69 %) otsikon yhdistettä, sp. 117-118°C.

MS (m/e) 393 (M^+), 143, 142, 115 ja 91. IR
 (CHCl_3) 1678, 1604, 1568 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300$
 MHz)delta(ppm): 1,72 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,5-3,0
 25 (m, 4H), 3,46 (m, 1H), 5,40 (s, OCH_3), 7,2 (m, 7H),
 7,52 (dd, $J=8, 8 \text{ Hz}$, 1ArH), 7,65 (m, 3ArH), 7,80 (d,
 $J=8 \text{ Hz}$, ArH), 8,07 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH) ja 8,17 (d, $J=8$
 Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_2$:

30 C 82,42; H 5,89; N 3,56 %

Saatu: C 82,32; H 5,91; N 3,51 %

Esimerkki 139

cis- ja trans-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydro-7-(2-kinolyy-
li)metoksi-1-naftoli

35 0°C:ssa olleeseen liuokseen, jossa oli 3,00 g
 (7,63 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta

100 ml:ssa metanoli:tetrahydrofuraaniseosta 1:1, lisät-
tiin annoksittain 1,5 g (39,5 mmoolia) natriumboorihydri-
diä ja reaktioseosta sekoitettiin 15 tuntia. Reaktioseos
haihdutettiin kuiviin pyörivässä haihduttimessa ja jään-
5 nös liuotettiin etyyliasetaatin ja kyllästetyn NaCl:n
seokseen. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä NaCl:lla,
kuivattiin MgSO_4 :lla ja haihdutettiin kiinteäksi aineeksi,
joka puhdistettiin keskipaineista nestekromatografiointia
käyttäen silikageelillä eluoimalla seoksella 66 % eette-
10 riä/heksaani, jolloin saatiin eluoitumisjärjestyksessä
1,09 g (36 %) otsikon cis-tuotetta ja 1,68 g (56 %) otsi-
kon trans-tuotetta öljyinä. Kiteyttäminen suoritettiin di-
isopropyylieetteri-dikloorimetaaniseoksesta, jolloin saa-
tiin 850 mg cis- ja 1,30 g trans-isomeeria.

15 cis-isomeeri, sp. 113-115° C.; MS (m/e) 395 (M^+),
286, 142, 130, 115 ja 91. IR (CHCl_3) 3596, 3435,
1602, 1576 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})\delta(\text{ppm})$:
1,5-1,9 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,5-2,84 (m, 2H ja OH),
2,90 (m, 1H), 4,42 (bs, OCH), 5,31 (s, OCH_2), 6,96 (dd,
20 J=8, 2 Hz, ArH), 6,92 (d, J=2 Hz, ArH), 6,99 (J=8 Hz,
ArH), 7,22 (m, 5ArH), 7,50 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,60
(d, J=8 Hz, ArH), 7,69 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,78 (d,
J=8 Hz, ArH), 8,03 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,13 (d, J=8
Hz, ArH).

25 Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_2$:

C 82,00; H 6,37; N 3,54 %

Saatu: C 82,11; H 6,36; N 3,50 %

trans-isomeeri, sp. 112-113° C.; MS (m/e) 395
(M^+), 304, 303, 286, 143, 142, 115 ja 91. IR (CHCl_3)
30 3578, 3350, 1601, 1576 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300$
MHz) $\delta(\text{ppm})$: 1,20 (m, 1H), 1,9 (m, 3H), 2,43 (dd,
J=12, 8 Hz, 1H), 2,62 (m, 1H ja OH), 3,03 (dd, J=13, 5
Hz, 1H), 4,19 (dd, J=7, 7 Hz, OCH), 5,32 (s, OCH_2),
6,92 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 6,94 (d, J=8 Hz, ArH), 7,15
35 (m, 5ArH), 7,48 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,62 (d, J=8 Hz,
ArH), 7,62 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,76 (d, J=8 Hz, ArH),
8,02 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,12 (d, J=8 Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{27}H_{25}NO_2$:

C 82,00; H 6,37; N 3,54 %

Saatu: C 82,18; H 6,39; N 3,49 %

Esimerkki 140

5 trans-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydro-7-(2-kinolyyli)-metoksi-1-naftoli-hydrokloridi

0°C:ssa olleeseen liuokseen, jossa oli 1,00 g (2,53 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon trans-tuotetta 100 ml:ssa etanolia, lisättiin 2,53 ml 1-norm. kloorivety-
10 happoa (2,53 mmoolia). Reaktioliuotin haihdutettiin pois rotaatiohaihduttimessa ja jäännös laimennettiin 100 ml:lla etanolia ja haihdutettiin kuiviin, menettely, joka toistettiin 3 kertaa kuivan aineen saamiseksi. Jäännös kiteytettiin dikloorimetaani-eetteriseoksesta, jolloin saatiin
15 855 mg (78 %) otsikon yhdistettä, sp. 183-185°C.

1H -NMR($CDCl_3$, 300 MHz)delta(ppm): 1,40 (m, 1H), 1,8-2,05 (m, 2H), 2,47 (dd, J=13, 8 Hz, 1H), 2,73 (m, 2H), 3,19 (dd, J=14, 4 Hz, 1H), 4,50 (d, J=7 Hz, OCH), 5,85 (d, J=15 Hz, OCH_2 1H), 5,99 (d, J=15 Hz, OCH_2 1H),
20 6,86 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 6,97 (d, J=8 Hz, ArH), 7,26 (m, 5ArH), 7,54 (d, J=2 Hz, ArH), 7,86 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 8,08 (m, 3ArH), 8,75 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,98 (d, J=8 Hz, ArH).

Esimerkki 141

25 1R,2R ja 1S,2S-(trans)-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydro-7-(2-kinolyyli)-metoksi-1-naftyyli-R-O-asetyyylimandelaatti

0°C:ssa olleeseen liuokseen, jossa oli 2,00 g (10,3 mmoolia) (R)-O-asetyylimantelihappoa ja 1,26 g (10,3 mmoolia) 4-N,N-dimetyyliaminopyridiiniä 16 ml:ssa
30 CH_2Cl_2 :a, lisättiin 3,40 g (8,60 mmoolia) esimerkin 139 otsikon trans-tuotetta, ja sen jälkeen 1,95 g (9,46 mmoolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä. Reaktioseosta sekoi-
tettiin sitten 25°C:ssa 24 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin raa'aksi öljyksi. Tämä öljy
35 puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa 500 g:lla silikageeliä eluoimalla seoksella 50 % eetteriä/heksaani,

jolloin saatiin eluoitusjärjestyksessä 1,93 g (39 %) otsikon 1R,2R-tuotetta ja 2,03 g (41 %) otsikon 1S,2S-tuotetta. Edellinen kiteytettiin eetteri/heksaaniseoksesta.

1R,2R-diastereomeeri, sp. 150-151°C; MS (m/e)

- 5 571 (M^+), 378, 296, 286, 261, 241, 142, 125, 111, 97
ja 85. IR (CHCl_3) 1741, 1602, 1600 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3$,
300 MHz) δ (ppm): 1,28 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,22
(s, CH_3CO), 2,24 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,66 (m, 2H),
2,96 (dd, $J=13$, 3 Hz, 1H), 4,94 (d, $J=15$ Hz, OCH_2 1H),
10 5,04 (d, $J=15$ Hz, OCH_2 1H), 5,90 (d, $J=7$ Hz, OCH), 5,94
(s, OCH), 6,36 (d, $J=2$ Hz, ArH), 6,81 (dd, $J=8$, 2 Hz,
ArH), 6,96 (d, $J=8$ Hz, ArH), 7,1-7,3 (m, 9ArH), 7,56
(m, 3ArH), 7,75 (dd, $J=8$ Hz, ArH), 7,85 (d, $J=8$ Hz,
1ArH), 8,11 (d, $J=8$ Hz, 1ArH) ja 8,20 (d, $J=8$ Hz,
15 ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{NO}_5$:

C 77,74; H 5,83; N 2,45 %

Saatu: C 78,30; H 5,87; N 2,41 %

1S,2S-diastereomeeri, $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3$, 300

- 20 MHz) δ (ppm): 1,20 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,97 (m,
1H), 2,15 (m, 1H), 2,26 (s, CH_3CO), 2,45 (dd, $J=15$, 2
Hz, 1H), 2,65 (m, 2H), 5,36 (AB-kuvio, OCH_2), 5,91
(d, $J=7$ Hz, OCH), 5,98 (s, OCH), 6,85-7,04 (m, 5ArH),
7,2 (m, 4ArH), 7,38 (m, 3ArH), 7,55 (m, 2ArH), 7,72 (m,
25 2ArH), 7,84 (d, $J=8$ Hz, 1ArH), 8,11 (d, $J=8$ Hz, ArH)
ja 8,21 (d, $J=8$ Hz, ArH).

Esimerkki 142

1R,2R-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydro-7-(2-kinolyyli)metyyli-1-naftoli

- 30 Seosta, jossa oli 1,70 g (2,98 mmoolia) edellisen
esimerkin otsikon 1R,2R-tuotetta ja 4,75 g (34,4 mmoolia)
kuivaa K_2CO_3 :a 35 ml:ssa tetrahydrofuraania, 35 ml meta-
nolia ja 9 ml vettä, sekoitettiin 25°C:ssa 20 tuntia.
Reaktioseos konsentroitiin pyörivässä haihduttimessa ja
35 jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli 300 ml vettä ja
100 ml eetteriä. Yhdistetyt orgaaninen kerros ja kaksi

muuta 100 ml:n eetteriuutetta kuivattiin MgSO_4 :lla ja haihdutettiin kuiviin. Saatu kiinteä aine kiteytettiin uudelleen CH_2Cl_2 /heksaaniseoksesta, jolloin saatiin 1,10 g (93 %) tämän otsikon yhdistettä. sp. $130-132^\circ\text{C}$.

- 5 IR (CHCl_3) 3580, 3387, 1602, 1580 cm^{-1} . MS (m/e) 395 (M^+), 376, 366, 348, 303, 286, 253, 143, 142, 115 ja 91. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})\delta(\text{ppm})$: 1,25 (m, 1H), 1,80 (d, $J=7 \text{ Hz}$, OH), 1,84-2,6 (m, 2H), 2,48 (dd, $J=16, 10 \text{ Hz}$, 1H), 2,67 (m, 2H), 3,07 (dd, $J=15, 6 \text{ Hz}$, 1H), 4,43 (dd, $J=7, 7 \text{ Hz}$, OCH), 5,37 (s, OCH_2), 6,85 (dd, $J=8, 2 \text{ Hz}$, ArH), 6,98 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH), 7,1-7,4 (m, 6ArH), 7,52 (dd, $J=8, 8 \text{ Hz}$, ArH), 7,66 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH), 7,71 (dd, $J=8, 8 \text{ Hz}$, ArH), 7,81 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH), 8,06 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH) ja 8,16 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH).

- 15 Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_2$:

C 82,00; H 6,37; N 3,54 %

Saatu: C 81,90; H 6,42; N 3,51 %

$[\alpha]_D^{20} = -55,3^\circ$ (metanoli $c = 0,01$).

Esimerkki 143

- 20 1S,2S-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydro-7-(2-kinolyyli)-metoksi-1-naftoli

Käyttämällä edellisen esimerkin menetelmää 700 milligrammasta (1,23 mmoolia) esimerkin 141 otsikon 1S,2S-tuotetta saatiin 393 mg (81 %) tämän otsikon yhdistettä, joka kiteytettiin uudelleen dikloorimetaani/di-isopropyyli-eetteriseoksesta, sp. $131-132^\circ\text{C}$.

- 25 IR (CHCl_3) 3581, 3375, 1602, 1493 cm^{-1} . MS (m/e) 395 (M^+), 376, 303, 286, 253, 143, 142, 115 ja 91. $[\alpha]_D^{20} = +55,26^\circ$ (metanoli $c = 0,01026$).

- 30 Esimerkki 144

trans-2-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydro-7-(2-kinolyyli)-metoksi-1-naftyyli-4-piperidiinobutyraatti-dihydrokloridi

- 35 0°C :ssa olleeseen liuokseen, jossa oli 935 mg (4,52 mmoolia) 4-piperidiinovoihappo-hydrokloridia, 733 mg (6,01 mmoolia) 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiiniä ja 1,49 g

- (3,77 mmoolia) esimerkin 139 otsikon trans-tuotetta
7,5 ml:ssa CH_2Cl_2 :a, lisättiin 852 mg (4,14 mmoolia) di-
sykloheksyylikarbodi-imidiä. Saatua reaktioseosta sekoi-
tettiin 15 tuntia 25°C :ssa, sitten suodatettiin ja suodos
5 haihdutettiin öljyksi. Jälkimmäinen puhdistettiin kromato-
grafioimalla kolonnissa 120 g:lla silikageeliä eluoimalla
seoksella 10 % metanolia- CH_2Cl_2 , jolloin saatiin toista
öljyä, joka liuotettiin 100 ml:aan etanolia. Lisättiin
1-norm. kloorivetyhappoa (7,54 ml) ja reaktioseos haihdu-
10 tettiin kuiviin rotaatiohaihduttimessa. Jäännös liuotet-
tiin kahdesti 100 ml:aan etanolia ja haihdutettiin kuiviin,
jolloin saatiin kiinteätä ainetta. Tämä kiinteä aine ki-
teytettiin uudelleen CH_2Cl_2 :sta ja di-isopropyylieetteristä,
jolloin saatiin 2,00 g (85 %) otsikon yhdistettä, sp.
15 $132-135^\circ\text{C}$.

IR (KBr) 1745, 1648, 1606 cm^{-1} . MS (m/e) 549
($\text{M}^+ - 2\text{HCl}$), 405, 286, 170, 142, 98 ja 91.

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 1,3-2,1 (m),
2,1-3,0 (m), 3,36 (m, 2H), 5,47 (s, OCH_2), 5,73 (d, $J=7$
20 Hz, OCH), 6,80 (d, $J=2$ Hz, ArH), 7,00 (dd, $J=8$, 2 Hz,
ArH), 7,10 (d, $J=8$ Hz, ArH), 7,13-7,32 (m, 5ArH), 7,73
(dd, $J=8$, 8 Hz, ArH), 7,81 (d, $J=8$ Hz, ArH), 7,92 (dd,
 $J=8$, 8 Hz, ArH), 8,12 (d, $J=8$ Hz, ArH), 8,18 (d, $J=8$
Hz, ArH) ja 8,66 (d, $J=8$ Hz, ArH).

- 25 Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$:
C 66,66; H 6,99; N 4,32 %
Saatu: C 66,20; H 6,82; N 4,23 %

Esimerkki 145

3,4-dihydro-7-(2-kinolyyli)metoksi-1(2H)-naftalenoni

- 30 Esimerkin 138 menetelmällä 5,00 g:sta (30,9 mmoo-
lia) 7-hydroksi-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonia ja 9,91
grammasta (46,3 mmoolia) 2-kloorimetyylikinoliini-hydro-
kloridia saatiin 3,5 g (37 %) otsikon yhdistettä.

- MS (m/e) 303 (M^+), 286, 274, 142, ja 115.
35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 2,08 (m, 2H), 2,60
(t, $J=7$ Hz, CH_2), 2,87 (t, $J=6$ Hz, CH_2), 5,39 (s,

OCH₂), 7,16 (d, J=2 Hz, ArH), 7,52 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,6-7,75 (m, 4ArH), 7,79 (d, J=8 Hz, ArH), 8,07 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,16 (d, J=8 Hz, ArH).

5 Esimerkki 146

2-(3-pyridyyylimetyyleeni)-7-(2-kinolyyli)-metoksi-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenoni

10 Liuosta, jossa oli 3,50 g (11,5 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta, 2,47 g (23,1 mmoolia) 3-pyridiinikarbaldehydiä ja 1,9 ml (23 mmoolia) pyrrolidiiniä 12 ml:ssa metanolia, lämmitettiin kiehua 22 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja lisättiin 300 ml:aan kyllästettyä NaCl:a ja 150 ml:aan etyyliasetaattia. Orgaaninen kerros yhdistettiin kahden muun 150 ml:n etyyliasetaatti-
15 uutteen kanssa, kuivattiin MgSO₄:lla, haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä trituroitiin eetterin kanssa, jolloin saatiin 2,95 g (66 %) otsikon yhdistettä, sp. 147-148°C.

MS (m/e) 392 (M⁺), 363, 300, 142, ja 115. IR (CHCl₃) 1667, 1600, 1566 cm⁻¹. ¹H-NMR(CDCl₃, 300
20 MHz)delta(ppm): 2,90 (t, J=7 Hz, 2H), 3,08 (t, J=7 Hz, 2H), 5,43 (s, OCH₂), 7,1-7,4 (m, 3ArH), 7,54 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,4-7,9 (m, 6ArH), 8,08 (d, J=8 Hz, ArH), 8,19 (d, J=8 Hz, ArH), 8,54 (d, J=2 Hz, ArH) ja 8,66 (s, vinyyliH).

25 Esimerkki 147

2-(3-pyridyylimetyyli)-7-(2-kinolyyli)-metoksi-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenoni ja cis-2-(3-pyridyylimetyyli)-7-(2-kinolyyli)-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftoli

30 Seosta, jossa oli 3,30 g (8,42 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta ja 500 mg 10-prosenttista Pd/C:ltä 177 ml:ssa tetrahydrofuraania, sekoitettiin 1 atmosfäärin vetypaineessa. Vedyn sitoutumisen lakattua reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin kiinteäksi aineeksi. Kromatografioimalla kolonnissa tämä
35 kiinteä aine 500 g:lla silikageeliä, käyttämällä eluentina seosta 25 % asetonitriiliä dikloorimetaani, saatiin

eluoitumisjärjestyksessä 1,35 g (41 %) otsikon ketonituotetta kiinteänä aineena, sp. 115-117°C, ja 350 mg (11 %) otsikon cis-naftoli-tuotetta, joka kiteytettiin uudelleen dikloorimetaanista, sp. 157-160°C.

5 Esimerkki 148

cis- ja trans-1,2,3,4-tetrahydro-2-(3-pyridyylimetyyli)-7-(2-kinolyyli)metoksi-1-naftoli

0°C:ssa olleeseen liuokseen, jossa aoli 1,35 g (3,43 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon ketonituotetta
10 45 ml:ssa metanoli-tetrahydrofuraaniseosta 1:1, lisättiin 320 mg (8,57 mmoolia) NaBH₄:ä. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia ja sitten se lisättiin 200 ml:aan kyllästettyä NaCl:a ja 150 ml:aan CH₂Cl₂:a. Orgaaninen kerros yhdistettiin kahden muun 150 ml:n CH₂Cl₂-uutteen kanssa, kuivat-
15 tiin MgSO₄:lla ja haihdutettiin kuiviin kiinteäksi aineeksi, joka puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa 500 g:lla silikageeliä eluoimalla seoksella 10 % isopropyylialkoholia-CH₂Cl₂, jolloin saatiin eluoitumisjärjestyksessä otsikon cis-isomeeria, joka oli identtinen
20 edellisen esimerkin cis-isomeerin kanssa ja otsikon trans-isomeeria öljynä.

Esimerkki 149

2-bentsylideeni-6-metoksi-1-indanoni

0°C:ssa olleeseen seokseen, jossa oli 9,66 g
25 (59,6 moolia) 6-metoksi-1-indanonia ja 6,32 g (59,6 mmoolia) bentsaldehydiä 10 ml:ssa etanolia, lisättiin 9,66 ml 4-prosenttista KOH:n etanoliliuosta. Reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan ja lisättiin sitten 300 ml:aan vettä ja laimennuksen pH säädettiin arvoon 2 1-norm. kloorivety-
30 hapolla. Saatu seos uutettiin 3 x 300 ml:lla eetteriä ja uutteen yhdistettiin, kuivatettiin MgSO₄:lla, haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä trituroitiin eetterin kanssa, jolloin saatiin 10,8 g (72 %) tämän otsikon yhdistettä kiinteänä aineena.

35 ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz)delta(ppm): 3,80 (s, OCH₃), 3,92 (s, CH₂), 7,13 (dd, J=8, 2Hz, ArH), 7,35 (m, 4ArH ja vinyyli H) ja 7,6 (m, 3ArH).

Esimerkki 1502-bentsyyli-6-metoksi-1-indanoni

Esimerkin 147 menetelmällä 9,94 g (39,8 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta, käyttämällä 1,00 g
5 10-prosenttista Pd/C:tä, muutettiin 500 ml:ssa etyyli-asetaattia 8,04 g:ksi (80 %) tämän otsikon yhdistettä kiinteänä aineena heksaanista.

MS (m/e) 252 (M^+), 161 ja 91. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$
delta(ppm): 2,62 (dd, $J=13, 10 \text{ Hz}$, 1H), 2,74 (d, $J=13 \text{ Hz}$,
10 1H), 2,92-3,12 (m, 2H), 3,34 (dd, $J=16, 3 \text{ Hz}$, 1H), 3,80 (s, OCH_3), 7,08-7,5 (m, 8ArH).

Esimerkki 1512-bentsyyli-6-hydroksi-1-indanoni

Esimerkin 137 menetelmällä 8,00 g:sta (31,7 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin 7,44 g
15 (97 %) tämän otsikon yhdistettä, joka kiteytettiin uudelleen vesi-etikkahapposeoksesta, sp. 140-143°C.

MS (m/e) 238 (M^+), 161, 147 ja 91. IR (CHCl_3)
3665, 3583, 1701, 1618, 1602 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300$
20 MHz)delta(ppm): 2,62 (dd, $J=15, 12 \text{ Hz}$, 1H), 2,74 (d, $J=15 \text{ Hz}$, 1H), 2,93-3,13 (m, 2H), 3,34 (dd, $J=12, 3 \text{ Hz}$, 1H), 7,10 (dd, $J=8, 2\text{Hz}$, ArH) ja 7,23 (m, 7ArH).

Esimerkki 1522-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-1-indanoni

Esimerkin 138 menetelmällä 3,50 g:sta (14,7 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta ja 4,80 g:sta (22,4 mmoolia) 2-kloorimetyylikinoliini-hydrokloridia saatiin 890 mg (16 %) tämän otsikon yhdistettä, joka kiteytettiin uudelleen eetteristä, sp. 104-106°C.

MS (m/e) 379 (M^+), 344, 143, 115 ja 91. IR (CHCl_3) 1705, 1617, 1603, 1567 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300$
30 MHz)delta(ppm): 2,60 (dd, $J=13, 10 \text{ Hz}$, 1H), 2,74 (dd, $J=16, 3\text{Hz}$, 1H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,33 (dd, $J=11, 3 \text{ Hz}$, 1H), 5,36 (s, OCH_3), 7,1-7,4 (m, 8ArH), 7,51 (dd, $J=8, 8\text{Hz}$, ArH), 7,59 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH), 7,70 (dd, $J=8, 8 \text{ Hz}$, ArH), 7,79 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH), 8,05 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH)
35 8,15 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH).

Esimerkki 153cis- ja trans-2-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-1-indanoli

- Esimerkin 139 menetelmällä 0,89 g:sta (2,35 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin eluotusjärjestyksessä 220 mg (25 %) otsikon cis-tuotetta, sp. 138-139°C ja 459 mg (52 %) otsikon trans-tuotetta, sp. 137-138°C.

- cis-isomeeri, MS (m/e) 381 (M^+), 272, 142, 115 ja
 10 91. IR (CHCl_3) 3593, 3432, 1613, 1603, 1584, 1567 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz)delta(ppm): 2,6-2,8 (m, 4H),
 3,07 (dd, $J=13$, 6 Hz, 1H), 4,92 (bs, with D_2O ; d, $J=6$
 Hz, OCH), 5,37 (s, OCH_2), 6,92 (dd, $J=8$, 2 Hz, ArH),
 7,04 (d, $J=2$ Hz, ArH), 7,11 (d, $J=8$ Hz, ArH), 7,15-7,4
 15 (m, 5ArH), 7,54 (dd, $J=8$, 2 Hz, ArH), 7,65 (d, $J=8$ Hz,
 ArH), 7,72 (dd, $J=8$, 8 Hz, ArH), 7,81 (d, $J=8$ Hz, ArH),
 8,07 (d, $J=8$ Hz, ArH) 8,17 (d, $J=8$ Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_2$:

C 81,86; H 6,08; N 3,67 %

- 20 Saatu: C 81,86; H 6,00; N 4,06 %

- trans-isomeeri, MS (m/e) 381 (M^+), 272, 142, 130
 115 ja 91. IR (CHCl_3) 3585, 3436, 1614, 1602, 1568 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz)delta(ppm): 2,5 (m, 2H), 2,76
 (dd, $J=15$, 9 Hz, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,06 (dd, $J=12$, 6
 25 Hz, 1H), 4,88 (bs, with D_2O ; d, $J=6$ Hz, OCH), 5,36 (s,
 OCH_2), 6,87 (dd, $J=8$, 2 Hz, ArH), 7,02 (m, 2ArH), 7,1-
 7,4 (m, 5ArH), 7,52 (dd, $J=8$, 2 Hz, ArH), 7,64 (d, $J=8$
 Hz, ArH), 7,71 (dd, $J=8$, 8 Hz, ArH), 7,80 (d, $J=8$ Hz,
 ArH), 8,06 (d, $J=8$ Hz, ArH) ja 8,16 (d, $J=8$ Hz, ArH).

- 30 Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_2$:

C 81,86; H 6,08; N 3,67 %

Saatu: C 81,51; H 6,05; N 3,57 %

Esimerkki 1542-bentsyyli-6-(2-pyridyyli)metoksi-1-indanoni

- 35 Esimerkin 138 menetelmällä 3,50 g (14,7 mmoolia)
 esimerkin 151 otsikon tuotetta ja 3,61 g (22,0 mmoolia)

2-kloorimetyyli-pyridiini-hydrokloridia muutettiin
3,40 g:ksi (69 %) tämän otsikon yhdistettä, joka kiteytet-
tiin uudelleen CH_2Cl_2 -heksaaniseoksesta, sp. 94-97°C.

MS (m/e) 329 (M^+), 314, 300, 238, 93, 92 ja 91.
5 IR (CHCl_3) 1704, 1617, 1595, 1574 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,
300 MHz)delta(ppm): 2,61 (dd, J=15, 11 Hz, 1H), 2,73
(dd, J=15, 4 Hz, 1H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,34 (dd, J=12,
4 Hz, 1H), 5,19 (s, OCH_2), 7,1-7,4 (m, 9ArH), 7,44 (d,
J=8 Hz, ArH), 7,67 (dd, J=8, 8 Hz, ArH) ja 8,56 (J=5
10 Hz, ArH).

Esimerkki 155

cis- ja trans-2-bentsyyli-6-(2-pyridyyli)-metoksi-1- indanoli

Esimerkin 139 menetelmällä edellisen esimerkin
15 otsikon tuote (3,40 g, 10,3 mmoolia) muutettiin tämän ot-
sikon tuotteiksi, jolloin saatiin eluoitusjärjestyksessä
810 mg (24 %) otsikon cis-tuotetta, sp. 124,5-125,5°C ja
1,32 g (39 %) otsikon trans-tuotetta, sp. 112-113°C, jotka
kumpikin kiteytettiin uudelleen CH_2Cl_2 /isopropyylieetteri-
20 seoksesta.

cis-isomeeri, MS (m/e) 331 (M^+), 313, 240, 222, 115
ja 91. IR (CHCl_3) 3591, 1613, 1596, 1574 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz)delta(ppm): 2,75 (m, 4H), 2,09
(dd, J=12, 6 Hz, 1H), 4,95 (d, J=6 Hz, OCH), 5,20 (s,
25 OCH_2), 6,90 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 7,02 (d, J=2 Hz,
ArH), 7,12 (d, J=8 Hz, ArH), 7,2-7,4 (m, 6 ArH), 7,52
(d, J=8 Hz, ArH), 7,72 (dd, J=8, 8 Hz, ArH) ja 8,57
(d, J=5 Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$:

30 C 79,73; H 6,39; N 4,23 %

Saatu: C 79,38; H 6,32; N 4,11 %

trans-isomeeri, MS (m/e) 331 (M^+), 240, 239, 222,
148 ja 91. IR (CHCl_3) 3586, 3411, 1613, 1596, 1575 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz)delta(ppm): 2,55 (m, 2H), 2,77
35 (dd, J=14, 8 Hz, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,09 (dd, J=12, 6
Hz, 1H), 4,89 (d, J=6 Hz, OCH), 5,19 (s, OCH_2), 6,85

(dd, $J=8$, 2 Hz, ArH), 7,00 (d, $J=2$ Hz, ArH), 7,05 (d, $J=8$ Hz, ArH), 7,15-7,4 (m, 6 ArH), 7,51 (d, $J=8$ Hz, ArH), 7,70 (dd, $J=8$, 8 Hz, ArH) ja 8,56 (d, $J=5$ Hz, ArH).

5 Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{21}NO_2$:

C 79,73; H 6,39; N 4,23 %

Saatu: C 79,67; H 6,37; N 4,16 %

Esimerkki 156

3,4-dihydro-7-metoksi-2-fenoksi-1(2H)-naftalenoni

- 10 Seosta, jossa oli 2,95 g (31,4 mmoolia) fenolia, 25,5 g (78,2 mmoolia) keesiumkarbonaattia ja 320 mg (1,23 mmoolia) keesiumjodidia 64 ml:ssa asetonia, lämmitettiin kiehuttaen 40 minuuttia ja sitten jäähdytettiin 0°C :seen. Tähän seokseen lisättiin 0°C :ssa 8,00 g
- 15 (31,4 mmoolia) 2-bromi-3,4-dihydro-7-metoksi-1(2H)-naftalenonia. Saatua reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia 0°C :ssa ja 15 tuntia 25°C :ssa, sitten suodatettiin. Suodos haihdutettiin öljyksi, joka puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa 400 g:lla silikageeliä, eluoimalla seoksella
- 20 25 % eetteriä/heksaani, jolloin saatiin 5,14 g (61 %) tämän otsikon tuotetta öljynä, joka kiteytettiin eetteri-heksaaniseoksesta, sp. 94,5-96,5 $^{\circ}\text{C}$.

MS (m/e) 268 (M^+), 174, 173, 160, 147, 131, 120 115 and 103. IR (CHCl_3) 1696, 1610, 1598 cm^{-1} .

- 25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{delta}(\text{ppm})$: 2,3-2,7 (m, 2H), 3,0-3,4 (m, 2H), 3,82 (s, OCH_3), 4,88 (dd, $J=8$, 6 Hz, OCH) ja 6,9-7,6 (m, 8ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{17}H_{16}O_3$:

C 76,10; H 6,01 %

- 30 Saatu: C 75,75; H 5,95 %

Esimerkki 157

cis- ja trans-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-2-fenoksi-1-naftoli

- Esimerkin 129 menetelmällä 2,86 g:sta (10,8 mmoolia)
- 35 edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin 2,88 g (100 %) tämän otsikon tuotteiden seosta kiinteänä aineena.

MS (m/e) 270 (M^+), 176, 159, 147 ja 121.
 IR(CHCl_3) 3560, 1611, 1597, 1588 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3$,
 300 MHz)delta(ppm): 1,9 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,65 (m, 1H),
 2,85 (m, 1H), 3,79 (s, OCH_3), 4,45, 4,69, 4,85 (m, 2H),
 5 6,79, 7,0, 7,25 (m, 8ArH).

Esimerkki 158

cis- ja trans-2-fenoksi-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naftaleeni- dioli

10 Liuokseen, jossa oli 2,80 g (10,4 mmoolia) edelli-
 sen esimerkin otsikon tuotteita 5 ml:ssa heksametyylifos-
 foriamidia (tislattu vakuuissa natriumin päältä), lisät-
 tiin 15,66 ml (noin 42 mmoolia) litium-n-propyylimerkapti-
 din liuosta (valmistettu 74,6 mmoolista propaanitiolia
 75 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 44 ml:ssa 1,6-norm. n-
 15 butyyllilitiumin heksaaniliuosta, minkä jälkeen laimennet-
 tu 70 ml:lla heksametyylifosforiamidia). Reaktioliuosta
 lämmitettiin 105°C :ssa 4,5 tuntia ja sitten sekoitettiin
 15 tuntia 25°C :ssa. Reaktioseos lisättiin 200 ml:aan vet-
 tää, jossa oli 2,6 ml väkevää kloorivetyhappoa. Laimennettu
 20 reaktioseos uutettiin kahdella 100 ml:n erällä eetteriä.
 Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin vedellä ja kyllästetyllä
 NaCl:lla, kuivattiin MgSO_4 :lla ja haihdutettiin kiinteäksi
 aineeksi. Kiteyttämällä uudelleen bentseenistä saatiin
 1,94 g (73 %) tämän otsikon tuotteita cis- ja trans-iso-
 25 meerien seoksena, sp. $140-157^\circ\text{C}$.

MS (m/e) 256 (M^+), 162, 145 ja 133. IR (KBr) 1615,
 1597, 1588 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3$, 300 MHz)delta(ppm): 1,85
 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,5-2,9 (m, 2H), 4,39, 4,55, 4,7
 (m, 2H), 6,64, 6,85, 7,15 (m, 8ArH).

30 Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$:

C 74,98; H 6,29 %

Saatu: C 74,79; H 6,26 %

Esimerkki 159

35 cis- ja trans-2-fenoksi-7-(2-kinolyyli)-metoksi-1,2,3,4-
tetrahydro-1-naftoli

Esimerkin 138 menetelmällä 1,82 g:sta (7,16 mmoolia)
 edellisen esimerkin otsikon tuotetta ja 2,30 g:sta (10,8

mmoolia) 2-kloorimetyylikinoliinihydrokloridia saatiin 2,2 g otsikon yhdisteiden cis-trans-seosta silikageeli-kolonnissa kromatografioinnin jälkeen. Isomeerit erotettiin HPLC:n avulla 21,4 mm x 25 cm:n Dynamax Macro HPLC Si -kolonnissa, joka eluoitiin seoksella 15 % eetteriä-dikloorimetaani (16 ml/min), jolloin saatiin polaarittomampaa cis-isomeeria (186 mg, 6 %) ja polaarisempaa trans-isomeeria (28 mg, 1 %) puhtaina fraktioina.

cis-isomeeri, sp. 118°C; MS (m/e) 397 (M⁺), 304, 286, 274, 143, 142, 116 ja 115. IR (CHCl₃) 3562, 1609, 1599, 1583 cm⁻¹. ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz)delta(ppm): 2,0 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 4,71 (ddd, J=3,02, 3,02, 8,44 Hz, ArOCH), 4,87 (s, OCH), 5,39 (s, OCH₂), 6,9-7,1 (m, 5ArH), 7,15-7,35 (m, 3ArH), 7,54 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,7 (m, 2ArH), 7,83 (d, J=8 Hz, ArH), 8,08 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,19 (d, J=8 Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₆H₂₃NO₃:

C 78,57; H 5,83; N 3,52 %

20 Saatu: C 78,30; H 5,82; N 3,33 %

trans-isomeeri, ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz)delta(ppm): 1,85 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 4,44 (ddd, J=2,77, 6,85, 9,82 Hz, ArOCH), 4,84 (d, J=7 Hz, OCH), 5,35 (s, OCH₂), 6,8-7,1 (m, 5ArH), 7,24 (m, 3ArH), 7,50 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,65 (m, 2ArH), 7,78 (d, J=8 Hz, ArH), 8,04 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,14 (d, J=8 Hz, ArH).

Esimerkki 160

3(2H)-bentsylideeni-6-metoksi-1-(p-tolueenisulfonyyli)-4(1H)-kinolinoni

30 Esimerkin 146 menetelmällä 25,0 g (75,5 mmoolia) 6-metoksi-1-(p-tolueenisulfonyyli)-2,3-dihydro-4(1H)-kinolinonia (J. Am. Chem. Soc., Vol. 71, s. 1901, 1949) ja 12,0 g (113 mmoolia) bentsaldehydiä muutettiin 20,0 g:ksi (63 %) tämän otsikon tuotetta, joka kiteytettiin uudelleen
35 eetteri-heksaaniseoksesta, sp. 131-132°C.

MS (m/e) 419 (M^+), 264 ja 221. IR (CHCl_3) 1672, 1599, 1569 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{delta}(\text{ppm})$: 2,32 (s, ArCH_3), 3,83 (s, OCH_3), 5,05 (d, $J=2\text{H}$, CH_2), 7,0-7,6 (m, 10ArH, vinyyli H) ja 7,75 (d, $J=8\text{ Hz}$, ArH).

5 Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$:

C 68,72; H 5,05; N 2,34 %

Saatu: C 68,85; H 4,98; N 3,17 %

Esimerkki 161

10 6-metoksi-1-(p-tolueenisulfonyyli)-3-bentsyyli-2,3-dihydro-4(1H)-kinolinoni

Esimerkin 147 menetelmällä 19,9 g (47,4 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta muutettiin 13,8 g:ksi (69 %) tämän otsikon yhdistettä, sp. 101-103°C.

15 MS (m/e) 421 (M^+), 266 ja 91. IR (CHCl_3) 1683, 1604 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{ MHz})\text{delta}(\text{ppm})$: 2,2-2,5 (m, 2H), 2,38 (s, ArCH_3), 3,28 (dd, $J=15, 2\text{ Hz}$, 1H), 3,56 (dd, $J=13, 12\text{ Hz}$, 1H), 3,62 (s, OCH_3), 4,24 (dd, $J=15, 5\text{ Hz}$, 1H), 7,0 (m, 2ArH), 7,11 (m, 2ArH), 7,25 (m, 6ArH), 7,39 (d, $J=2\text{ Hz}$, ArH) ja 7,77 (d, $J=8\text{ Hz}$, ArH).

20 Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$:

C 68,39; H 5,50; N 3,32 %

Saatu: C 68,52; H 5,51; N 3,28 %

Esimerkki 162

25 6-metoksi-3-bentsyyli-2,3-dihydro-4(1H)-kinolinoni

Seosta, jossa oli 9,71 g (23,1 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta 78 ml:ssa etikkahappoa ja 48 millilitrassa väkevää kloorivetyhappoa, kiehutettiin 8 tuntia. Reaktioseos lisättiin litraan jäitä ja vettä ja sakka koottiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 6,2 g (100 %) tämän otsikon yhdistettä, sp. 108-111°C.

30 MS (m/e) 267 (M^+), 190, 176 ja 91. IR (KBr) 1638 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{delta}(\text{ppm})$: 2,4-3,5 (m, 5H), 3,73 (s, OCH_3), 6,64 (d, $J=8\text{ Hz}$, ArH), 6,96 (d, $J=2\text{ Hz}$, ArH) ja 7,3 (m, 6ArH).

Esimerkki 1636-hydroksi-3-bentsyyli-2,3-dihydro-4(1H)-kinolinoni

Esimerkin 137 menetelmällä 6,16 g (23,0 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta muutettiin 2,52 g:ksi (43 %) otsikon yhdistettä, sp. 143-149°C.

MS (m/e) 253 (M^+), 176, 162 ja 91. IR (KBr) 1640 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz)delta(ppm): 2,5-2,7 (m, 2H), 2,9-3,3 (m, 3H), 6,25 (s, NH), 6,64 (d, J=8 Hz, ArH), 6,84 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 7,01 (d, J=2 Hz, ArH), 7,25 (m, 5ArH) ja 8,81 (s, OH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$:

C 75,87; H 5,97; N 5,53 %

Saatu: C 75,61; H 5,94; N 5,37 %

Esimerkki 164

15 6-hydroksi-1-(p-tolueenisulfonyyli)-3-bentsyyli-2,3-dihydro-4(1H)-kinolinoni

Liuokseen, jossa oli 2,19 g (8,66 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta 13 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin (asteettain) 1,65 g (8,66 mmoolia) p-tolueenisulfonyylikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan ja lisättiin sitten 200 ml:aan 1-norm. kloorivetyhappoa. Laimennettu reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin 1-norm. HCl:lla ja kyllästetyllä NaCl:lla, kuivattiin MgSO_4 :lla, haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä trituroitiin eetteri-heksaaniseoksen kanssa, jolloin saatiin 2,88 g (82 %) tämän otsikon yhdistettä, joka kiteytettiin uudelleen eetteristä, sp. 200-205°C.

MS (m/e) 407 (M^+), 252 ja 91. IR (KBr) 1687, 1604 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + DMSO- d_6 , 300 MHz)delta(ppm): 2,1-2,3 (m, 2H), 2,32 (s, ArCH_3), 3,20 (m, 1H), 3,47 (t, J=12 Hz, 1H), 4,15 (dd, J=14, 4 Hz, 1H), 6,8-7,3 (m, 11ArH), 7,61 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,96 (s, OH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$:

35 C 66,33; H 5,32; N 3,36 %

Saatu: C 66,57; H 5,29; N 3,30 %

Esimerkki 1651-(p-tolueenisulfonyyli)-3-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)-
metoksi-2,3-dihydro-4(1H)-kinolinoni

Seosta, jossa oli 2,88 g (7,08 mmoolia) edellisen
 5 esimerkin otsikon tuotetta, 1,38 g (7,79 mmoolia) 2-
 kloorimetyylikinoliinia, 2,93 g (21,2 mmoolia) kuivaa
 K_2CO_3 :a ja 1,17 g (7,79 mmoolia) NaJ:a 7 ml:ssa asetonia,
 lämmitettiin kiehua 20 tuntia. Reaktioseos jäädyteti-
 tiin, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Ki-
 10 teyttämällä eetteri-heksaaniseoksesta saatiin 2,19 g
 (56 %) tämän otsikon yhdistettä, sp. 165-175°C.

MS (m/e) 548 (M^+), 393, 154, 142, 115 ja 91. IR
 (KBr) 1687, 1604 cm^{-1} . 1H -NMR($CDCl_3$, 300 MHz)delta(ppm)
 2,2-2,5 (m, 2H), 2,39 (s, $ArCH_3$), 3,29 (dd, $J=15$, 2 Hz,
 15 1H), 3,57 (t, $J=15$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J=15$, 5 Hz, 1H),
 5,40 (s, OCH_2), 7,03, 7,12 (m, 4ArH), 7,3 (m, 6ArH),
 7,57 (m, 2ArH), 7,65 (d, $J=8$ Hz, ArH), 7,74 (dd, $J=8$, 8
 Hz, ArH), 7,82 (m, 2ArH), 8,08 (d, $J=8$ Hz, ArH) ja
 8,21 (d, $J=8$ Hz, ArH).

Esimerkki 1663-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-2,3-dihydro-4(1H)-
kinolinoni

Seosta, jossa oli 2,05 g (3,74 mmoolia) edellisen
 esimerkin otsikon tuotetta, 13 ml etikkahappoa, 8 ml väke-
 25 vää kloorivetyhappoa ja 2 ml vettä, lämmitettiin kiehut-
 taen 9 tuntia. Reaktioseos lisättiin 250 ml:aan jäitä ja
 vettä, pH säädettiin arvoon 6 6-norm. NaOH:lla (noin 45 ml)
 ja sitten pH säädettiin arvoon 8 lisäämällä kiinteätä
 $NaHCO_3$:a. Tämä seos uutettiin CH_2Cl_2 :lla ja uute kuivat-
 30 tiin $MgSO_4$:lla, haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä tritu-
 roitiin eetterin kanssa, jolloin saatiin 850 mg (58 %)
 tämän otsikon yhdistettä, sp. 174-176°C.

MS (m/e) 394 (M^+), 252, 143, 115 ja 91.
 1H -NMR($DMSO-d_6$, 300 MHz)delta(ppm): 2,62 (m, 1H),
 35 2,9-3,2 (m, 3H), 3,29 (m, 1H), 5,27 (s, OCH_2), 6,51 (s,
 NH), 6,74 (d, $J=8$ Hz, ArH), 7,1-7,3 (m, 9ArH), 7,6 (m,
 2ArH), 7,76 (dd, $J=8$, 8 Hz, ArH), 7,98 (m, 2ArH) ja
 8,37 (d, $J=8$ Hz, ArH).

Esimerkki 167cis- ja trans-3-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-4-kinolinoli

- Esimerkin 139 menetelmällä 810 mg (2,06 mmoolia)
- 5 edellisen esimerkin otsikon tuotetta muutettiin tämän ot-
sikon yhdisteeksi. Puhdistamalla kromatografioimalla kolon-
nissa 300 g:lla silikageeliä, eluoitui otsikon cis-tuotet-
ta, sp. 163-164°C ja 260 mg (32 %) otsikon trans-tuotetta,
sp. 152-153°C, jotka molemmat kiteytettiin uudelleen
- 10 CH₂Cl₂/di-isopropyylieetteriseoksesta.
- cis-isomeeri, MS (m/e) 396 (M⁺), 254, 143, 117 ja
91. IR (CHCl₃) 1616, 1600, 1560 cm⁻¹. ¹H-NMR(DMSO-d₆,
300 MHz)delta(ppm): 1,86 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,98
(m, 1H), 3,3 (m, 1H H₂D-piikin peittäämä), 4,26 (bs,
15 OH), 4,97 (d, J=5 Hz, OCH), 5,19 (s, OCH₂), 5,46 (s,
NH), 6,38 (d, J=8 Hz, ArH), 6,75 (m, 2ArH), 7,1-7,4 (m,
6ArH), 7,6 (m, 2ArH), 7,75 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,97
(dd, J=8, 8 Hz, ArH) ja 8,36 (d, J=8 Hz, ArH).
Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₆H₂₂N₂O₂ · 1/4H₂O:
- 20 C 78,27; H 5,68; N 7,02 %
Saatu: C 78,35; H 6,25; N 6,92 %
- trans-isomeeri, MS (m/e) 396 (M⁺), 254, 143, 117
ja 91. IR (CHCl₃) 1619, 1601, 1561 cm⁻¹.
¹H-NMR(DMSO-d₆, 300 MHz)delta(ppm): 1,92 (m, 1H), 2,31
25 (dd, J=12, 10 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=15, 6 Hz, 1H), 2,78
(m, 1H), 3,09 (m, 1H), 4,18 (t, J=6 Hz, OCH, with D₂O:
d, J=5,8 Hz), 5,15 (d, J=6 Hz, OH), 5,26 (s, OCH₂),
5,46 (s, NH), 6,44 (d, J=8 Hz, ArH), 6,76 (bd, J=8 Hz,
ArH), 6,92 (bs, ArH), 7,1-7,3 (m, 5ArH), 7,63 (dd, J=8,
30 8 Hz, ArH), 7,69 (d, J=8 Hz, ArH), 7,80 (dd, J=8, 8 Hz,
ArH), 8,02 (m, 2ArH), ja 8,22 (d, J=8 Hz, ArH).
Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₆H₂₂N₂O₂ · 1/4H₂O:
- C 78,27; H 5,68; N 7,02 %
Saatu: C 78,32; H 5,80; N 6,89 %

Esimerkki 1683-bentsylideeni-6-metoksitiokroman-4-oni

Esimerkin 1 menetelmällä 39,9 g:sta (0,206 moolia) 6-metoksitiokroman-4-onia (Chem. Abstracts 66:46292n) ja
5 21,8 g:sta (0,206 moolia) bentsaldehydiä saatiin 54,8 g
(95 %) tämän otsikon yhdistettä, sp. 124-126°C.

MS (m/e) 282 (M^+), 265, 253, 194, 177, 166, 151,
138, 122 ja 115. IR (CHCl_3) 1661, 1594 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{delta}(\text{ppm})$: 3,85 (s, OCH_3), 4,05 (d, $J=1,5$ Hz,
10 CH_2), 6,92 (dd, $J=8, 2$ Hz, ArH), 7,1-7,4 (m, 6ArH), 7,63
(d, $J=2$ Hz, ArH) ja 7,70 (bs, vinyyli H).

Esimerkki 1693-bentsyyli-6-metoksitiokroman-4-oni

Esimerkin 2 menetelmällä, paitsi käyttämällä liuot-
15 timena metanolia, 52,0 g:sta (0,184 moolia) edellisen esi-
merkin otsikon tuotetta saatiin 39,8 (76 %) tämän otsikon
yhdistettä, joka kiteytettiin uudelleen CH_2Cl_2 /di-isopro-
pyylieetteristä, sp. 66-68°C.

MS (m/e) 284 (M^+), 251, 229, 193, 180, 166, 150,
20 138, 123 ja 91. IR (CHCl_3) 1669, 1600 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{delta}(\text{ppm})$: 2,6-3,5 (m, 5H), 3,89 (s, OCH_3),
6,97 (dd, $J=8, 2$ Hz, ArH), 7,08 (bs, ArH), 7,28 (m, 5ArH)
ja 7,62 (d, $J=2$ Hz, ArH).

Esimerkki 1703-bentsyyli-6-hydroksitiokroman-4-oni

Esimerkin 3 menetelmällä 39,8 g:sta (0,140 moolia)
edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin 37,1 g (98 %)
tämän otsikon yhdistettä, sp. 73-77°C.

MS (m/e) 270 (M^+), 251, 237, 179, 166, 153, 152,
30 124, 115 ja 91. IR (KBr) 1662, 1594, 1579, 1552 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6)\text{delta}(\text{ppm})$: 2,5-3,5 (m, 5H), 6,9-
7,4 (m, 7ArH) ja 7,52 (d, $J=2$ Hz, ArH).

Esimerkki 1713-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksitiokroman-4-oni

Esimerkin 55 menetelmällä 36,0 g:sta (0,133 moolia)
35 edellisen esimerkin otsikon tuotetta ja 26,0 g:sta

(0,147 moolia) 2-kloorimetyylikinoliinia saatiin 20,0 g (37 %) tämän otsikon yhdistettä, joka kiteytettiin uudelleen CH_2Cl_2 /di-isopropyylieetteriseoksesta, sp. 127-130°C.

MS (m/e) 411 (M^+), 320, 142, 117, 116, 115 ja 91.

IR (CHCl_3) 1669, 1598 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300$

5 MHz)delta(ppm): 2,74-2,91 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 3,07 (dd, J=12, 3 Hz, 1H), 3,28 (dd, J=15, 4 Hz, 1H), 5,35 (s, OCH_2), 7,06-7,32 (m, 7ArH), 7,50 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,60 (d, J=8 Hz, ArH), 7,69 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,78 (m, 2ArH), 8,05 (d, J=8 Hz, ArH), ja 8,14 (d, J=8
10 Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$:

C 75,89; H 5,14; N 3,40 %

Saatu: C 75,72; H 5,12; N 3,33 %

Esimerkki 172

15 cis- ja trans-3-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksitiokroman-4-oli

Esimerkin 4 menetelmin 2,91 g:sta (7,08 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin eluoitumisjärjestyksessä 1,45 g (50 %) cis-isomeeria, joka kiteytettiin uudelleen eetteri/heksaaniseoksesta, sp. 93-108°C ja 1,13 g (39 %) trans-isomeeria, joka kiteytettiin uudelleen CH_2Cl_2 /di-isopropyylieetteriseoksesta, sp. 128°C.

25 cis-isomeeri, MS (m/e) 413 (M^+), 322, 277, 215, 182, 143, 142, 117, 116, 115 ja 91. IR (KBr) 1618, 1599, 1568 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})\text{delta(ppm)}$: 2,2 (m, 1H), 2,61 (dd, J=12, 2 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=14, 8 Hz, 1H), 2,92 (dd, J=14, 8 Hz, 1H), 3,10 (t, J=12 Hz, 1H), 4,46 (s, OCH), 5,26 (s, OCH_2), 6,82 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 6,89 (s, ArH), 6,98 (d, J=8 Hz, ArH), 7,1-7,3 (m, 5ArH), 7,50 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,56 (d, J=8 Hz, ArH), 7,68 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,77 (d, J=8 Hz, ArH), 8,01 (d, J=8 Hz, Ar) ja 8,12 (d, J=8 Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$:

C 75,52; H 5,61; N 3,39 %

35 Saatu: C 75,63; H 5,53; N 3,26 %

trans-isomeeri, MS (m/e) 413 (M^+), 271, 143, 142
117, 116, 115 ja 91. IR (KBr) 1617, 1598, 1565 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})\delta(\text{ppm})$: 2,35-2,7 (m, 4H),
3,34 (dd, $J=15, 3 \text{ Hz}$, 1H), 4,43 (d, $J=4 \text{ Hz}$, OCH), 5,31
(s, OCH_2), 6,88 (dd, $J=8, 2 \text{ Hz}$, ArH), 7,00 (d, $J=2 \text{ Hz}$,
5 ArH), 7,05 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH), 7,1-7,3 (m, 5ArH), 7,52
(dd, $J=8, 8 \text{ Hz}$, ArH), 7.62 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH), 7,68 (dd,
 $J=8, 8 \text{ Hz}$, ArH), 7,80 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH), 8,05 (d, $J=8$
Hz, ArH) ja 8,16 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH).

Analyysi, laskettu kuten cis-isomeerille:

10 Saatu: C 75,63; H 5,53; N 3,26 %

Esimerkki 173

cis- ja trans-3-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksitiokroman-
4-oni-1-oksidi ja

15 3-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksitiokroman-4-oni-1,1-
dioksidi

-5° - 0°C:ssa olleeseen liuokseen, jossa oli 12,0 g
(29,2 mmoolia) esimerkin 171 otsikon tuotetta 100 ml:ssa
 CH_2Cl_2 :a, lisättiin hitaasti liuos, jossa oli 3-kloori-
perbentsoehappoa (8,02 g, 46,6 mmoolia) 50 ml:ssa
20 CH_2Cl_2 :a. Reaktioseos lisättiin toiseen CH_2Cl_2 -erään ja
kyllästettyyn NaHCO_3 :iin ja orgaaninen kerros erotettiin,
kuivattiin MgSO_4 :lla ja haihdutettiin kiinteäksi aineeksi,
joka puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa kilolla
silikageeliä eluoimalla CH_2Cl_2 :lla ja eetterillä, jolloin
25 saatiin eluoitusjärjestyksessä 650 mg (5 %) 1,1-dioksi-
dia, 1,16 g (9,3 %) cis-1-oksidia ja 6,56 g (52,6 %) trans-
1-oksidia.

1,1-dioksidi, kiteytetty uudelleen CH_2Cl_2 /di-iso-
propyylietteriseoksesta, sp. 177-178°C. MS (m/e) 443 (M^+),
30 143, 142, 117, 116, 115 ja 91. IR (CHCl_3) 1695, 1619,
1590, 1571 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})\delta(\text{ppm})$:
2,92 (dd, $J=14, 10 \text{ Hz}$, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,52 (dd,
 $J=14, 5 \text{ Hz}$, 1H), 3,72 (m, 1H), 5,48 (s, OCH_2), 7,17 (m,
2ArH), 7,25 (m, 3ArH), 7,39 (dd, $J=8, 2 \text{ Hz}$, ArH), 7.58
35 (m, 2ArH), 7,76 (m, 2ArH), 7,83 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH), 7,89
(d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH), 8,09 (d, $J=8 \text{ Hz}$, ArH) ja 8,21 (d,
 $J=8 \text{ Hz}$, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{26}H_{21}NO_4S$:

C 70,41; H 4,77; N 3,16 %

Saatu: C 70,19; H 4,93, N 3,10 %

5 trans-1-oksidi, kiteytetty uudelleen CH_2Cl_2 /di-iso-propyylietteriseoksesta, sp. 176-179°C. MS (m/e) 427 (M^+), 143, 142, 117, 116, 115 ja 91. IR (KBr) 1684 cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$, 300 MHz)delta(ppm): 2,8-3,1 (m, 3H), 3,48 (dd, J=12, 2 Hz, 1H), 3,56 (dd, J=12, 3 Hz, 1H), 5,45 (s, OCH_2), 7,1-7,35 (m, 6ArH), 7,42 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 7,54 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,60 (d, J=8 Hz, ArH), 7,73 (ddd, J=8, 8, 1,5 Hz, ArH), 7,8 (m, 2ArH), 8,07 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,19 (d, J=8 Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{26}H_{21}NO_3S$:

C 73,05; H 4,95; N 3,28 %

15 Saatu: C 72,98; H 5,21; N 3,25 %

20 cis-1-oksidi, kiteytetty uudelleen CH_2Cl_2 /di-iso-propyylietteriseoksesta, sp. 149-151°C. MS (m/e) 427 (M^+), 411, 410, 143, 142, 115, 105 ja 91. IR ($CHCl_3$) 1693, 1588, 1567 cm^{-1} . 1H -NMR($CDCl_3$, 300 MHz)delta(ppm): 2,8-3,1 (m, 2H), 3,35 (dd, J=12, 3 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=15, 5 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 5,48 (s, OCH_2), 7,1-7,9 (m, 12ArH), 8,08 (dd, J=8 Hz, ArH), ja 8,20 (d, J=8 Hz, ArH).

Analyysi, laskettu kuten cis-isomeerille.

Saatu: C 73,25; H 5,18; N 3,26 %

25 Esimerkki 174

trans-3-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksitiokroman-4-oli-1,1-dioksidi

30 Liuokseen, jossa oli 0°C:ssa 400 mg (0,903 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon 1,1-dioksidituotetta 6 ml:ssa metanolia, 2 ml tetrahydrofuraania ja 2 ml CH_2Cl_2 :a, lisättiin 25 mg (0,657 mmoolia) natriumboorihydridiä. 5 minuutin kuluttua reaktioseos laimennettiin 2 ml:lla vettä ja muodostunut sakka koottiin talteen suodattamalla. Kuivamalla kiinteä aine vakuuissa, saatiin 391 mg (97 %) tämän
35 otsikon yhdistettä, sp. 190-191°C.

MS (m/e) 445 (M^+), 354, 263, 143, 142, 115, 105
ja 91. IR (CHCl_3) 3573, 3390, 1597, 1571 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3)\text{delta}(\text{ppm})$: 2,25 (dd, $J=14$, 11 Hz, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,46 (dd, $J=13$, 10 Hz, 1H), 2,8
5 (dd, $J=12$, 4 Hz, 1H), 2,99 (dd, $J=14$, 5 Hz, ArH), 4,09
(t, $J=8$ Hz, OCH; with D_2O : d, $J=9$, 23 Hz), 5,04 (s,
OCH₂), 5,49 (d, $J=8$ Hz, OH), 6,69 (dd, $J=8$, 2 Hz, ArH),
6,75-6,95 (m, 5ArH), 7,07 (d, $J=2$ Hz, ArH), 7,1-7,4 (m,
4ArH), 7,46 (d, $J=8$ Hz, ArH), 7,63 (d, $J=8$ Hz, ArH) ja
10 7,84 (d, $J=8$ Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$:

C 69,39; H 5,26; N 3,11 %

Saatu: C 69,58; H 5,01; N 3,08 %

Esimerkki 175

15 r-3-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksitiokroman-t-4-oli-t-
1-oksidi

(re-nimitysten huomautuksen osalta vertaa esi-
merkkiin 99.)

Edellisen esimerkin menetelmällä eristämättä t-3-
20 bentsyyli-r-4-oli-isomeeriä, 2,00 g (4,68 mmoolia) esi-
merkin 173 otsikon trans-1-oksidituotetta muutettiin
1,45 g:ksi (72 %) tämän otsikon yhdistettä, sp. 213-215°C.

MS (m/e) 429 (M^+), 412, 312, 311, 294, 143, 142,
117, 116, 115 ja 91. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})\text{delta}(\text{ppm})$:
25 2,41 (dd, $J=14$, 10 Hz, 1H), 2,61 (dd, $J=13$, 8 Hz, ArH),
3,05 (m, 2H), 3,25 (dd, $J=14$, 5 Hz, 1H), 4,25 (d, $J=9$
Hz, OH), 4,39 (dd, $J=9$, 7 Hz, OCH; with D_2O : d,
 $J=7$, 26 Hz), 6,98 (dd, $J=8$, 2 Hz, ArH), 7,1-7,3 (m,
5ArH), 7,36 (d, $J=2$ Hz, ArH), 7,5-7,6 (m, 3ArH), 7,71
30 (ddd, $J=8$, 8, 1,5 Hz, ArH), 7,79 (d, $J=8$ Hz, ArH), 8,05
(d, $J=8$ Hz, ArH) ja 8,15 (d, $J=8$ Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$:

C 72,70; H 5,40; N 3,26 %

Saatu: C 72,55; H 5,42; N 3,23 %

Esimerkki 176r-3-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksitiokroman-c ja
t-4-oli-c-1-oksidi

(re-nimitysten huomautuksen osalta vertaa esimerk-
kiin 99.)

10°C:ssa olleeseen seokseen, jossa oli 600 mg
(1,41 mmoolia) esimerkin 173 otsikon cis-1-oksidituotetta
4 ml:ssa metanolia, 2 ml tetrahydrofuraania ja 4 ml
CH₂Cl₂:a lisättiin 54 mg (1,42 mmoolia) natriumboorihydri-
diä. 15 minuutin kuluttua reaktioliuos laimennettiin
H₂O:lla ja lisättiin uuteen CH₂Cl₂-erään ja kyllästettyyn
NaCl:iin. Orgaaninen kerros erotettiin Na₂SO₄:n päältä ja
haihdutettiin öljyksi, joka kiteytettiin CH₂Cl₂:sta ja
di-isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 554 mg (92 %)
tämän otsikon yhdistettä seoksena, jossa oli suhteessa
2:1 otsikon trans-4-oli-1-oksidia ja cis-4-oli-1-oksidia,
sp. 133-140°C.

MS (m/e) 429 (M⁺), 412, 294, 143, 142, 117, 116,
115 ja 91. IR (CHCl₃) 3575, 3350, 1597 ja 1572 cm⁻¹.
¹H-NMR(CDCl₃ + D₂O, 300 MHz)delta(ppm): 4,50 (d, J=2,64
Hz, cis-(1,4) OCH) ja 4,79 (d, J=7,85 Hz, trans-(1,4) OCH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₆H₂₃NO₃S · 1/4H₂O:

C 71,95; H 5,46; N 3,23 %

Saatu: C 71,98; H 5,11; N 3,13 %

Esimerkki 1773-bentsylideeni-6-metoksi-4-kromanoni

Esimerkin 1 menetelmällä 20,0 g:sta (0,112 moolia)
6-metoksi-4-kromanonia ja 11,9 g:sta (0,112 moolia)
bentsaldehydiä saatiin 25,1 g (84 %) tämän otsikon yhdis-
tettä, sp. 118°C.

MS (m/e) 266 (M⁺), 151, 150, 115 ja 107. IR (CHCl₃)
1668, 1610 cm⁻¹. ¹H-NMR(CDCl₃)delta(ppm): 3,85 (s, OCH₃),
5,29 (d, J=2 Hz, CH₂), 6,86 (d, J=8 Hz, ArH), 7,00 (d,
J=2 Hz, ArH), 7,1-7,5 (m, 6ArH) ja 7,83 (t, J=2 Hz, viny-
li H).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{17}H_{14}O_3$:

C 76,68; H 5,30 %

Saatu: C 76,64; H 5,08 %

Esimerkki 178

5 3-bentsyyli-6-metoksi-4-kromanoni

Esimerkin 2 menetelmällä, käyttämällä liuottimena CH_3OH :a, 6,85 g (25,8 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta muutettiin 6,04 g:ksi (88 %) tämän otsikon yhdistettä, sp. 71-72°C.

10 MS (m/e) 266 (M^+), 151, 150, 115 ja 107. IR ($CHCl_3$) 1668, 1610 cm^{-1} . 1H -NMR($CDCl_3$)delta(ppm): 3,85 (s, OCH_3), 5,29 (d, J=2 Hz, CH_2), 6,86 (d, J=8 Hz, ArH), 7,00 (d, J=2 Hz, ArH), 7,1-7,5 (m, 6ArH) ja 7,83 (t, J=2 Hz, vinyyli H).

15 Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{17}H_{16}O_3$:

C 76,10; H 6,01 %

Saatu: C 76,31; H 5,90 %

Esimerkki 179

3-bentsyyli-6-hydroksi-4-kromanoni

20 Esimerkin 3 menetelmällä 5,50 g (20,5 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta muutettiin 5,11 g:ksi (98 %) tämän otsikon yhdistettä, sp. 140-143°C.

1H -NMR($CDCl_3$)delta(ppm): 2,6-3,6 (m, 3H), 4,3 (m, CH_2), 6,35 (bs, OH), 6,82 (d, J=8 Hz, ArH), 7,15 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 7,3 (m, 5ArH) ja 7,51 (d, J=2 Hz, ArH).

25

Esimerkki 180

3-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni

30 Esimerkin 138 menetelmällä 4,96 g:sta (19,5 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta ja 4,18 g:sta (19,5 mmoolia) 2-kloorimetyylikinoliinihydrokloridia saatiin 2,58 g (33 %) tämän otsikon yhdistettä.

1H -NMR($CDCl_3$)delta(ppm): 2,66 (dd, J=15, 12 Hz, 1H), 2,86 (8 viiva m, 1H), 3,24 (dd, J=14, 4 Hz, 1H), 4,10 (dd, J=14, 10 Hz, 1H), 4,29 (dd, J=14, 10 Hz, 1H), 35 5,34 (s OCH_2), 6,89 (d, J=8 Hz, ArH), 7,25 (m, 8ArH), 7,53 (m, 2ArH), 7,62 (d, J=8 Hz, ArH), 7,70 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,80 (d, J=8 Hz, ArH), 8,07 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,17 (d, J=8 Hz, ArH).

Esimerkki 181cis- ja trans-3-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

- Esimerkin 139 menetelmällä 2,58 g:sta (6,53 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin eluotumisjärjestyksessä (150 g:lla silikageeliä seoksen 66 % eetteriä-heksaani ollessa eluenttina) ja CH_2Cl_2 /di-isopropyylieetteriseoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen, 853 mg (33 %) cis-isomeeriä, sp. 107-108°C ja 710 mg (27 %) trans-isomeeriä, sp. 148-149°C.

- cis-isomeeri, MS (m/e) 397 (M^+), 261, 142, 115 ja 91. IR (CHCl_3) 1619, 1601, 1566 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) delta(ppm): 1,99 (d, J=6 Hz, OH), 2,28 (m, CH), 2,63 (dd, J=13, 7 Hz, 1H), 2,86 (dd, J=13, 7 Hz, 1H), 4,02 (d, J=9 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=8, 4 Hz, OCH), 5,26 (s, OCH_2), 6,75 (d, J=8 Hz, ArH), 6,87 (m, 2ArH), 7,25 (m, 5ArH), 7,52 (m, ArH), 7,60 (d, J=8 Hz, ArH), 7,70 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,80 (d, J=8 Hz, ArH), 8,04 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,14 (d, J=8 Hz, ArH).
- Analyyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_3$:

C 78,57; H 5,38; N 3,52 %

Saatu: C 78,61; H 5,80; N 3,47 %

- trans-isomeeri, MS (m/e) 397 (M^+), 255, 142, 115 ja 91. IR (CHCl_3) 1619, 1601, 1566 cm^{-1} .
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) delta(ppm): 2,05 (d, J=6 Hz, OH), 2,18 (m, 1H), 2,52 (dd, J=14, 10 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=14, 6 Hz, 1H), 3,93 (dd, J=13, 4 Hz, 1H), 4,16 (dd, J=12, 2 Hz, 1H), 4,43 (bt, OCH), 5,32 (s, OCH_3), 6,80 (d, J=8 Hz, ArH), 6,92 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 7,00 (d, J=2 Hz, ArH), 7,1-7,3 (m, 5ArH), 7,54 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,66 (d, J=8 Hz, ArH), 7,72 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,82 (d, J=8 Hz, ArH), 8,06 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,18 (d, J=8 Hz, ArH).
- Analyyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_3$:
- C 78,57; H 5,38; N 3,52 %
- Saatu: C 78,54; H 5,76; N 3,47 %

Esimerkki 1823-bentsyyli-6-(2-pyridyyli)metoksi-4-kromanoni

- Esimerkin 138 menetelmällä 5,0 g:sta (19,7 mmoolia) esimerkin 179 otsikon tuotetta ja 4,84 g:sta (29,5 mmoolia) 2-kloorimetyylipyridiini-hydrokloridia saatiin 5,6 g (82 %) tämän otsikon yhdistettä.

Esimerkki 183cis- ja trans-3-bentsyyli-6-(2-pyridyyli)metoksi-4-kromanoli

- Esimerkin 139 menetelmällä 5,60 g:sta (16,2 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin eluotusjärjestyksessä (600 g:lla silikageeliä, eluotusaineena eetteri- ja eetteri-heksaaniseoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen, 3,59 g (54 %) cis-isomeeriä, sp. 125°C ja 1,97 g (35 %) trans-isomeeria, sp. 126-127°C.

- 15 cis-isomeeri, MS (m/e) 347 (M^+), 255, 209, 191, 167, 137, 117 ja 91. IR (CHCl_3) 3653, 3340, 1595, 1574 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})\delta(\text{ppm})$: 2,29 (m, 1H), 2,85 (dd, $J=13$, 7 Hz, 1H), 2,87 (dd, $J=13$, 7 Hz, 1H), 4,03 (d, $J=7$ Hz, CH_2), 4,47 (d, $J=3$ Hz, OCH), 5,10 (s, OCH_2), 6,75 (d, $J=8$ Hz, ArH), 6,83 (m, 2ArH), 20 7,1-7,4 (m, 6ArH), 7,47 (d, $J=8$ Hz, ArH), 7,69 (dd, $J=8$, 8 Hz, ArH) ja 8,53 (d, $J=5$ Hz, ArH).
Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$:

C 76,06; H 6,09; N 4,03 %

- 25 Saatu: C 75,87; H 6,32; N 4,12 %

- trans-isomeeri, MS (m/e) 347 (M^+), 255, 211, 191, 167, 137, 117 ja 91. IR (CHCl_3) 3583, 3376, 1595, 1573 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})\delta(\text{ppm})$: 2,19 (m, 1H), 2,52 (dd, $J=14$, 9 Hz, 1H), 2,72 (dd, $J=14$, 7 Hz, 1H), 3,90 (dd, $J=12$, 6 Hz, 1H), 4,16 (dd, $J=12$, 2 Hz, 1H), 4,43 (d, $J=5$ Hz, OCH), 5,14 (s, OCH_3), 6,78 (d, $J=8$ Hz, ArH), 6,90 (dd, $J=8$, 2 Hz, ArH) 6,95 (d, $J=2$ Hz, ArH), 7,1-7,4 (m, 6ArH), 7,51 (d, $J=8$ Hz, ArH), 7,71 (dd, $J=8$, 8 Hz, ArH) ja 8,54 (d, $J=5$ Hz, ArH).

- 35 Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$:

C 76,06; H 6,09; N 4,03 %

Saatu: C 75,93; H 6,31; N 4,30 %

Esimerkki 184trans-3-bentsyyli-6-(2-pyridyyli)metoksi-4-kromanoli-
hydrokloridi

Esimerkin 118 menetelmällä 800 mg:sta (2,31 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin 841 mg (95 %) tämän otsikon yhdistettä, joka kiteytettiin etanoli-eetteriseoksesta, sp. 138-140°C.

MS (m/e) 347 ($M^+ - HCl$), 255, 211, 191, 137 ja 91.
IR (KBr) 3355, 1615, 1527, 1491 cm^{-1} . 1H -NMR(DMSO- d_6 ,
300 MHz)delta(ppm): 2,10 (m, 1H), 2,44 (dd, J=14, 8 Hz, 1H), 2,77 (dd, J=14, 6 Hz, 1H), 3,84 (dd, J=12, 6 Hz, 1H), 4,05 (dd, J=12, 2 Hz, 1H), 4,30 (d, J=6 Hz, OCH), 5,38 (s, OCH₃), 6,76 (d, J=8 Hz, ArH), 6,93 (dd, J=8, 2 Hz, ArH) 7,08 (d, J=2 Hz, ArH), 7,1-7,4 (m, 5ArH), 7,82 (dd, J=8 Hz, ArH), 7,94 (d, J=8 Hz, ArH), 8,36 (dd, J=8, 8 Hz, ArH) ja 8,82 (d, J=5 Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{22}ClNO_3 \cdot H_2O$:

C 65,75; H 6,02; N 3,49 %

Saatu: C 65,58; H 6,14; N 3,05 %

Esimerkki 1856-hydroksi-3-[3,4-(metyleenidioksi)bentsylideeni]-4-kromanoni

Esimerkin 1 menetelmällä 5,7 g:sta (34,8 mmoolia) 6-hydroksi-4-kromanonia ja 5,21 g:sta (34,8 mmoolia) piperonolia saatiin 9,21 g (90 %) tämän otsikon yhdistettä, tlc (60 % eetteriä/heksaani) Rf 0,30.

1H -NMR(DMSO- d_6)delta(ppm): 5,33 (d, J=2 Hz, CH₂), 6,10 (s, OCH₂O), 7,0 (m, 5ArH), 7,15 (m, ArH) ja 7,61 (t, J=2 Hz, vinyyli H).

Esimerkki 1866-hydroksi-3-[3,4-(metyleenidioksi)bentsyyli]-4-kromanoni

Esimerkin 2 menetelmällä 9,00 g:sta (30,4 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin 7,15 g (79 %) tämän otsikon yhdistettä, tlc (60 % eetteriä-heksaani) Rf 0,38.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6)\text{delta}(\text{ppm}): 2,3-3,3 \text{ (m, 3H)}, 3,9-4,5 \text{ (m, 2H)}, 5,96 \text{ (s, OCH}_2\text{O)} \text{ ja } 6,6-7,6 \text{ (m, 6ArH)}.$

Esimerkki 187

3- $\sqrt{3}$,4-(metyleenidioksi)bentsyyli7-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni

5 Esimerkin 138 menetelmällä 6,90 g:sta (23,1 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta ja 4,96 g:sta (23,1 mmoolia) 2-kloorimetyylikinoliini-hydrokloridia saatiin 5,40 g (53 %) tämän otsikon yhdistettä, tlc (10 % eetteriä-dikloorimetaani) R_f 0,39.

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\text{delta}(\text{ppm}): 2,55 \text{ (m, 1H)}, 3,0 \text{ (m, 2H)}, 4,08 \text{ (dd, } J=12, 12 \text{ Hz, 1H)}, 4,27 \text{ (dd, } J=12, 5 \text{ Hz, 1H)}, 5,35 \text{ (s, OCH}_2\text{)}, 5,97 \text{ (s, OCH}_2\text{O)}, 6.62 \text{ (d, } J=8 \text{ Hz, ArH)}, 6,78 \text{ (m, 2ArH)}, 6,98 \text{ (d, } J=8 \text{ Hz, ArH)}, 7,30 \text{ (m, 2ArH)}, 7,60 \text{ (m, 2ArH)}, 7,76 \text{ (dd, } J=8, 8 \text{ Hz, ArH)}, 7,98 \text{ (m, 2ArH) ja } 8,38 \text{ (d, } J=8 \text{ Hz, ArH)}.$

Esimerkki 188

cis- ja trans-3- $\sqrt{3}$,4-(metyleenidioksi)bentsyyli7-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

20 Esimerkin 139 menetelmällä 3,92 g:sta (8,92 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin eluotumisjärjestyksessä (400 g:lla silikageeliä, eluoitu seoksella 25 % etyyliasetaattia-dikloorimetaani) ja dikloorimetaani-di-isopropyylieetteriseoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen 1,91 g (49 %) cis-isomeeriä, sp. 140-143°C ja 1,16 g (30 %) trans-isomeeriä, sp. 153-155°C.

25 cis-isomeeri, MS (m/e) 441 (M^+), 281, 261, 251, 160, 142, 135 ja 115. IR (CHCl_3) 3590, 3355, 1619, 1601, 1566 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})\text{delta}(\text{ppm}):$

30 1,85 (d, $J=6 \text{ Hz, OH}$), 2,17 (m, 1H), 2,51 (dd, $J=14, 7 \text{ Hz, 1H}$), 2,71 (dd, $J=13, 8 \text{ Hz, 1H}$), 3,97 (d, $J=8 \text{ Hz, 2H}$), 4,41 (bt, OCH; with D_2O : D, $J=3,37 \text{ Hz}$), 5.24 (s, OCH_2), 5,89 (s, OCH_2O), 6,65 (m, 4ArH), 6,83 (m, 2ArH), 7,48 (dd, $J=8, 8 \text{ Hz, ArH}$), 7,57 (d, $J=8 \text{ Hz, ArH}$), 7,67

35 (dd, $J=8, 8 \text{ Hz, ArH}$) 7,76 (d, $J=8 \text{ Hz, ArH}$), 8,00 (d, $J=8 \text{ Hz, ArH}$) ja 8,11 (d, $J=8 \text{ Hz, ArH}$).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{27}H_{23}NO_5$:

C 73,46; H 5,25; N 3,17 %

Saatu: C 73,73; H 5,15; N 3,12 %

trans-isomeeri, MS (m/e) 442 (M^+), 281, 261, 251,
 5 160, 143, 142, 135 ja 115. IR ($CHCl_3$) 3590, 3355,
 1619, 1601, 1566 cm^{-1} . 1H -NMR($CDCl_3$, 300 MHz)delta(ppm):
 2,08 (m, 1H), 2,40 (dd, J=15, 11 Hz, 1H), 2,58 (dd,
 J=14, 6 Hz, 1H), 3,87 (dd, J=12, 5 Hz, 1H), 4,12 (dd,
 J=11, 2 Hz, 1H), 4,38 (bt, OCH; With D_2O : d, J=3,96
 10 Hz), 5,28 (s, OCH_2), 5,89 (s, OCH_2O), 6,54 (d, J=8 Hz,
 ArH), 6,62 (d, J=2 Hz, ArH), 6,67 (d, J=8 Hz, ArH),
 6,75 (d, J=8 Hz, ArH), 6,89 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 6,95
 (d, J=2 Hz, ArH), 7,50 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,62 (d,
 J=8 Hz, ArH), 7,66 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,68 (d, J=8
 15 Hz, ArH), 8,02 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,14 (d, J=8 Hz,
 ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{27}H_{23}NO_5$:

C 73,46; H 5,25; N 3,17 %

Saatu: C 73,89; H 5,08; N 3,16 %

20 Esimerkki 189

6-hydroksi-3-(3,4-dimetoksibentsylideeni)-4-kromanoni

Esimerkin 1 menetelmällä 5,00 g:sta (30,5 mmoolia)
 6-hydroksi-4-kromanonia ja 5,6 g:sta (30,5 mmoolia) ver-
 atraldehydiä saatiin 4,29 g (45 %) tämän otsikon yhdistet-
 25 tä, tlc (66 % eetteriä-heksaani) R_f 0,13.

Esimerkki 190

trans-6-hydroksi-3-(3,4-dimetoksibentsyyli)-4-kromanoli

$0^\circ C$:ssa olleeseen suspensioon, jossa oli 1,20 g
 (33,6 mmoolia) litiumaluminiumhydridiä 26 ml:ssa tetra-
 30 hydrofuraania, lisättiin (hitaasti) suspensio, jossa oli
 4,19 g (13,4 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotet-
 ta 30 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta lämmitet-
 tiin kiehua 30 minuuttia, sitten jäähdytettiin $0^\circ C$:seen
 ja laimennettiin vedellä. Laimennettu reaktioseos tehtiin
 35 happameksi 60 ml:lla 10-prosenttista rikkihappoa ja uutet-
 tiin eetterillä. Orgaaninen uute kuivattiin $MgSO_4$:lla ja

haihdutettiin kuiviin. Raaka tuote puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa 400 g:lla silikageeliä eluoimalla seoksella 50 % etyyliasetaattia/ CH_2Cl_2 , jolloin saatiin (dikloorimetaani-isopropyylieetteriseoksesta kiteyttämisen jälkeen) 900 mg (21 %) tämän otsikon yhdistettä, sp. 165-166°C.

MS (m/e) 316 (M^+), 152, 137, 121 ja 107. IR (KBr) 1593, 1515, 1495 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6)$ delta(ppm): 2,05 (m, 1H), 2,34 (dd, J=15, 10 Hz, 1H), 2,59 (dd, J=15, 6 Hz, 1H), 3,45 (d, J=6 Hz, OH), 3,76 (s, 2OCH₃), 4,05 (dd, J=12, 2 Hz, 1H), 4,26 (t, J=6 Hz, OCH), 6,5-6,8 (m, 6ArH) ja 7,91 (s, OH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5 \cdot 1/8 \text{H}_2\text{O}$:

C 67,86; H 6,41 %

15 Saatu: C 67,81; H 6,37

Esimerkki 191

trans-3-(3,4-dimetoksibentsyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 138 menetelmällä 700 mg:sta (2,22 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta ja 711 mg:sta (3,32 mmoolia) 2-kloorimetyylikinoliini-hydrokloridia saatiin 700 mg (69 %) tämän otsikon yhdistettä, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti-eetteriseoksesta, sp. 175°C.

25 MS (m/e) 457 (M^+), 306, 261, 176, 152, 151, 144, 143 ja 115. IR (KBr) 1617, 1599, 1570 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 300 \text{ MHz})$ delta(ppm): 2,00 (m, 1H), 2,29 (dd, J=14, 9 Hz, 1H), 2,61 (dd, J=14, 6, 1H), 3,70 (s, 2OCH₃), 3,77 (dd, J=12, 6 Hz, 1H), 3,99 (dd, J=12, 2 Hz, 1H), 4,19 (bs, OCH), 5,28 (s, OCH₂), 5,43 (bs, OH), 6,57 (d, J=8 Hz, ArH), 6,66 (d, J=8 Hz, ArH), 6,72 (bs, ArH), 6,78 (d, J=8 Hz, ArH), 6,85 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 6,99 (d, J=2 Hz, ArH), 7,57 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,62 (d, J=8 Hz, ArH), 7,74 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,96 (m, 2ArH) ja 8,37 (d, J=8 Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{27}NO_5$:

C 73,51; H 5,95; N 3,06 %

Saatu: C 73,28; H 5,92; N 2,92 %

Esimerkki 192

5 3S,4R ja 3R,4S-3-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-R-O-asetyyylimandelaatti

Esimerkin 6 menetelmällä 19,97 g:sta (50,30 moolia) esimerkin 181 otsikon trans-tuotetta ja 11,71 g:sta (60,36 moolia) (R)-(-)-O-asetyylimantelihappoa saatiin
 10 eluoitusjärjestyksessä (2,7 kg silikageeliä, eluoiu seoksella 10 % eetteriä-tolueeni), ja dikloorimetaani-eetteristä uudelleen kiteyttämisen jälkeen, 10,87 g (37,7 %) 3S,4R-diastereomeeriä, sp. 142-145°C ja 5,97 g (20,7 %) 3R,4S-diastereomeeriä. Näiden diastereoisomeerien
 15 absoluuttinen konfiguraatio määritettiin röntgensädekristallograafisesti.

3S,4R-diastereoisomeeri: MS (m/e) 573 (M^+), 396, 380, 288, 261, 237, 142 ja 91. IR ($CHCl_3$) 1740, 1612, 1599 cm^{-1} . 1H -NMR($CDCl_3$, 300 MHz)delta(ppm): 2,16 (s, CH₃CO), 2,33 (m, 1H), 2,47 (dd, J=12, 10 Hz, 1H), 2,71 (dd, J=12, 6 Hz, 1H), 3,90 (dd, J=12, 3 Hz, 1H), 4,05 (dd, J=12, 2 Hz, 1H), 5,04 (d, J=14 Hz, 1H), 5,11 (d, J=14 Hz, 1H), 5,63 (d, J=3 Hz, OCH), 5,81 (s, CH), 6,52 (d, J=2 Hz, ArH), 6,74 (d, J=8 Hz, ArH), 6,87 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 7,1-7,45 (m, 10ArH), 7,51 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,57 (d, J=8 Hz, ArH), 7,70 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,80 (d, J=8 Hz, ArH), 8,05 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,15 (d, J=8 Hz, ArH). $[\alpha]_D^{20} = +0,69^\circ$ (asetoni, c = 0,0116)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{31}NO_6$:

30 C 75,38; H 5,45; N 2,44 %

Saatu: C 75,54; H 5,47; N 2,45 %

3R,4S-diastereoisomeeri: MS (m/e) 573 (M^+), 380, 288, 260, 237, 142 ja 91. IR ($CHCl_3$) 1740, 1599 cm^{-1} . 1H -NMR($CDCl_3$, 300 MHz)delta(ppm): 1,99 (m, 1H), 2,18 (s, CH₃CO), 2,37 (dd, J=12, 10 Hz, 1H), 2,53 (dd, J=12, 6 Hz, 1H), 3,76 (d, J=3,29 Hz, CH₂), 5,28 (s, OCH₂), 5,68 (d, J=3 Hz, OCH), 5,87 (s, CH), 6,77 (d, J=8 Hz, ArH), 6,90 (d, J=2 Hz, ArH), 6,94 (dd, J=8, 2 Hz, ArH),

7,01 (d, J=8 Hz, ArH), 7,1-7,45 (m, 9ArH), 7,51 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,7 (m, 2H), 7,80 (d, J=8 Hz, ArH), 8,06 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,18 (d, J=8 Hz, ArH).

$[\alpha]_D^{20} = -41,65^\circ$ (asetoni, $c = 0,0121$)

5 Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{31}NO_6$:

C 75,38; H 5,45; N 2,44 %

Saatu: C 75,13; H 5,51; N 2,39 %

Esimerkki 193

3S-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4R-kromanoli

10 Esimerkin 7 menetelmällä edellisen esimerkin

3S,4R-diastereomeerista saatiin 6,42 g (87 %) otsikon yhdistettä, joka kiteytettiin uudelleen CH_2Cl_2 -di-isopropyylieetteristä, sp. $137-138^\circ C$.

MS, IR ja 1H -NMR olivat identtiset esimerkin 181

15 otsikon raseemisen trans-tuotteen ja seuraavan esimerkin

3R,4S-enantiomeerin arvojen kanssa.

$[\alpha]_D^{20} = +21,6^\circ$ (metanoli, $c = 0,0101$)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{26}H_{23}NO_3$:

C 78,57; H 5,38; N 3,52 %

20 Saatu: C 78,19; H 5,74; N 3,50 %

Esimerkki 194

3R-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4S-kromanoli

Esimerkin 7 menetelmällä 5,91 g:sta (10,3 mmoolia) esimerkin 191 3R,4S-diastereomeeria saatiin 3,76 g (92 %)

25 tämän otsikon yhdistettä, joka kiteytettiin uudelleen

CH_2Cl_2 -di-isopropyylieetteristä, sp. $138^\circ C$.

MS, IR ja 1H -NMR olivat identtiset esimerkin 181

otsikon raseemisen trans-tuotteen ja edellisen esimerkin

3S,4R-enantiomeerin arvojen kanssa.

30 $[\alpha]_D^{20} = -21,9^\circ$ (metanoli, $c = 0,0122$)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{26}H_{23}NO_3$:

C 78,57; H 5,38; N 3,52 %

Saatu: C 78,32; H 5,75; N 3,47 %

Esimerkki 1953-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-4-piperidiinobutyraatti-dihydrokloridi

0°C:ssa olleeseen seokseen, jossa oli 980 mg
 5 (8,04 mmoolia) 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiiniä, 1,25 g
 (6,04 mmoolia) 4-piperidiinovoihappo-hydrokloridia ja
 2,00 g (5,04 mmoolia) esimerkin 181 otsikon trans-tuotet-
 ta 10 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin 1,14 g (5,54 mmoo-
 lia) disykloheksyyli-karbodi-imidiä. Saatua seosta sekoi-
 10 tettiin 15 tuntia 25°C:ssa ja sitten suodatettiin. Suodos
 haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromato-
 grafioimalla kolonnissa 150 g:lla silikageeliä eluoimalla
 seoksella 10 % metanolia-dikloorimetaani, jolloin saatiin
 öljyä. Tämä öljy liuotettiin etanoliin ja tehtiin happa-
 15 meksi 10,1 ml:lla 1-norm. kloorivetyhappoa. Liuotin pois-
 tettiin pyörivässä haihduttimessa ja jäännös kiteytettiin
 dikloorimetaani-di-isopropyylieetteristä, jolloin saatiin
 2,97 g (95 %) tämän otsikon yhdistettä, sp. 145-150°C.

¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz)delta(ppm): 1,25 (m), 1,8 (m),
 20 2,22 (m), 2,38 (m), 2,47 (dd, J=14, 9 Hz, 1H), 2,60
 (dd, J=12, 6 Hz, 1H), 2,81 (m), 2,9-3,2 (m), 3,46 (m),
 3,99 (dd, J=12, 2 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=12, 2 Hz, 1H),
 5,64 (d, J=3 Hz, OCH), 5,76 (d, J=20 Hz, 1H), 5,82 (d,
 J=20 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8 Hz, ArH), 6.96 (m, 2ArH),
 25 7,1-7,3 (m, 5ArH), 7,82 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 8,01 (dd,
 J=8, 8 Hz, ArH), 8,08 (d, J=8 Hz, ArH), 8,12 (d, J=8
 Hz, ArH) ja 8,82 (m, 2ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₃₅H₄₀Cl₂N₂O₄ · H₂O:

C 65,52; H 6,60; N 4,37 %

30 Saatu: C 65,69; H 6,40; N 4,37 %

Esimerkki 1963S-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4R-kromanyyli-4-piperidiinobutyraatti

Esimerkin 195 menetelmällä 3,21 g:sta (8,09 mmoo-
 35 lia) esimerkin 193 otsikon tuotetta ja 2,01 g:sta (9,70
 mmoolia) 4-piperidiinovoihappo-hydrokloridia saatiin

4,45 g (88 %) tämän otsikon tuotetta kiinteänä aineena.

MS (m/e) 550 ($M^+ - 2 \text{ HCl}$), 4,07, 379, 288, 237, 169, 147, 142, 115, 98 ja 91. IR(CHCl_3) 1730, 1647, 1602 cm^{-1} .

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$:

5 C 67,40; H 6,46; N 4,49 %

Saatu: C 67,56; H 6,57; N 4,40 %

$[\alpha]_D^{20} = +44,20^\circ$ (metanoli, c = 0,0119)

Esimerkki 197

10 3R-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4S-kromanyyli-4-piperidiinobutyraatti

Esimerkin 195 menetelmällä 1,88 g:sta (4,74 mmoolia) esimerkin 194 otsikon tuotetta ja 1,18 g:sta (5,68 mmoolia) 4-piperidiinovoihappo-hydrokloridia saatiin 2,68 g (91 %) tämän otsikon tuotetta kiinteänä aineena.

15 MS (m/e) 550 ($M^+ - 2 \text{ HCl}$), 407, 379, 288, 237, 170, 169, 147, 142, 115, 98 ja 91. IR (CHCl_3) 1730, 1646, 1602 cm^{-1} .

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$:

C 67,40; H 6,46; N 4,49 %

20 Saatu: C 67,58; H 6,55; N 4,41 %

$[\alpha]_D^{20} = -43,38^\circ$ (metanoli, c = 0,0114)

Esimerkki 198

trans-3-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-puolisukkinaatti

25 Liuokseen, jossa oli 1,00 g (2,52 mmoolia) esimerkin 181 otsikon trans-tuotetta 8 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin 277 mg (27,7 mmoolia) meripihkahappoanhydridiä ja reaktioseosta lämmitettiin 80°C :ssa 12 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin vakuuissa öljyksi, joka kiteytyi lisättäessä eetteriä. Kiteyttämällä uudelleen dikloorimetaani-di-

30 isopropyylieetteriseoksesta saatiin 912 mg (73 %) tämän otsikon tuotetta, sp. $175-176^\circ\text{C}$.

MS (m/e) 497 (M^+), 396, 379, 362, 261, 237, 142 ja 91. IR (KBr) 1731, 1703 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$

35 delta(ppm): 2,30 (m, 1H), 2,4-2,8 (m, 6H), 3,83,

(dd, J=12, 6 Hz, 1H), 4,00 (dd, J=12, 2 Hz, 1H), 5,29 (d, J=15 Hz, 1H), 5,22 (d, J=15 Hz, 1H), 5.75 (d, J=6 Hz, OCH), 6,70 (d, J=8 Hz, ArH), 6,84 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 6,94 (d, J=2 Hz, ArH), 7,1-7,3 (m, 5ArH), 7,52 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,70 (m, 2ArH), 7,79 (d, J=8 Hz, ArH), 8,15 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,21 (d, J=8 Hz, ArH).
 Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{30}H_{27}NO_6$:
 C 72,42; H 5,47; N 2,82 %
 Saatu: C 72,16; H 5,43; N 2,70 %

10 Esimerkki 199

trans-3-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-puolisukkinaattiesteri, natriumsuola

Liuokseen, jossa oli 300 mg (0,604 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta 50 ml:ssa etanolia, lisättiin 0,604 ml 1-norm. natriumhydroksidia. Reaktioliuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännöstä trituroitiin eetterin kanssa, jolloin saatiin kvantitatiivisin saannoin tämän otsikon tuotetta kiinteänä aineena.

Esimerkki 200

20 trans-3-bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-puolisukkinaattiesteri, etanoliamiinisuola

Liuokseen, jossa oli 300 mg (0,604 mmoolia) esimerkin 198 otsikon tuotetta 50 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin 36,8 mg (0,604 mmoolia) etanoliamiinia. Reaktioliuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännöstä trituroitiin eetterin kanssa, jolloin saatiin kvantitatiivisin saannoin tämän otsikon tuotetta kiinteänä aineena.

Esimerkki 201

6-metoksi-3-(2-pyridyyli)metyleeni-4-kromanoni

30 Esimerkin 1 menetelmällä 20,0 g:sta (0,112 moolia) 6-metoksi-4-kromanonia ja 18,0 g:sta (0,168 moolia) 2-pyridiinikarbaldehydiä saatiin 17,5 g (60 %) tämän otsikon tuotetta, sp. 109-111°C.

MS (m/e) 267 (M^+) ja 117. IR ($CHCl_3$) 1668, 1611, 1586, 1564 cm^{-1} . 1H -NMR($CDCl_3$, 300 MHz)delta(ppm):
 35 3,80 (s, OCH_3), 5,83 (d, J=2 Hz, CH_2), 6,89 (d, J=8 Hz,

ArH), 7,17 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 7,2 (m, ArH), 7,39 (d, J=2 Hz, ArH), 7,46 (d, J=8 Hz, ArH), 7,70 (m, 2ArH) ja 8,67 (d, J=2 Hz, vinyyli H).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{16}H_{13}NO_3$:

5 C 71,90; H 4,90; N 5,24 %

Saatu: C 71,98; H 4,90; N 5,22 %

Esimerkki 202

6-metoksi-3-(2-pyridyylimetyyli)-4-kromanoni

Esimerkin 2 menetelmällä 154 g:sta (0,577 moolia) edellisen esimerkin otsikon tuote saatiin 128 g (82 %) tämän otsikon tuotetta, sp. 112-114°C.

MS (m/e) 269 (M^+), 254, 177, 118, 107 ja 93. IR (KBR) 1684, 1641, 1620, 1588, 1565 cm^{-1} . 1H -NMR($CDCl_3$, 300 MHz) delta(ppm): 2,82 (dd, J=14, 9 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,39 (dd, J=14, 4 Hz, 1H), 3,74 (s, OCH_3), 4,17 (dd, J=10, 9 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=11, 5 Hz, 1H), 6,84 (d, J=8 Hz, ArH), 7,02 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 7,08 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,18 (dd, J=8, 2 Hz), 7,27 (d, J=2 Hz, ArH), 7,56 (ddd, J=8, 8, 2 Hz, ArH) ja 8,47 (d, J=5 Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{16}H_{15}NO_3$:

C 71,13; H 5,57; N 5,12 %

Saatu: C 71,36; H 5,61; N 5,12 %

Esimerkki 203

6-hydroksi-3-(2-pyridyylimetyyli)-4-kromanoni

Esimerkin 3 menetelmällä 128 g:sta (0,474 moolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin 104 g (86 %) tämän otsikon tuotetta, joka kiteytettiin etyyliasetaattista, sp. 150-151°C.

MS (m/e) 255 (M^+), 163, 137, 118, 117 ja 93. IR (KBR) 1691, 1645, 1616, 1599, 1566 cm^{-1} .

1H -NMR($DMSO-d_6$) delta(ppm): 2,81 (dd, J=16, 10 Hz, 1H), 3,2-3,3 (m, 2H ja H_2O), 4,20 (t, J=12 Hz, 1H), 4,36 (dd, J=12, 4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=8 Hz, ArH), 7,01 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 7,10 (d, J=2 Hz, ArH), 7,22 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,31 (d, J=8 Hz, ArH), 7,72 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 8,47 (d, J=5 Hz, ArH) ja 9,50 (bs, OH).

Esimerkki 204cis- ja trans-6-hydroksi-3-(2-pyridyylimetyyli)-4-kromanoli

- Esimerkin 4 menetelmällä 11,5 g:sta (45,1 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin raakaa isomeeriseosta. Tämä seos puhdistettiin ja isomeerit erotettiin kromatografioimalla kolonnissa 830 g:lla silikageeliä eluoimalla seoksella, jossa oli 10 % isopropanolia, 60 % etyyliasetaattia ja 30 % dikloorimetaania, jolloin saatiin eluotumisjärjestyksessä 4,27 g (31 %) cis-isomeeria, sp. 153-155°C ja 5,50 g (40 %) trans-isomeeria, sp. 146-147°C.

- cis-isomeeri, MS (m/e) 257 (M^+), 240, 147, 118 ja 93. IR (KBr) 1617, 1599, 1569 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)delta(ppm): 2,41 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,96 (dd, J=14, 6 Hz, 1H), 3,91 (m, 2H), 4,35 (bs, OCH), 5,36 (d, J=7 Hz, OH), 6,6 (m, 3ArH), 7,22 (m, ArH), 7,31 (d, J=8 Hz, ArH), 7,72 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 8,48 (bs, ArH) ja 8,81 (s, OH).

- 20 Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$:

C 70,02; H 5,88; N 5,44 %

Saatu: C 69,86; H 5,82; N 5,33 %

- trans-isomeeri, MS (m/e) 257 (M^+), 240, 118 ja 93. IR (KBr) 1613, 1595, 1570 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)delta(ppm): 2,32 (m, 1H), 2,61 (dd, J=13, 8 Hz, 1H), 2,88 (dd, J=13, 5 Hz, 1H), 3,82 (dd, J=12, 6 Hz, 1H), 4,07 (dd, J=12, 2 Hz, 1H), 4,25 (t, J=6 Hz, OCH; with D_2O : d, J=6 Hz), 5,47 (d, J=6 Hz, OH), 6,58 (bs, 2ArH), 7,75 (bs, ArH), 7,24 (d, J=8 Hz, ArH), 7,72 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 8,51 (d, J=4 Hz, ArH) ja 8,84 (s, OH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3 \cdot 1/8 \text{H}_2\text{O}$:

C 69,42; H 5,92; N 5,40 %

Saatu: C 69,61; H 5,86, N 5,35 %

Esimerkki 205cis-3-(2-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 5 menetelmällä 5,00 g:sta (19,5 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon cis-tuotetta ja 3,54 g:sta (20,0 mmoolia) 2-kloorimetyylikinoliinia saatiin 4,41 g (57 %) tämän otsikon tuotetta, joka kiteytettiin uudelleen CH_2Cl_2 -di-isopropyylieetteriseoksesta, sp. 115-118°C.

MS (m/e) 398 (M^+), 306, 288, 256, 142, 118 ja 93.
 10 IR (KBr) 1618, 1594, 1566 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3$ 300, MHz)delta(ppm): 2,38 (m, 1H), 2,84 (dd, J=15, 5 Hz, 1H), 3,00 (dd, J=12, 11 Hz, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,38 (d, J=3 Hz, OCH, with D_2O : d, J=3,63 Hz), 5,32 (s, OCH_2), 5,38 (bs, OH), 6,78 (d, J=8 Hz, ArH), 6,88 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 7,01 (d, J=2 Hz, ArH), 7,2 (m, 3H), 7,52 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,65 (m, 3ArH), 7,81 (d, J=8 Hz, ArH), 8,05 (d, J=8 Hz, ArH), 8,16 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,54 (d, J=5 Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$:

20 C 75,36; H 5,56; N 7,03 %
 Saatu: C 75,30; H 5,52; N 6,98 %

Esimerkki 206trans-3-(2-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni

25 Esimerkki 5:n menetelmällä 4,00 g:sta (15,6 mmoolia) esimerkin 204 otsikon trans-tuotetta ja 2,89 g:sta (16,3 mmoolia) 2-kloorimetyylikinoliinia saatiin 3,80 g (61 %) tämän otsikon tuotetta, joka myöskin kiteytettiin CH_2Cl_2 -di-isopropyylieetteriseoksesta, sp. 121-123°C.

30 MS (m/e) 306, 288, 256, 144, 118 ja 93. IR (KBr) 1658, 1619, 1589 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, 300 MHz)delta(ppm): 2,27 (m, 1H), 2,75 (dd, J=13, 6 Hz, 1H), 2,94 (dd, J=13, 7 Hz, 1H), 3,89 (dd, J=12, 6 Hz, 1H), 4,20 (dd, J=12, 2 Hz, 1H), 4,56 (d, J=6,26 Hz, OCH), 5,30 (s, OCH_2), 6,74 (d, J=8 Hz, ArH), 6,87 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 7,12 (m, 3ArH), 7,5-7,9 (m, 5ArH),

8,45 (d, J=8 Hz, ArH), 8,15 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,44 (d, J=5 Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{25}H_{22}N_2O_3$:

C 75,36; H 5,56; N 7,03 %

5 Saatu: C 75,11; H 5,64; N 6,95 %

trans-isomeeri, MS (m/e) 348 (M^+), 331, 256, 238,

118 ja 93. IR ($CHCl_3$) 3200, 1595, 1571 cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$, 300 MHz)delta(ppm): 2,47 (m, 1H), 2,79 (dd, J=15, 6 Hz, 1H), 2,95 (dd, J=13, 6 Hz, 1H), 3,92 (dd, J=11, 9 Hz, 1H), 4,21 (dd, J=11, 3 Hz, 1H), 4,59 (d, J=6 Hz, OCH), 4,98 (bs, OH), 5,14 (s, OCH_2), 6,73 (d, J=8 Hz, ArH), 6,82 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 7,15 (m, 4ArH), 7,49 (d, J=8 Hz, ArH), 7,60 (ddd, J=8, 8, 2 Hz, ArH), 7,68 (ddd, J=8, 8, 2 Hz, ArH), 8,48 (d, J=6 Hz, ArH) ja 8,54 (d, J=6 Hz, ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{20}N_2O_3$:

C 72,40; H 5,79; N 8,04 %

Saatu: C 72,41; H 5,52; N 8,05 %

Esimerkki 207

20 cis- ja trans-6-(2-pyridyyli)metoksi-3-(2-pyridyyli)-4-kromanoli

Esimerkin 78 menetelmällä 10,0 g:sta (38,9 mmoolia) esimerkin 204 otsikon tuotteiden seosta ja 5,08 g:sta (39,9 mmoolia) 2-pikolylikloridia saatiin eluoitusjärjestyksessä (360 g silikageeliä eluoitu käyttämällä eluentina seosta 50 % asetonia-dikloorimetaani) 3,30 g (24 %) cis-isomeeria, sp. 85-95°C ja 5,69 g (42 %) trans-isomeeria, sp. 103-104°C, jotka molemmat kiteytettiin uudelleen CH_2Cl_2 -di-isopropyylieetteriseoksesta.

30 cis-isomeeri, MS (m/e) 348 (M^+), 256, 238, 119, 118, 93 ja 92. IR ($CHCl_3$) 3262, 1595, 1571 cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$, 300 MHz)delta(ppm): 2,37 (m, 1H), 2,83 (dd, J=12, 5, 1H), 2,99 (dd, J=12, 11 Hz, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,38 (d, J=4 Hz, OCH), 5,11 (s, OCH_2), 5,36 (bs, OH), 6,73 (d, J=8 Hz, ArH), 6,82 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 6,93 (d, J=2 Hz, ArH), 7,2 (m, 3ArH), 7,46 (d, J=8 Hz, ArH), 7,63 (m, 2ArH) ja 8,52 (m, 2ArH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{20}N_2O_3 \cdot 3/4H_2O$:

C 69,69; H 5,99; N 7,74 %

Saatu: C 69,89; H 5,69; N 7,88 %

Esimerkki 208

5 3R,4S- ja 3S,4R-3-(2-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)-metoksi-4-kromanyyli-R-O-asetyylimandelaatti

Esimerkin 192 menetelmällä 4,78 g:sta (12,0 mmoolia) esimerkin 206 otsikon tuotetta ja 3,20 g:sta (16,5 mmoolia) (R)-(-)-O-asetyylimantelihappoa saatiin eluotumisjärjestyksessä (1,2 kg:sta silikageeliä eluoimalla seoksella 33 % etyyliasetaattia-dikloorimetaani) ja CH_2Cl_2 -di-isopropyylieetteriseoksesta kiteyttämisen jälkeen, 980 mg (14 %) 3R,4S-diastereomeeria, sp. 97-102°C ja 1,64 g (24 %) 3S,4R-diastereomeeria, sp. 109-110°C.

15 3R,4S-diastereomeeri, 1H -NMR($CDCl_3$, 300

MHz)delta(ppm): 2,18 (s, CH_3CO), 2,33 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 5,28 (s, OCH_2), 5,72 (d, J=4 Hz, OCH), 5,87 (s, CH), 6,78 (d, J=8 Hz, ArH), 6,9 (m, 3ArH), 7,07 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,35 (m, 6ArH), 7.51 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,68 (m, 2ArH), 7,80 (d, J=8 Hz, ArH), 8,05 (d, J=8 Hz, ArH), 8,18 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,48 (d, J=5 Hz, ArH).

20 3S,4R-diastereomeeri, 1H -NMR($CDCl_3$, 300

MHz)delta(ppm): 2,17 (s, CH_3CO), 2,65 (bs, OH), 2,75 (dd, J=9, 9 Hz, 1H), 2,87 (dd, J=12, 6 Hz, 1H), 3,97 (dd, J=12, 3 Hz, 1H), 5,04 (d, J=14 Hz, 1H), 5,11 (d, J=14 Hz, 1H), 5,71 (d, J=4 Hz, OCH), 5,85 (s, CH), 6,55 (d, J=2 Hz, ArH), 6,73 (d, J=8 Hz, ArH), 6,87 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 7,09 (m, 2ArH), 7,25 (m, 3ArH), 7,38 (m, 2ArH), 7,55 (m, 3ArH), 7,71 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,81 (d, J=8 Hz, ArH), 8,07 (d, J=8 Hz, ArH), 8,17 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,52 (d, J=4 Hz, ArH).

Esimerkki 209

3R-(2-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4S-kromanoli

35 Esimerkin 7 menetelmällä 949 mg:sta (1,64 mmoolia) edellisen esimerkin 4S,3R-diastereomeeria saatiin 470 mg

(72 %) tämän otsikon tuotetta, joka kiteytettiin uudelleen CH_2Cl_2 -di-isopropyylieetteriseoksesta, sp. 142-143°C.

MS, IR ja ^1H -NMR ovat identtiset esimerkin 206 raseemisen trans-tuotteen arvojen kanssa.

- 5 Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$:

C 74,52; H 5,63; N 6,95 %

Saatu: C 74,68; H 5,54; N 6,96 %

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18,51^\circ$ (metanoli, 0,01345)

Esimerkki 210

- 10 3S-(2-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4R-kromanoli

Esimerkin 7 menetelmällä 1,60 g:sta (2,78 mmoolia) esimerkin 208 3S,4R-diastereomeeria saatiin 900 mg (82 %) tämän otsikon tuotetta, joka kiteytettiin uudelleen

- 15 CH_2Cl_2 -di-isopropyylieetteriseoksesta, sp. 142-143°C.

MS, IR ja ^1H -NMR ovat identtiset esimerkin 206 raseemisen trans-tuotteen arvojen kanssa.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$:

C 74,52; H 5,63; N 6,95 %

- 20 Saatu: C 74,71; H 5,58; N 6,98 %

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17,74^\circ$ (metanoli, 0,0155)

Esimerkki 211

cis-3-(3-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli-dihydrokloridi

- 25 Esimerkin 184 menetelmällä cis-3-(2-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli (1,00 g, 2,51 mmoolia) muutettiin 830 mg:ksi (70 %) otsikon dihydrokloridisuolaa, joka kiteytettiin etanolin, eetterin ja veden seoksesta, sp. 110°C (hajoten).

- 30 Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

C 59,18; H 5,56; N 5,52 %

Saatu: C 59,04; H 5,32; N 5,44 %

Esimerkki 212

trans-3-(3-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli-dihydrokloridi

- 35

Esimerkin 184 menetelmällä esimerkin 4 otsikon trans-tuote (560 mg, 1,41 mmoolia) muutettiin 572 mg:ksi

(87 %) otsikon dihydrokloridia, joka kiteytettiin asetonista, etanolista ja eetteristä, sp. 197°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{25}H_{24}Cl_2N_2O_3 \cdot 1/4H_2O$:

C 63,10; H 5,19; N 5,89 %

5 Saatu: C 63,24; H 5,16; N 5,85 %

Esimerkki 213

3-[4-(etoksikarbonyyli ja metoksikarbonyyli)-2-pyridyyli]-7-metyyleeni-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni

Esimerkin 1 menetelmällä 12,1 g:sta (39,7 mmoolia) esimerkin 55 otsikon tuotetta ja 7,10 g:sta (39,7 mmoolia) 4-karboetoksi-2-pyridiinikarbaldehydiä saatiin 11,8 g (64 %) tämän otsikon tuotteita, metyyli- ja etyyliesterien seosta.

1H -NMR($CDCl_3$, 300 MHz)delta(ppm): 1,40 (t, J=6 Hz, CH_3), 3,95 (s, OCH_3), 4,39 (g, J=6, OCH_2 etyyliesteristä), 5,36 (s, OCH_2), 5,81 (d, J=2 Hz, CH_2), 6,91 (d, J=8 Hz, ArH), 2,2 (m, 2ArH), 7,4-7,8 (m, 5ArH), 7,98 (bs, vinyl H), 8,05 (d, J=8 Hz, ArH), 8,15 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,79 (d, J=5 Hz, ArH).

Esimerkki 214

3-[4-(etoksikarbonyyli ja metoksikarbonyyli)-2-pyridyyli]-7-metyyli-6-(2-kinolyyli)metoksikromanoni

Esimerkin 2 menetelmällä 11,8 g:sta (25,3 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin tetrahydrofuraanissa 11,7 g (99 %) tämän otsikon tuotteita etyyli- ja metyyliesterien seoksena.

1H -NMR($CDCl_3$, 300 MHz)delta(ppm): 1,35 (t, J=6 Hz, CH_3), 2,87 (dd, J=15, 10 Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,89 (s, OCH_3), 4,16 (t, J=11 Hz, 1H), 4,34 (g, J=6 Hz, OCH_2 esteristä), 4,43 (dd, J=11, 5 Hz, 1H), 5,29 (s, OCH_2), 6,85 (d, J=8 Hz, ArH), 7,15 (m, ArH), 7,4-7,8 (m, 7ArH), 8,01 (d, J=8 Hz, ArH), 8,11 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,59 (d, J=5 Hz, ArH).

Esimerkki 215cis- ja trans-3-[4-(hydroksimetyyli)-2-pyridyyli]-
metyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

5 Esimerkin 190 menetelmällä, käyttämällä riittävästi
 LiAlH₄:ä sekä ketoni- että esteriryhmien pelkistämiseen,
 11,7 g:sta (25,0 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuo-
 tetta saatiin eluoitusjärjestyksessä (käyttämällä 650 g
 silikageeliä, eluoimalla asetonilla) 1,98 g (19 %) otsikon
 10 cis-tuotetta lasimaisena aineena ja 2,04 g otsikon trans-
 tuotetta, joka kiteytettiin etyyliasetaatista, sp.
 147-149°C.

cis-isomeeri, MS (m/e) 306 (M⁺), 286, 148, 123 ja
 115. IR (KBr) 1608, 1561 cm⁻¹. ¹H-NMR(CDCl₃, 300
 MHz)delta(ppm): 2,26 (m, 1H), 2,71 (dd, J=14, 6 Hz,
 15 1H), 2,87 (dd, J=14, 10 Hz, 1H), 3,95 (m, 2H), 4,25 (d,
 J=4 Hz, OCH), 4,62 (s, OCH₂), 5,18 (s, OCH₂), 6,65 (d,
 J=8 Hz, ArH), 6,77 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 6,94 (d, J=2
 Hz, ArH), 7,06 (d, J=6 Hz, ArH), 7,16 (d, J=8 Hz, ArH),
 7,44 (dd, J=8, 8 Hz, ArH), 7,54 (d, J=8 Hz, ArH), 7,62
 20 (ddd, J=8, 8, 1,5 Hz, ArH), 7,72 (d, J=8 Hz, ArH), 7,96
 (d, J=8 Hz, ArH), 8,07 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,32 (d,
 Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₆H₂₄N₂O₄ · 3/4H₂O:

C 70,65; H 5,81; N 6,34 %

Saatu: C 70,49; H 5,80; N 5,98 %

25 trans-isomeeri, MS (m/e) 306 (M⁺), 148, 123, 115

94. IR (KBr) 1602, 1557 cm⁻¹. ¹H-NMR(CDCl₃, 300
 MHz)delta(ppm): 2,39 (m, 1H), 2,72 (dd, J=15, 6 Hz,
 1H), 2,88 (dd, J=14, 7 Hz, 1H), 3,85 (dd, J=10, 8 Hz,
 1H), 4,14 (dd, J=12, 2 Hz, 1H), 4,51 (d, J=7 Hz, OCH),
 30 4,66 (s, OCH₂), 5,24 (s, OCH₂), 6,67 (d, J=8 Hz, ArH),
 6,80 (dd, J=8, 2 Hz, ArH), 7,05 (m, 3ArH), 7,47 (dd,
 J=8, 8 Hz, ArH), 7,61 (d, J=8 Hz, ArH), 7,66 (dd, J=8,
 8 Hz, ArH), 7,76 (d, J=8 Hz, ArH), 8,00 (d, J=8 Hz,
 ArH), 8,12 (d, J=8 Hz, ArH) ja 8,33 (d, J=8 Hz, ArH).

35 Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₆H₂₄N₂O₄ · H₂O:

C 69,94; H 5,87; N 6,27 %

Saatu: C 70,21; H 5,49; N 6,23 %

Esimerkki 2163-bentsyyli-6-(6-fluori-2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni

- Esimerkin 55 menetelmällä 1,00 g:sta (3,94 mmoolia) esimerkin 179 otsikon tuotetta ja 847 mg:sta (4,33 mmoolia)
- 5 6-fluori-2-kloorimetyylikinoliinia saatiin 1,38 g (85 %) tämän otsikon tuotetta, joka kiteytettiin uudelleen CH_2Cl_2 -di-isopropyylieetteriseoksesta, sp. 142-143,5°C.
- MS (m/e) 413 (M^+), 160, 134, ja 91. IR (CHCl_3) 1687, 1628, 1609, 1585, 1567 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300$
- 10 MHz)delta(ppm): 2,62 (dd, J=15, 12 Hz, 1H), 2,88 (8-line m, 1H), 3,26 (dd, J=14, 4 Hz, 1H), 4,11 (dd, J=11, 8 Hz, 1H), 4,31 (dd, J=10, 4 Hz, 1H), 5,33 (s, OCH_2), 6,91 (d, J=8 Hz, ArH), 7,25 (m, 6ArH), 7,45 (m, 3ArH), 7,63 (d, J=8 Hz, ArH), 8,06 (dd, J=12, 8 Hz,
- 15 ArH) ja 8,12 (d, J=8 Hz, ArH).
 Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$:
 C 75,53; H 4,88; N 3,39 %
 Saatu: C 75,53; H 4,33; N 3,44 %

Esimerkki 217

- 20 cis- ja trans-3-bentsyyli-6-(6-fluori-2-kinolyyli)-4-kromanoli

- Esimerkin 4 menetelmällä 1,33 g:sta (3,22 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin, eluoitumisjärjestyksessä (130 g silikageeliä eluoitu seoksella 10 %
- 25 eetteriä-dikloorimetaani) ja kiteyttämällä sen jälkeen uudelleen dikloorimetaani-di-isopropyylieetteriseoksesta, 691 mg (52 %) otsikon cis-tuotetta sp. 145-147°C ja 444 mg (33 %) otsikon trans-tuotetta, sp. 154-155°C.

Esimerkki 218

- 30 6-bentsyylioksi-3-(1-imidatsolyyli)metyyli-4-kromanoni

- Liuosta, jossa oli 3,7 g 6-bentsyylioksi-3-metyleen-4-kromanonia ja 3,7 g imidatsolia 50 cm^3 :ssä DMF:a, lämmitettiin 60°C:ssa 1,5 tuntia. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä, kaadettiin sitten veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin
- 35 Na_2SO_4 :lla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 4 g

raakaa tuotetta, joka puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen CH_2Cl_2 /eetteriseoksesta, jolloin saatiin 3 g otsikon tuotetta, sp. $108-110^\circ\text{C}$. MS laskettu yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: 334,1317; saatu: 334,1317.

5 Esimerkki 219

6-hydroksi-3-(1-imidatsolyyli)metyyli-4-kromanoni

Esimerkin 2 menetelmällä 3 g edellisen esimerkin otsikon tuotetta muutettiin 2 g:ksi tämän otsikon tuotetta, tlc (CH_2Cl_2 : CH_3OH = 9:1) R_f 0,5.

10 Esimerkki 220

cis- ja trans-6-hydroksi-3-1-imidatsolyyli)metyyli-4-kromanoli

Esimerkin 39 menetelmällä 2 g edellisen esimerkin otsikon tuotetta muutettiin otsikon tuotteiden seokseksi, 15 1,8 g, tlc (CH_2Cl_2 : CH_3OH = 9:1) R_f 0,15 (cis-isomeeri) ja 0,17 (trans-isomeeri).

Esimerkki 221

cis- ja trans-3-(1-imidatsolyyli)metyyli-6-(2-kinolyyli)-metoksi-4-kromanoli

20 Esimerkin 13 menetelmällä 1,8 g edellisen esimerkin otsikon cis- ja trans-tuotteiden seosta muutettiin tämän otsikon cis- ja trans-tuotteiden seokseksi, jotka erotettiin silikageelillä eluoimalla CH_2Cl_2 /MeOH-seoksella. Saatiin polaarittomampaa cis-isomeeria (680 mg); se kiteytettiin uudelleen CH_3OH /etyyliasetatiseoksella, jolloin saatiin 25 500 mg puhdasta otsikon cis-tuotetta, sp. 168°C . MS laskettu yhdisteelle $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: 387,1610; saatu: 387,1613.

30 Polaarisempi trans-isomeeri (720 mg) kiteytettiin uudelleen tetrahydrofuraanista ja etyyliasetaatista, jolloin saatiin 440 mg puhdasta otsikon trans-tuotetta, sp. $142-144^\circ\text{C}$.

Esimerkki 222

35 6-bentsyylioksi-3-(3-metoksikarbonyyli)bentsylideeni)-4-kromanoni

Esimerkin 1 menetelmällä 6-bentsyylioksi-4-kromanoni (2,5 g, 0,0098 moolia) muutettiin tämän otsikon tuot-

teeksi, 5,76 g, hartsina, tlc (CH_2Cl_2 :heksaani = 9:1)
Rf 0,5.

Esimerkki 223

6-hydroksi-3-(3-metoksikarbonyyli)bentsyyli-4-kromanoni

- 5 Edellisen esimerkin otsikon tuotetta (5,74 g) hyd-
rattiin 167 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 83 ml:ssa etyyli-
asetaatia 50 psig:n paineessa 24 tuntia 2,5 g:lla 10-
prosentista Pd/C:ltä, jonka ajan kuluttua tlc (CH_2Cl_2 :
etyyliasetaatti = 9:1) osoitti konversion halutuksi tuot-
10 teeksi tapahtuneen täydellisesti. Katalyytti otettiin tal-
teen suodattamalla piimaan läpi ja suodos haihdutettiin
kuiviin, jolloin saatiin tämän otsikon tuotetta keltaise-
na hartsina, 3,0 g; tlc (CH_2Cl_2 :heksaani = 9:1) Rf 0,07.

Esimerkki 224

- 15 cis- ja trans-3-(3-metoksikarbonyyli)bentsyyli-4,6-
kromaanidioli

- Edellisen esimerkin otsikon tuote (4,38 g, 0,014
moolia) ja NaBH_4 (0,568 g, 0,015 moolia) yhdistettiin
65 ml:ssa CH_3OH :a ja sekoitettiin 30 minuuttia. Sitten
20 lisättiin silikageeliä ja seos haihdutettiin kuiviin, pan-
tiin 25 cm x 10 cm:n silikageelikolonniin ja otsikon tuot-
teiden seos eluoitiin 2500 ml:lla CH_2Cl_2 :isopropanoli-
seosta 49:1, jolloin saatiin, kuiviin haihduttamisen jäl-
keen, fraktioina 2,2 g tämän otsikon tuotteiden seosta,
25 tlc (CH_2Cl_2 :isopropanoli=29:1) Rf 0,31 (cis-isomeeria) ja
0,28 (trans-isomeeria).

Esimerkki 225

cis- ja trans-3-(3-metoksikarbonyyli)bentsyyli-6-(2-
pyridyyli)metoksi-4-kromanoli

- 30 Esimerkin 78 menetelmällä edellisen esimerkin otsi-
kon tuote muutettiin tämän otsikon tuotteiksi, jotka ero-
tettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä
eluoimalla CH_2Cl_2 :isopropanoliseoksella 33:1, jolloin saa-
tiin 0,463 g polaarittomampaa cis-isomeeria, tlc (kehitet-
35 ty 3 kertaa seoksella CH_2Cl_2 :isopropanoli = 33:1) Rf 0,4
ja edellä mainitun cis-isomeerin seosta polaarisemman
trans-isomeerin (Rf 0,3 samassa tlc-seoksessa) kanssa.

cis-isomeeri puhdistettiin edelleen kromatografioimalla kolonnissa seoksen tolueeni:etyyliasetaatti = 3:2 ollessa eluenttina, jolloin saanto aleni 0,422 g:aan.

Esimerkki 226

- 5 cis-3-(3-karboksibentsyyli)-6-(2-pyridyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 42 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon cis-tuote (0,42 g, 0,001 moolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, puhdistettiin kromatografioimalla silika-
 10 geelillä käyttämällä eluenttina seosta $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 6:1$ ja kiteytettiin uudelleen isopropyylieetteri/ CH_2Cl_2 /heksaaniseoksesta, 0,26 g, sp. 196,5-197,5°C; MS (m/e) laskettu: 391,1424, saatu: 391,1425.

Esimerkki 227

- 15 cis-3-(3-metoksifenoksi)-6-(2-pyridyyli)metoksi-4-kromanyyli-dimetyyliglyksinaattiesteridihydrokloridisuola

Esimerkin 117 menetelmällä 0,125 g esimerkin 113 otsikon cis-tuotetta muutettiin tämän otsikon tuotteen vapaaksi emäs-muodoksi, puhdistettiin kromatografioimalla
 20 käyttämällä eluenttina seosta CH_2Cl_2 :isopropanoli = 29:1, 0,061 g:ksi (37 %), joka vuorostaan muutettiin dihydrokloridisuolaksi esimerkin 118 mukaisesti, 0,68 g, sp. yli 250°C (hajaantuu sulamatta 95-150°C:n yläpuolelle).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ delta (ppm): 2,82 (s, 6H), 3,73 (s, 3H),
 25 4,16-4,5 (m, 3H), 5,1-5,21 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,3-6,4 (m, 1H), 6,51-6,70 (m, 3H), 6,83-6,93 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,12-7,29 (m, 1H), 7,62-7,73 (m, 1H), 7,73-7,91 (m, 1H), 8,13-8,4 (m, 1H), 8,67-8,83 (m, 1H).

Esimerkki 228

- 30 3-(3-pyridyyli)metyleeni-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni

Esimerkin 1 menetelmällä 3,40 g:sta (11,1 mmoolia) esimerkin 55 otsikon tuotetta ja 1,19 g:sta (11,1 mmoolia) pyridiini-3-karbaldehydiä saatiin 1,6 g (36 %) tämän otsikon tuotetta, sp. 163-165°C.

MS (m/e) 394 (M^+), 302, 142, 116 ja 115.
 IR (KBr) 1639, 1613, 1584 cm^{-1} .

Esimerkki 2293-(3-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni

Menetelmä A

- 5 Esimerkin 2 menetelmällä 1,00 g:sta (2,53 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin 530 mg (53 %) tämän otsikon tuotetta, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaat-
 ti-heksaaniseoksesta, sp. 108-110°C.

MS (m/e) 396 (M^+), 304, 142, 116, 115, 107 ja 92.

- 10 IR (KBr) 1681, 1614, 1601, 1574, 1562 cm^{-1} .

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ Hz})\delta(\text{ppm}): 2,73 (\text{dd}, J=14, 11 \text{ Hz}, 1\text{H}), 2,89 (\text{m}, 1\text{H}), 3,13 (\text{dd}, J=15, 5 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4,11 (\text{dd}, J=12, 9 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4,34 (\text{dd}, J=15, 11 \text{ Hz}, 1\text{H}), 5,34 (\text{s}, \text{CH}_2), 6,91 (\text{d}, J=8 \text{ Hz}, \text{ArH}), 7,23 (\text{m}, 2\text{ArH}), 7,53 (\text{m}, 3\text{ArH}), 7,62 (\text{d}, J=8 \text{ Hz}, \text{ArH}), 7,71 (\text{dd}, J=8, 8 \text{ Hz}, \text{ArH}), 7,80 (\text{d}, J=8 \text{ Hz}, \text{ArH}), 8,07 (\text{d}, J=8 \text{ Hz}, \text{ArH}), 8,17 (\text{d}, J=8 \text{ Hz}, \text{ArH}) \text{ ja } 8,47 (\text{bs}, \text{ArH}).$

Analyyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$:

C 75,74; H 5,09; N 7,07 %

- 20 Saatu: C 75,64; H 4,76; N 6,97 %

Menetelmä B

- 5°C:ssa olleeseen seokseen, jossa oli 22,2 g (55,7 mmoolia) esimerkin 5 otsikon trans-tuotetta 75 ml:ssa vettä, lisättiin 5,9 ml (111 mmoolia) väkevää rikkihappoa.
- 25 Tähän liuokseen lisättiin 300 ml asetonia ja sitten lisättiin nopeasti 79,6 ml (55,7 mmoolia) 0,7-molaarista Jones -reagenssia. Saatua seosta sekoitettiin tunnin ajan 25°C:ssa ja sitten lisättiin kyllästettyä natriumvetykarbonaattia (300 ml). Laimennettu reaktioseos uutettiin kahdesti 150 ml:lla etyyliasetaat-
 ti-heksaaniseoksesta ja kriteyttämällä uudelleen etyyliasetaat-
 ti-heksaaniseoksesta saatiin tuotetta, joka oli identtinen tämän menetelmän A tuotteen kanssa.

Tällä menetelmällä, sovellettuna esimerkin 5 otsikon cis-tuotteen yhteydessä, muodostuu samaa tuotetta. Sovellettaessa sitä esimerkin 7 tuotteen yhteydessä, muodostuu 3S-(3-pyridyyli)metyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanonia. Sovellettaessa sitä esimerkin 8 tuotteen yhteydessä, muodostuu 3R-(3-pyridyyli)metyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanonia.

Esimerkki 230

cis-3-(3-pyridyyli)metyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 4A menetelmällä 5,00 g:sta (12,6 mmoolia) edellisen esimerkin otsikon tuotetta saatiin 3,75 g (74 %) tämän otsikon tuotetta, joka (kloroformi-di-isopropyylieetteriseoksesta kiteyttämisen jälkeen) oli identtinen saman tuotteen kanssa, jota oli valmistettu esimerkin 5A menetelmän mukaisesti.

Esimerkki 231

trans-3-bentsyyli-6-(6-kloori-2-pyridyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 5 menetelmällä 0,50 g (1,96 mmoolia) trans-3-bentsyyli-4,6-kromaanidiolia ja 445 mg (2,16 mmoolia) 2-kloori-6-(bromimetyyli)pyridiiniä muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, joka puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen CH_2Cl_2 /heksaaniseoksesta, jolloin saatiin 0,50 g (67 %) tämän otsikon yhdistettä, sp. 117-119°C.

MS (m/e) 381 (M^+), 363, ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 137, 91 (100 %); hyvä erottuminen 363,0986 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$). IR (CHCl_3) 3674, 3577, 3011, 1602, 1588, 1491, 1261, 1157, 1013, 991, 852 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)delta(ppm): 7,91 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7,15-7,32 (m, 5H), 6,98 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J=9.7, 3.7$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4.25 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4,02 (dd, $J=10.3, 3.1$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J=10.3, 6.0$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J=12.5, 6.1$ Hz, 1H), 2,41 (dd, $J=12.5, 8.6$ Hz, 1H) ja 2,03-2,10 (m, 1H).

Esimerkki 232trans-6-(6-kloori-2-pyridyyli)metoksi-3-(3-pyridyyli)-
metyyli-4-kromanoli

Esimerkin 5 menetelmällä 500 mg (1,95 mmoolia)
 5 trans-3-(3-pyridyyli)metyyli,4,6-kromaanidiolia ja 442 mg
 (2,14 mmoolia) 2-kloori-6-(bromimetyyli)pyridiiniä muutet-
 tiin tämän otsikon tuotteeksi, puhdistettiin flash-kroma-
 tografioimalla silikageelikolonissa käyttämällä eluenttina
 seosta isopropyylialkoholi:etyyliasetatti:CH₂Cl₂ suhtees-
 10 sa 1:2:17, jolloin saatiin 0,11 g (14 %) tämän otsikon
 yhdistettä lasimaisena aineena.

MS (m/e) 382 (M⁺), 256, 137, 9 (100 %); hyvä
 erottuminen 382,1039. IR (CHCl₃) 3589, 2923, 1587,
 1491, 1421, 1261, 1157, 1140, 1012, 852 cm⁻¹.

15 ¹H-NMR(DMSO-d₆)delta(ppm): 8,42 (dd, J=5,0, 1,5 Hz,
 1H), 8,38 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,85 (t, J=7,8 Hz, 1H),
 7,61 (dt, J=7,8, 1.2 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Hz, 1H),
 7,43 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=7.8, 5,0 Hz, 1H),
 6,96 (d, J=3,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=8,5, 3,6 Hz, 1H),
 20 6,68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5,53 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,07
 (s, 2H), 4,24 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,00 (dd, J=10,9, 3,1
 Hz, 1H), 3,78 (dd, J=10,9, 5,8 Hz, 1H), 2,72 (dd,
 J=13,9, 6,0 Hz, 1H), 2,43 (dd, J=13,9, 8,7 Hz, 1H) ja
 2,01-2,14 (m, 1H).

25 Esimerkki 233trans-3-bentsyyli-6-(6-metyyli-2-pyridyyli)metoksi-4-
kromanoli

Esimerkin 5 menetelmällä 500 mg (1,96 mmoolia)
 trans-3-bentsyyli-4,6-kromaanidiolia ja 401 mg (2-bromi-
 30 metyyli)-6-metyyli-pyridiiniä muutettiin tämän otsikon
 tuotteeksi, puhdistettiin flash-kromatografioimalla silika-
 geelillä käyttämällä eluenttina etyyliasetatti/heksaani-
 seosta 1:1, jolloin saatiin 0,38 g (53 %) tämän otsikon
 tuotetta valkeina kiteinä, sp. 87-90°C.

35 MS (m/e) 361 (M⁺), 343 (M⁺-H₂O), 91; hyvä erottu-
 minen 361,1692. IR (CHCl₃) 3586, 2923, 1598, 1492, 1454,
 1257, 1230, 1014, 681 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)delta(ppm): 7,67 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,08-7,32 (m, 7H), 6,95 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J=9,7, 3,7$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,25 (t, $J=5,7$ Hz, 1H),
 5 4,02 (dd, $J=10,3, 3,1$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J=10,3, 6,0$ Hz, 1H), 2,72 (dd, $J=12,5, 6,1$ Hz, 1H), 2,40 (dd, $J=12,5, 8,6$ Hz, 1H) ja 2,00-2,12 (m, 1H).

Esimerkki 234

trans-6-(6-metyyli-2-pyridyyli)metoksi-3-(3-pyridyyli)-
 10 metyyli-4-kromanoli

Esimerkin 5 menetelmällä, 0,50 g (1,95 mmoolia) trans-3-(3-pyridyyli-metyyli)-4,6-kromaanidiolia ja 400 mg (2,15 mmoolia) 2-(bromimetyyli)-6-metyylipyridiiniä muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, puhdistettiin flash-kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina etyyliasettaattia, jolloin saatiin puhdistettua otsikon tuotetta, 0,14 g (20 %), sp. 66-68°C.

MS (m/e) 362 (M^+ , 100 %), 344 (M^+-H_2O), 256, 92; hyvä erottuminen 362,1615. IR (CHCl_3) 3589, 2921, 1597,
 20 1491, 1458, 1255, 1156, 1015, 850 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)delta(ppm): 8,42 (dd, $J=5,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,57 (dt, $J=7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J=7,8, 5,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=7,8$ Hz, 1H),
 25 6,96 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J=8,5, 3,6$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J=5,5$ Hz, 1H -OH), 5,05 (s, 2H), 4,24 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J=10,9, 3,1$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J=10,9, 5,8$ Hz, 1H), 2,72 (dd, $J=13,9, 6,0$ Hz, 1H), 2,43 (dd, $J=13,9, 8,7$ Hz, 1H) ja
 30 2,02-2,14 (m, 1H).

Esimerkki 235

trans-6-(2-pyridyyli)metoksi-3-(3-pyridyyli)metyyli-4-
kromanoli

Esimerkin 5 menetelmällä 500 mg (1,95 mmoolia)
 35 trans-3-(3-pyridyyli-metyyli)-4,6-kromaanidiolia ja 266 mg (2,09 mmoolia) 2-pikolylikloridia muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, puhdistettiin flash-kromatografioimalla

100 g:lla silikageeliä käyttämällä eluenttina CH_3OH :
eetteriseosta 1:19, jolloin saatiin 136 mg (20 %) tämän
otsikon yhdistettä öljynä.

MS (m/e) 348 (M^+), 256, 92 (100 %); hyvä erottumi-
5 nen 348,1429. IR (CHCl_3) 3592, 2957, 1595, 1491, 1262,
1206, 1015 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)delta(ppm): 8,54 (dt, $J=4,8, 1,8$ Hz,
1H), 8,40 (dd, $J=5,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J=1,2$ Hz,
1H), 7,81 (dt, $J=1,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (dt, $J=7,8, 1,2$
10 Hz, 1H), 7,49 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H),
6,98 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J=8,5, 3,6$ Hz, 1H),
6,69 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J=6$ Hz, 1H, -OH), 5,10
(s, 2H), 4,26 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J=10,9, 3,1$
Hz, 1H), 3,80 (dd, $J=10,9, 5,8$ Hz, 1H), 2,73 (dd,
15 $J=13,9, 6,0$ Hz, 1H), 2,46 (dd, $J=13,9, 8,7$ Hz, 1H) ja
2,04-2,16 (m, 1H).

Esimerkki 236

cis-6-(3-bromi-6-metyyli-2-pyridyyli)metoksi-3-(3-pyridyy-
li)metyyli-4-kromanoli

20 Esimerkin 5 menetelmällä 203 mg (0,79 mmoolia) esi-
merkin 4A otsikon tuotetta ja 218 mg (0,82 mmoolia) 3-
bromi-2-(bromimetyyli)-6-metyylipyridiiniä muutettiin tä-
män otsikon tuotteeksi, puhdistettiin flash-kromatografioi-
malla silikageelillä käyttämällä eluenttina etyyliasetaat-
25 tia, jolloin saatiin 93 mg (38 %) puhdistettua otsikon yh-
distettä lasimaisena aineena.

MS (m/e) 440 (M^+), 442 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 256 (100 %), 92;
hyvä erottuminen 440,0682. IR (CHCl_3) 3588, 2949, 1576,
1491, 1443, 1275, 1237, 1192, 1151, 1020 cm^{-1} .

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)delta(ppm): 8,49 (d, $J=1,2$ Hz, 1H),
8,44 (dd, $J=5,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=8,2$ Hz, 1H),
7,74 (dt, $J=7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J=7,8, 5,0$ Hz,
1H), 7,22 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=3,5$ Hz, 1H),
6,86 (dd, $J=9,0, 3,5$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J=9,0$ Hz, 1H),
35 5,47 (d, $J=5,5$ Hz, 1H, OH), 4,30 (t, $J=5,5$ Hz, 1H),
3,93 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,82 (dd, $J=12,6, 7,7$ Hz, 1H),
2,59 (dd, $J=12,6, 7,3$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,18-2,32
(m, 1H).

Esimerkki 237cis-6-(5-bromi-6-metyyli-2-pyridyyli)metoksi-3-(3-pyridyyli)metyyli-4-kromanoli

Esimerkin 5 menetelmällä 240 mg (0,93 mmoolia)

- 5 esimerkin 4A otsikon tuotetta ja 270 mg (1,02 mmoolia) 3-bromi-6-(bromimetyyli)-2-metyylipyridiiniä muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen eetteristä, jolloin saatiin 65 mg (16 %) valkeata kiinteätä ainetta, sp. 134-137°C.

- 10 MS (m/e) 440 (M^+), 442 ($M^+ - H_2O$), 256 (100 %), 92; hyvä erottuminen 440,0714.

- 1H -NMR($CDCl_3$) delta(ppm): 8,59 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 8,51 (dd, $J=5,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,69 (dt, $J=7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J=7,8, 5,0$ Hz, 1H), 15 7,19 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,75-6,90 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 4,45 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 2,95 (dd, $J=12,6, 7,7$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J=12,6, 7,3$ Hz, 1H), 2,63 (s, 3H) ja 2,22-2,40 (m, 1H).

Esimerkki 238

- 20 cis-(6-metyyli-2-pyridyyli)metoksi-3-(3-pyridyyli)metyyli-4-kromanoli

Esimerkin 5 menetelmällä 500 mg (1,95 mmoolia) esimerkin 4A otsikon tuotetta ja 544 mg (2,93 mmoolia) 2-(bromimetyyli)-6-metyylipyridiiniä muutettiin tämän otsikon

- 25 tuotteeksi, puhdistettiin flash-kromatografioimalla silikaagelillä käyttämällä eluenttina seosta CH_2OH :eetteri = 1:9, jolloin saatiin 204,2 mg (29 %) tätä yhdistettä.

IR ($CHCl_3$) 3591, 2952, 1597, 1491, 1459, 1425, 1277, 1242, 1152, 1073, 1023 cm^{-1} .

- 30 1H -NMR($DMSO-d_6$) delta(ppm): 8,46 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J=5,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 2H), 7,30 (dd, $J=7,8, 5,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J=9,0, 3,5$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), OH), 5,02 (s, 2H), 4,28 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,77 (dd, $J=12,6, 7,7$ Hz, 1H), 2,53 (dd, $J=12,6, 7,3$ Hz, 1H), 2,46 (s, 3H) ja 2,10-2,27 (m, 1H).

Esimerkki 2396-(6-fluori-2-kinolyyli)metoksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanoni

Esimerkin 229 menetelmällä, menetelmä B, esimerkin
5 75 otsikon tuote (500 mg, 1,2 mmoolia) muutettiin tämän
otsikon tuotteeksi, puhdistettiin flash-kromatografioimalla
silikageelillä käyttämällä eluenttina seosta $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} =$
22:1, 202 mg; sp. 188°C ; MS laskettu: 416,1176; saatu:
416,0798.

10 Esimerkki 240(-)-cis-(6-fluori-2-kinolyyli)metoksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanyyli-dimetyyliglysinaatti-esteri

Esimerkin 117 menetelmällä esimerkin 115 otsikon
tuote (608 mg, 1,4 mmoolia) muutettiin tämän otsikon
15 tuotteeksi, 578 mg; tlc (CH_2Cl_2 :isopropanoli = 5:1)
R_f 0,3; MS 503 (M^+). Esimerkin 118 menetelmällä, paitsi
käyttämällä 4 mooliekvivalenttia HCl:a, tämä tuote uutet-
tiin trihydrokloridisuolakseen, joka kiteytettiin uudelleen
isopropanolin ja eetterin seoksesta, 584 mg; sp. $160-165^\circ\text{C}$
20 (kaasua poistuu), 180°C (hajoten); IR 1775 cm^{-1} .

Esimerkki 241(-)- ja (+)-cis-3-(4-metoksifenoksi)-6-(2-pyridyyli)-metoksi-4-kromanoli

Esimerkkien 16-18 menetelmin esimerkin 110 otsikon
25 tuote (14 g) erotettiin tämän otsikon tuotteiksi. Dia-
stereomeeri-esterien välituotteen alkuerottaminen suori-
tettiin käyttämällä gradientti-eluointia tolueeni:etyyli-
asetaattiseoksin 5:1, 4:1, 3:1 ja lopuksi 1:1, jolloin
saatiin 11,87 g puhdasta, polaarittomampaa (-)-cis-iso-
30 meeria ja 19,51 g polaarisempaa, (+)-cis-isomeeria, jos-
sa oli epäpuhtautena jonkin verran lp-isomeeria. Jälkim-
mäinen kromatografioitiin uudelleen käyttämällä tolueeni:
etyyliasetaattiseosta 3:1, sitten 2:1, jolloin saatiin
15,32 g puhdasta, polaarisempaa (+)-cis-isomeeria. Hydro-
35 lysoimalla esimerkin 18 mukaisesti saatiin:

otsikon (-)-cis-isomeeria 7,17 g; sp. 117-118,5°C;
 eksakti massa laskettu: 379,1454; saatu: 379,1437.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{21}NO_5$:

C 69,64; H 5,58; N 3,69 %

5 Saatu: C 69,53; H 5,59; N 3,77 %

otsikon (+)-cis-isomeeria 8,21 g; sp. 115,5-117,5°C;
 eksakti massa, laskettu 379,1420; saatu: 379,1282.

Analyysi, laskettu kuten (-)-isomeerin osalta;

Saatu: C 69,46; H 5,51; N 3,74 %.

10 Esimerkki 242

(-)-cis-3-(4-metoksifenoksi)-6-(2-pyridyyli)metoksi-4-
kromanyyli-dimetyyliglyksinaatti-esteri

Esimerkin 117 menetelmällä edellisen esimerkin ot-
 sikon (-)-cis-tuote (1,0 g) muutettiin tämän otsikon tuot-
 15 teeksi, puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä
 käyttämällä gradientti-eluoinnissa tolueenia ja isopropa-
 nolia suhteessa 7:1, 5:1 ja 3:1, jolloin saatiin puhdis-
 tettua otsikon tuotetta, 1,20 g; tlc Rf 0,1 (tolueeni:
 etyyliasetaatti = 7:1); MS 464 (M^+). Jälkimmäinen muutet-
 20 tiin dihydrokloridisuolakseen esimerkin 118 mukaisesti ja
 kiteytettiin uudelleen isopropanolista, jolloin saatiin
 1,12 g dihydrokloridia; sp. 200-203°C; IR 1757 cm^{-1} .

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{26}H_{28}N_2O_6 \cdot 2HCl$:

C 57,61; H 5,26; N 5,17 %

25 Saatu: C 57,60; H 5,62; N 5,16 %

Samalla menetelmällä esimerkin 111 otsikon tuote
 (0,41 g, 0916 moolia) muutettiin (+)-cis-3-(4-metoksi-
 fenoksi)-6-(6-fluori-2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-
 dimetyyliglyksinaattiesteri-dihydrokloridiksi, 0,44 g;
 30 sp. 190-195°C; 1H -NMR (250 MHz, DMSO- d_6), mukaan luettui-
 na delta 3,71 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,85 (s, 3H) ja
 5,34 (s, 2H).

Samalla tavalla valmistettiin (+)-cis-6-(6-fluori-
 2-kinolyyli)metoksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanyyli-
 35 dimetyyliglyksinaatti-trihydrokloridia [sp. 215-217°C;
 1H -NMR (samoissa olosuhteissa) mukaan luettuina delta

284 (s, 6H), 5,39 (s, 2H)]; ja (+)-cis-6-(2-pyridyyli)-metoksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanyyli-dimetyyliglysi-naattiesteri-trihydrokloridia [sp. 190-200°C; ¹H-NMR (samoissa olosuhteissa) mukaan luettuina 2,85 (s, 6H) ja 5,33 (s, 2H)].

Esimerkki 243

(+)- ja (-)-cis-3-(3-pyridyylioksi)-6-(2-pyridyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkkien 114-116 menetelmällä esimerkin 78 otsikon tuote erotettiin otsikon tuotteiksi. Välituote-karba-maatti-diastereoisomeerit erotettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina seosta CHCl₃-isopropanoli ja sen jälkeen suorittamalla hplc-kromatografiointi tuotteella Zorbax Sil täytetyssä kolonnissa käyttämällä eluenttina suhteessa 19:1 CHCl₃:a, jolloin saatiin 986 mg lp:tä (-)-cis-diastereomeeria ja 875 mg puhdistettua mp:tä (+)-cis-isomeeria. Hydrolysoitaessa nämä diastereomeerit esimerkin 115 mukaisesti saatiin:

otsikon (-)-cis-isomeeria, puhdistettu kromatografioimalla käyttämällä eluenttina CH₂Cl₂-isopropanoli-seosta 7:1 ja kiteyttämällä uudelleen tolueenista, 338 mg; sp. 146,5-148,5°C; eksakti massa laskettu: 350,1267; saatu: 350,1315.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₀H₁₈N₂O₄:

25 C 68,56; H 5,18; N 8,00 %

Saatu: C 68,27; H 5,09; N 7,97 %

$[\alpha]_D = -39^\circ$ (c = 0,1 CHCl₃)

otsikon (+)-cis-isomeeria, joka kromatografioitiin ja kiteytettiin uudelleen samalla tavalla, 312 mg; sp. 150,5-151,5°C; eksakti massa, laskettu kuten edellä: saatu: 350,1267.

Analyysi, laskettu kuten edellä.

Saatu: C 67,91; H 5,07; N 7,98 %

$[\alpha]_D = +39^\circ$ (c = 0,1 CHCl₃).

Esimerkki 244(-)-cis-3-(4-metoksifenoksi)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkkien 16-18 menetelmällä esimerkin 21 otsikon
 5 tuote (9,10 g) erotettiin diastereomeeristen R(-)-O-asetyy-
 limandelaatti-esterien kautta. Kromatografioimalla nämä es-
 terit silikageelillä käyttämällä eluenttina CH₂Cl₂-iso-
 propanoliseosta 49:1, saatiin puhdasta, polaarittomampaa
 (-)-cis-esteriä, joka kiteytettiin uudelleen tolueeni-
 10 heksaaniseoksesta 1:1, 1,87 g; ja 8,83 g seosta (-)-cis-
 ja (+)-cis (polaarittomampaa ja vastaavasti polaarisempaa),
 joka soveltui uudelleen kierrätettäväksi ja edelleen ero-
 tettavaksi.

Puhdas (-)-cis-esteri hydrolysoitiin esimerkin 17
 15 mukaisesti, jolloin saatiin tämän otsikon tuotetta, joka
 kiteytettiin uudelleen tolueenista, 1,13 g; sp. 154-156°C.
 $[\alpha]_D = -52,8^\circ\text{C}$ (c = 0,1 CHCl₃).

Esimerkki 245

20 (+)- ja (-)-cis-3-(3-pyridyylioksi)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Esimerkkien 16-18 menetelmällä esimerkin 78 otsikon
 tuote (1,28 g) muutettiin tämän otsikon tuotteiksi. Väli-
 tuote-diastereomeerierit erotettiin kromatografioimal-
 la käyttämällä suhteessa 54:43 CHCl₃-heksaaniseosta, jossa
 25 oli 0,5 % trietyyliamiinia. Hydrolysoinnin jälkeen kumpikin
 tuote kiteytettiin uudelleen tolueenista, jolloin saatiin:

(+)-cis-isomeeria, 292 mg, sp. 156,5-158,5°C;
 eksakti massa, laskettu: 400,1423; saatu: 400,1395.
 Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₄H₂₀N₂O₄ · 0,25H₂O:
 30 C 71,18; H 5,10; N 6,92 %
 Saatu: C 71,39; H 4,92; N 6,77 %
 $[\alpha]_D = +40,6^\circ$.

(-)-cis-isomeeria, 171 mg; sp. 152-153,5°C;
 eksakti massa, laskettu kuten edellä, saatu: 400,1418.
 35 Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₄H₂₀N₂O₄, 0,75H₂O:
 C 69,63; H 5,23; N 6,77 %
 Saatu: C 69,83; H 4,84; N 6,58 %

Esimerkki 246(+)-cis-3-(3-pyridyylioksi)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-dimetyyliyglysinaattiesteri-trihydrokloridi

- 5 tuote (250 mg, 0,87 mmoolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 320 mg; sp. 165°C (kaasun poistumista); eksakti massa, laskettu: 485,1953; saatu: 485,1929.

- 10 Samoin menetelmin edellisen esimerkin otsikon tuotteet muutettiin kumpikin vastaaviksi optisesti aktiivisiksi muodoiksi:

(+)-cis-isomeeri, 181 mg 184 mg:sta; eksakti massa, laskettu: 485,1954; saatu: 485,1975.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{27}O_5N_3 \cdot 3HCl \cdot 2H_2O$:

C 53,29; H 5,43; N 6,66 %

- 15 Saatu: C 53,42; H 5,29; N 6,61 %

(-)-cis-isomeeri, 228 mg 235 mg:sta.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{27}N_3O_5 \cdot 3HCl \cdot 2,5H_2O$:

C 52,54; H 5,51; N 6,57 %

Saatu: C 52,56; H 5,35; N 6,63 %

- 20 Esimerkki 247

(+)-cis-3-(4-metoksifenoksi)-6-(4-metoksi-2-pyridyyli)-metoksi-4-kromanoli

- 25 Esimerkin 13 menetelmällä esimerkin 20 otsikon tuote (494 mg, 3 mmoolia) ja vasta valmistettu 4-metoksi-2-pikolyylikloridi (903 mg, 3 mmoolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina suhteessa 51:25:4 seosta tolueeni:etyyliasetatti:isopropanoli, ja kiteytettiin uudelleen tolueenista, 564 mg; sp. 80-82°C; tlc
- 30 Rf 0,3 (CH_2Cl_2 :isopropanoli = 19:1); eksakti massa, laskettu: 409,1531; saatu: 409,1530.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{23}H_{23}NO_6$:

C 67,47; H 5,66; N 3,42 %

Saatu: C 67,13; H 5,77; N 3,39 %

Esimerkki 248

(+)-cis-3-(3-metoksifenoksi)-6-(4-metoksi-2-pyridyyli)-metoksi-4-kromanoli

Edellisen esimerkin menetelmien mukaisesti esimerkin 25 otsikon tuote (267 mg, 1,7 mmoolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 112 mg; sp. 165-166°C; eksakti massa, laskettu: 409,1531; saatu: 409,1540.

Esimerkki 249

(+)-cis-6-(4-metoksi-2-pyridyyli)metoksi-3-(3-pyridyyli-metyyli)-4-kromanoli ja sen dihydrokloridi

Edellisen esimerkin menetelmällä esimerkin 4A otsikon tuote (612 mg) muutettiin vapaan emäksen muodossa olevaksi raa'aksi otsikon tuotteeksi. Jälkimmäinen liuotettiin 25 ml:aan metanolia ja lisättiin 2-norm. HCl:ää (2,7 ml). 15 minuutin sekoittamisen jälkeen seos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin 20 ml:n kanssa tolueenia ja haihdutettiin uudelleen kolme kertaa kuiviin ja jäännöstä trituroitiin etyyliasetaatin kanssa, jolloin saatiin tämän otsikon dihydrokloridituotetta, 1,07 g; sp. 113°C, (kaasun poistumista) 135°C, (hajoten).

Tämä valmistus toistettiin käyttämällä 266 mg samaa lähtöainetta otsikon tuotteen puhdistetun vapaan emäksen kanssa, jota oli saatu kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina seosta tolueeni-etyyliasetaatti-isopropanoli suhteessa 3:3:2 ja kiteyttämällä uudelleen CH₂Cl₂:sta, 119 mg; sp. 66,5-68,5; eksakti massa, laskettu: 380,1372; saatu: 380,1379.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₁H₂₀N₂O₅:

C 66,30; H 5,30; N 7,36 %

30 Saatu: C 66,55; H 5,29; N 7,24 %

Esimerkki 250

(+)-cis-3-(3-metoksikarbonyyli)bentsyyli)-6-(2-pyridyyli)-metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 13 menetelmällä esimerkin 46 otsikon tuoteseos (1,0 g, 3,18 mmoolia) ja 2-pikolylikloridi (444 mg, 3,48 mmoolia) muutettiin otsikon tuotteen ja vastaavan

trans-isomeerin seokseksi. Tämän otsikon tuote erotettiin kromatografioimalla kaksi kertaa silikageelillä, käyttämällä ensin eluenttina CH_2Cl_2 -isopropanoliseosta 33:1 ja sen jälkeen eluenttina tolueeni-etyyliasetaatiseosta

5 3:2, jolloin saatiin tämän otsikon puhdistettua tuotetta, 422 mg.

Esimerkki 251

(+)-cis-3-(3-karboksibentsyyli)-6-(2-pyridyyli)metoksi-4-kromanoli

10 Edellisen esimerkin otsikon tuote (422 mg) yhdistettiin 11 ml:n kanssa metanolia ja 5 ml:n kanssa 1-norm. NaOH:a ja sitten lämmitettiin kiehua 15 minuuttia, jäähdytettiin, haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja jään-

15 nös yhdistettiin 20 ml:n kanssa tolueenia ja haihdutettiin uudelleen kuiviin. Kuivattu jäännös kromatografioitiin silikageelillä käyttämällä eluenttina CH_2Cl_2 : CH_3OH -seosta 6:1 ja kiteytettiin uudelleen seoksesta isopropyylieetteri/ CH_2Cl_2 /heksaani, jolloin saatiin puhdistettua otsikon

20 tuotetta, 254 mg; sp. 196,5-197,5°C; eksakti massa, las-kettu: 391,1424; saatu: 391,1425.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

C 68,98; H 5,29; N 3,49 %

Saatu: C 69,10; H 5,36; N 3,58 %

Esimerkki 252

25 6-(2-pyridyyli)metoksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanoni

Esimerkin 229 menetelmällä, menetelmä B, esimerkin 78 otsikon tuote (150 mg, 0,43 mmoolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina CH_2Cl_2 :isopropanoliseosta 19:1 ja kiteyttämällä uudelleen tolueenista, 63 mg;

30 sp. 155-156,5°C; eksakti massa, laskettu: 348,1114; saatu: 348,1035.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$:

C 64,75; H 5,03; N 7,55 %

35 Saatu: C 64,94; H 4,77; N 7,29 %

Esimerkki 2533-(3-pyridyylioksi)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni

Esimerkin 229 menetelmällä, menetelmä B, esimerkin
76 otsikon tuote (527 mg) ja/tai vastaava trans-isomeeri
5 muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, puhdistettiin kroma-
tografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina
tolueeni-etyyliasetaatista 1:1, jossa oli 1 % jää-
etikkahappoa, 216 mg; sp. 174-175°C, eksakti massa
laskettu: 398,1266; saatu: 398,1232.

10 Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{24}H_{18}N_2O_4$:

C 72,34; H 4,55; N 7,03 %

Saatu: C 72,10; H 4,49; N 6,97 %

Esimerkki 2546-bentsyylioksi-3-(6-metyyli-3-pyridyylioksi)-4-kromanoni

15 2-metyyli-5-hydroksipyridiini (8,18 g, 0,025 moolia) ja 6-bentsyylioksi-3-bromi-4-kromanoni (25,0 g, 0,075 moolia) muutettiin tämän otsikon kromatografioiduksi tuotteeksi esimerkin 72 menetelmällä, 1,34; tlc Rf 0,25 (etyyliasetatti:CH₂Cl₂ = 1:4); IR (CHCl₃) 1702, 1484 cm⁻¹.
20

Samoin menetelmin 2-metyyli-3-hydroksipyridiini (7,30 g, 0,067 moolia) muutettiin 1,17 g:ksi 6-bentsyylioksi-3-(2-metyyli-3-pyridyylioksi)-4-kromanonia.
[¹H-NMR:ssä delta 2,48 (s, 3H), 4,6 (m, 2H) ja 4,93 (dd, 1H); MS:ssä 361 (M⁺) ja emäs-piikki kohdalla 91; IR (CHCl₃) 1697, 1486 cm⁻¹].
25

Esimerkki 255(+)-cis-6-bentsyylioksi-3-(6-metyyli-3-pyridyylioksi)-4-kromanoli

30 Esimerkin 4 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (1,33 g, 0,0037 moolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 1,40 g, jossa ilmeisesti epäpuhtautena 10-15 % trans-isomeeria ¹H-NMR:n perusteella; tlc Rf 0,4 (CH₂Cl₂:CH₃OH = 19:1); IR (CHCl₃) 3562 cm⁻¹.
35

Samalla menetelmällä edellisen esimerkin isomeerinen tuote (1,16 g, 3,21 mmoolia) muutettiin (+)-cis-

6-bentsyylioksi-3-(2-metyyli-3-pyridyylioksi)-4-kromanoliski, 1,12 g; sp. 133-134°C; tlc Rf 0,28 (CH₃OH:CH₂Cl₂ = 1:19); Rf 0,58 (CH₃OH:CH₂Cl₂ = 1:9).

Esimerkki 256

5 (+)-cis-3-(6-metyyli-3-pyridyylioksi)-4,6-kromaanidioli

Esimerkin 10 menetelmällä, käyttämällä liuottimena seosta CH₂OH:THF = 2:1, edellisen esimerkin otsikon tuote muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina aluksi CH₂Cl₂:CH₃OH-seosta suhteessa 19:1 ja sitten suhteessa 9:1, 0,85 g; tlc Rf 0,14 (CH₂Cl₂:CH₃OH = 9:1).

Samalla menetelmällä edellisen esimerkin isomeerituote (1,02 g) muutettiin (+)-cis-3-(2-metyyli-3-pyridyylioksi)-4,6-kromaanidioliksi, 395 mg; tlc Rf 0,24 (CH₃OH:CH₂Cl₂ = 1:9); sp. 240-241°C.

Esimerkki 257

(+)-cis-6-(6-fluori-2-kinolyyli)metoksi-3-(6-metyyli-3-pyridyylioksi)-4-kromanoli

Esimerkin 13 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (250 mg, 0,92 mmoolia) ja (6-fluori-2-kinolyyli)-metyylikloridi (179 mg, 0,92 mmoolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä gradientti-eluointia CH₃OH:CH₂Cl₂-seoksien 1:50, 1:19 ja 1:10, 262 mg; tlc Rf 0,28 (CH₃OH:CH₂Cl₂ = 9:1), sp. 164-165°C; IR (KBr) 1501, 1483 cm⁻¹.

Samalla menetelmällä edellisen esimerkin isomeerituote (270 mg, 0,99 mmoolia) muutettiin (+)-cis-6-(6-fluori-2-kinolyyli)metoksi-3-(2-metyyli-3-pyridyylioksi)-4-kromanoliksi, 325 mg; sp. 158-159°C; tlc Rf 0,37 (CH₃OH:CH₂Cl₂ = 1:9); eksakti massa, laskettu: 432,1486; saatu: 432,1469; IR (KBr) 1491, 1457 cm⁻¹.

Esimerkki 258

(+)-cis-3-(6-metyyli-3-pyridyylioksi)-6-(2-kinolyyli)-metoksi-4-kromanoli

35 Edellisen esimerkin menetelmällä, paitsi että käytettiin eluenttina CH₃OH:CH₂Cl₂-seoksia 1:50 ja sitten

1:19, esimerkin 256 otsikon tuote (420 mg, 1,54 mmoolia) ja (2-kinolyyli)metyylikloridi (274 mg, 2,54 mmoolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 520 mg; sp. 134-136°C; IR (KBr) 1618, 1571, 1494 cm⁻¹; tlc Rf 0,4 (CH₂Cl₂:CH₃OH = 9:1).

Samalla menetelmällä esimerkin 257 isomeerituote (300 mg, 1,10 mmoolia) muutettiin (+)-cis-3-(2-metyyli-3-pyridyylioksi)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoliksi, 390 mg; sp. 159-160°C; tlc Rf 0,35 (CH₃OH:CH₂Cl₂ = 1:9); ¹H-NMR:ssä delta 5,33 (s, 2H), 2,39 (s, 3H); IR (CHCl₃) 3564, 1491 cm⁻¹; eksakti massa, laskettu: 414,1581; saatu: 414,1580.

Esimerkki 259

(+)- ja (-)-cis-3-(6-metyyli-3-pyridyylioksi)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli esterien kautta N-(t-butoksikarbonyyli)-L-tryptofaanin kanssa

Korvaamalla esimerkin 16 menetelmässä O-asetyyli-mantelihappo mooliekvivalentilla N-(t-butoksikarbonyyli)-L-tryptofaania, edellisen esimerkin otsikon tuote (4,73 g, 11,4 mmoolia) muutettiin tämän otsikon diastereomeerituotteiksi, erotettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina seosta CHCl₃:heksaani:isopropanoli = 21:7:1, jolloin saatiin 2,1 g polaarittomampaa (+)-cis-isomeeria ja 1,51 g polaarisempaa (-)-cis-isomeeria. Nämä esterit hydrolysoitiin sekoittamalla tunnin ajan vesipitoisessa metanolissa (20 ml metanolia ja 8 ml 1-norm. NaOH:a grammaa kohden esterinä). Reaktioseokset laimennettiin vedellä (20 ml/g), säädettiin pH-arvoon 7 2-norm. HCl:lla ja erotetut otsikon tuotteet otettiin talteen suodattamalla ja puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen tolueenista:

otsikon (+)-cis-tuote, 715 mg; sp. 128,5-130°C; eksakti massa laskettu: 414,1580; saatu: 414,1572.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₅H₂₂N₂O₄ · H₂O:

C 69,34; H 5,59; N 6,48 %

Saatu: C 69,34; H 5,20; N 6,30 %

[α]_D = +44,7°

otsikon (-)-cis-tuote, 720 mg; eksakti massa laskettu kuten edellä; saatu: 414,1564.

$$[\alpha]_D^{25} = -44,2^{\circ}.$$

Esimerkki 260

- 5 (+)- ja (-)-cis-3-(6-metyyli-3-pyridyylioksi)-6-(kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-dimetyyliglysinaattiesteri-
trihydroklorideja

Esimerkin 240 menetelmin edellisen esimerkin otsikon tuotteet (250 mg kumpiakin) muutettiin tämän otsikon
10 tuotteiksi:

otsikon (+)-cis-tuote, 317 mg; sp. 155°C,
(vapautuu kaasua) 180°C (haj.)

otsikon (-)-cis-tuote, 220 mg; sp. sama, kuten
oli odotettu.

- 15 Esimerkki 261

6-metoksi-3-(5-pyrimidyyli)metyleen-4-kromanoni

Esimerkin 1 menetelmällä 6-metoksi-4-kromanoni
(6,76 g, 0,038 moolia) ja pyrimidiini-4-karbaldehydi
(4,14 g, 0,038 moolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi,
20 si, puhdistettiin flash-kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina CH₂Cl₂:isopropanoliseosta 45:1,
2,03 g; MS 268 (M⁺).

Esimerkki 262

6-metoksi-3-(5-pyrimidyylimetyyli)-4-kromanoni

- 25 Esimerkin 2 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (2,03 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi trituroimatta, 2,96 g; MS 270 (M⁺).

Esimerkki 263

6-hydroksi-3-(5-pyrimidyylimetyyli)-4-kromanoni

- 30 Esimerkin 3 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (2,05 g, 0,0076 moolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, puhdistettiin esimerkin 261 kromatografisella menetelmällä, 269 mg; MS tuotteen konsistentin mukainen.

Esimerkki 264(+)-cis-3-(5-pyrimidyyli-metyyli)-4,5-kromaanidioli

Esimerkin 4 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (264 mg, 1 mmooli) muutettiin tämän otsikon
5 tuotteeksi, puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ -seosta 19:1, 125 mg; tlc Rf 0,18 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 19:1$).

Esimerkki 265

10 (+)-cis-6-(6-fluori-2-kinolyyli)-metoksi-3-(5-pyrimidyyli-metyyli)-4-kromanoli

Esimerkin 75 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (125 mg, 0,48 mmoolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi käyttämällä eluenttina ensin CH_2Cl_2 :isopropanoliseosta 14:1 ja sitten 9:1, 37 mg; sp. 188-191°C;
15 eksakti massa laskettu: 417,1489; saatu: 417,1508.

Esimerkki 266

6-bentsyylioksi-3-(3-(metoksikarbonyyli)fenoksi)-4-kromanoni

Esimerkin 72 menetelmällä 6-bentsyylioksi-3-bromi-
20 4-kromanoni (49,9 g, 0,15 moolia) ja metyyli-3-hydroksibentsoaatti (22,8 g, 0,15 moolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina CH_2Cl_2 :a, 2,19 g; tlc Rf 0,22 (CH_2Cl_2).

25 Esimerkki 267

(+)-cis-6-bentsyylioksi-3-(3-(metoksikarbonyyli)fenoksi)-4-kromanoni

Edellisen esimerkin otsikon tuote (2,18 g, 5,4 mmoolia) liuotettiin 120 ml:aan THF:a. Lisättiin $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$:ta (1,20 g, 0,32 mmoolia) ja seos jäähdytettiin -40°C:seen ja sekoitettiin N_2 :n suojaamana. Lisättiin NaBH_4 :ä (0,204 g, 0,54 mmoolia) ja sekoittamista jatkettiin 25 minuuttia. Tuotteen muuttumisen saamiseksi täydelliseksi, lisättiin vielä $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$:ta (1,0 g) ja
35 NaBH_4 :ä (0,102 g) ja sekoittamista jatkettiin 15 minuuttia. Reaktioseos laimennettiin lisäämällä 2 ml asetonia

ja lämmittämällä reaktioseos huoneenlämpötilaan. Sitten liuotin haihdutettiin pois ja jäännös jaettiin 150 ml:aan H_2O :ta ja 100 ml:aan etyyliasetaattia liukeneviin osiin. Vesikerros erotettiin ja uutettiin kerran 100 ml:lla tuoretta etyyliasetaattia. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4), haihdutettiin kuiviin 2,41 g:ksi öljyä ja kromatografioitiin silikageelillä käyttämällä eluenttina etyyliasetaatti: CH_2Cl_2 -seosta 1:19, 1,34 g; tlc Rf 0,52 ($CH_3OH:CH_2Cl_2 = 1:9$).

10 Esimerkki 268

(+)-cis-3-(3-metoksikarbonyyli)fenoksi-4,6-kromaanidioli

Esimerkin 12 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (1,34 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluentteina etyyliasetaatti: CH_2Cl_2 -seosta 1:4 ($CH_3OH:CH_2Cl_2 = 1:19$); MS 316 (M^+), 138 (emäs-piikki).

Esimerkki 269

(+)-cis-6-(substituoitu)metoksi-3-(3-(metoksikarbonyyli)-fenoksi)-4-kromanoli

20 Esimerkin 15 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote muutettiin seuraaviksi tämän otsikon tuotteiksi:

(a) 6-(5-fluori-2-bentstiatsolyyli)metoksijohdannainen, 726 mg 547 mg:sta (1,73 mmoolia), käyttämällä gradientti-eluointia $CH_3OH:CH_2Cl_2$ -seoksin 1:99, 1:49 ja 1:24; tlc Rf 0,48 ($CH_3OH:CH_2Cl_2 = 1:19$); MS 481 (M^+), 166 (emäs-piikki); IR ($CHCl_3$) 1722, 1489 cm^{-1} .

(b) 6-(2-kinolyyli)metoksijohdannainen, 411 mg 322 mg:sta (1,02 mmoolia), käyttämällä eluenttina $CH_3OH:CH_2Cl_2$ -seosta 1:99 ja sitten 1:49; tlc Rf 0,47 ($CH_3OH:CH_2Cl_2 = 1:19$); MS 457 (M^+), 142 (emäs-piikki); IR (KBr) 1725, 1499 cm^{-1} .

(c) 6-(6-fluori-2-kinolyyli)metoksijohdannainen, 454 mg 320 mg:sta (1,01 mmoolia), eluentti kuten (b):ssä; tlc Rf 0,63 ($CH_3OH:CH_2Cl_2 = 1:19$); IR (KBr) 3415, 1722 cm^{-1} .

35 (d) 6-(2-pyridyyli)metoksijohdannainen, 363 mg 359 mg:sta (1,13 mmoolia), eluentti kuten (a):ssa; tlc

Rf 0,29 ($\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:19$); MS 407 (M^+), 93 (emäs-piikki); IR (CHCl_3) 2565, 1721, 1490 cm^{-1} .

Esimerkki 270

5 (+)-cis-6-(substituoitu)metoksi-3-(3-karboksifenoksi)-4-kromanoli

Esimerkin 251 menetelmällä edellisen esimerkin tuotteet hydrolysoitiin tämän otsikon tuotteiksi seuraavasti:

(a) 6-(5-fluori-2-bentstiatsolyyli)metoksijohdannainen, 383 mg 620 mg:sta, kiteytettiin uudelleen $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -seoksesta 1:19; sp. 211-212°C; tlc Rf 0,27 ($\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:9$); tarkka massa laskettu: 467,0839; saatu: 467,0658.

(b) 6-(2-kinolyyli)metoksijohdannainen, 336 mg 400 mg:sta; ei kiteytetty uudelleen; sp. 144-145°C; tlc Rf 0,30 ($\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:9$); MS 443 (M^+), 142 (emäs-piikki); eksakti massa laskettu: 443,1369; saatu: 443,1468.

(c) 6-(6-fluori-2-kinolyyli)metoksijohdannainen, 306 mg 445 mg:sta, ei kiteytetty uudelleen; sp. 128-130°C; tlc Rf 0,27 ($\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:9$); MS 461 (M^+), 160 (emäs-piikki); IR (KBr) 1699, 1498 cm^{-1} ; eksakti massa laskettu: 461,1275; saatu: 461,1253.

(d) 6-(2-pyridyyli)metoksijohdannainen, 79 mg 344 mg:sta, kromatografioitu käyttämällä eluenttina $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -seosta 1:9 ja kiteytetty uudelleen $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -seoksesta 1:19; sp. 174-176°C; tlc Rf 0,20 ($\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:9$); MS 393 (M^+ ; emäs-piikki), 137; IR (KBr) 3325, 1703, 1498 cm^{-1} .

Esimerkki 271

30 (+)- ja (-)-trans-3-(3-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)-metoksi-4-kromanoli

Esimerkkien 6, 7 ja 8 menetelmillä esimerkin 5 otsikon trans-tuote (3,30 g, 8,28 mmoolia) erotettiin diastereomeeristen R-(-)-O-asetyylimandelaatti-esteriensä välityksellä:

35 diastereomeeri A, 1,2 g; MS 574 (M^+), 142 (emäs-piikki); IR (KBr) 1743, 1673, 1618, 1600, 1575 cm^{-1} .

diastereomeeri B, 0,9 g; sp. 108-110°C; MS 574 (M^+), 142 (emäs-piikki); IR (KBr) 1745, 1671, 1617, 1599, 1574 cm^{-1} .

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

5 C 72,59; H 5,31; N 4,84 %

Saatu: C 72,55; H 5,15; N 4,77 %

Hydrolyysin jälkeen otsikon tuotteita saatiin seuraavasti:

10 (-)-trans-isomeeri (A:sta), 0,88 g; sp. 150-151°C; $[\alpha]_D^{20} = -30,8^\circ$ (CH_3OH , $c = 0,006$); IR (KBr) 1638, 1621, 1601, 1575 cm^{-1} .

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

C 74,52; H 5,63; N 6,95 %

Saatu: C 74,68; H 5,51; N 7,10 %

15 (+)-trans-isomeeri (B:stä), 0,84 g; sp. 151-152,5°C; $[\alpha]_D^{20} = +30,6^\circ$ (CH_3OH , $c = 0,005$); IR identtinen (-)-isomeerin kanssa.

Esimerkki 272

6-metoksi-3-(4-pyridyyli)metyleeni-4-kromanoni

20 Esimerkin 1 menetelmällä 6-metoksi-4-kromanoli (26,7 g, 0,15 moolia) ja pyridiini-4-karbaldehydi muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, 13,5 g; sp. 170-171,5°C; IR (KBr) 1675, 1616, 1598, 1552 cm^{-1} .

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$:

25 C 71,90; H 4,90; N 5,24 %

Saatu: C 71,76; H 4,90; N 5,29 %

Esimerkki 273

6-metoksi-3-(4-pyridyyli)metyyli-4-kromanoni

30 Esimerkin 2 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (3,50 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/heksaaniseoksesta, 3,2 g; sp. 91-92,5°C; MS 269 (M^+), 150 (emäs-piikki); IR (KBr) 1676, 1618, 1604, 1588, 1561 cm^{-1} .

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$:

35 C 71,36; H 5,61; N 5,20 %

Saatu: C 71,35; H 5,58; N 5,03 %

Esimerkki 2746-hydroksi-3-(4-pyridyylimetyyli)-4-kromanoni

- Esimerkin 3 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (7,5 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, 5,2 g; sp. 188-189,5°C; MS 255 (M^+), 93 (emäs-piikki); IR (KBr) 1688, 1633, 1611, 1587, 1560 cm^{-1} .

Esimerkki 275cis- ja trans-3-(4-pyridyylimetyyli)-4,6-kromaanidioli

- Esimerkin 5 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (5,0 g, 19,6 mmoolia) muutettiin otsikon tuotteiden seokseksi, 4,8 g; MS 257 (M^+); IR (KBr) 1610, 1561 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$:ssä (300 MHz, CDCl_3) myös delta 4,18 ja 4,26 (bs, suhde 2,7:2,1, CHOH).

Esimerkki 276(+)-cis- ja (+)-trans-3-(4-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

- Esimerkin 5 menetelmällä, paitsi että käytettiin emäksenä $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$:a, edellisen esimerkin otsikon tuote-seos (4,0 g, 0,016 moolia) muutettiin tämän otsikon tuotteiksi, jotka erotettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina seosta CH_2Cl_2 :etyyliasetaat:di-isopropyylieetteri = 8:1:1, jolloin saatiin otsikon tuotteita seuraavasti:

- (+)-cis-isomeeri, kiteytetty uudelleen kloroformidi-isopropyylieetteriseoksesta, 1,2 g; sp. 115-117°C; MS 398 (M^+), 142 (emäs-piikki); IR (KBr) 1621, 1603, 1571, 1557 cm^{-1} .

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$:

- C 75,36; H 5,57; N 7,03 %

Saatu: C 75,08; H 5,55, N 6,87 %

- (+)-trans-isomeeri, kiteytetty uudelleen CH_2Cl_2 -di-isopropyylieetteriseoksesta, 0,90 g; sp. 145,5-147°C; MS 398 (M^+) 142 (emäs-piikki); IR (KBr) 1619, 1601, 1560 cm^{-1} .

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{25}H_{22}NO_3$:

C 75,36; H 5,57; N 7,03 %

Saatu: C 75,31; H 5,51; N 6,89 %

Esimerkki 277

- 5 3S,4S-3-(3-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-dimetyyliglysinaatti-esteri-trihydrokloridi

Esimerkin 240 menetelmin esimerkin 6 otsikon 3S,4R-tuote (1,0 g, 2,51 mmoolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, kiteytettiin uudelleen etanoli-eetteriseoksesta, 10 900 mg; sp. $148^{\circ}C$ (hajoten):

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{29}H_{32}Cl_3N_3O_4 \cdot 0,25H_2O$:

C 58,30; H 5,48; N 7,03 %

Saatu: C 58,08; H 5,08; N 6,94 %

Esimerkki 278

- 15 3S,4S-3-(3-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)-metoksi-4-kromanoli-L-lysiiniesteri

Esimerkin 117 menetelmällä esimerkin 6 otsikon 3S,4S-tuote (0,50 g, 1,26 mmoolia) ja N(epsilon)-(t-butoksikarbonyyli)-L-lysiini (160 mg, 1,32 mmoolia) kyt- 20 kettiin yhteen, jolloin muodostui väliyhdiste N-t-boc-suojattu esteri, joka kiteytettiin uudelleen $CHCl_3$ -heksaaniseoksesta, 700 mg; sp. $109-111^{\circ}C$.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{41}H_{50}N_4O_8$:

C 67,75; H 6,93; N 7,71 %

25 Saatu: C 67,99; H 7,14; N 7,77 %

Väliyhdiste, joka oli valmistettu tällä tavalla (1,1 g, 1,52 mmoolia), liuotettiin 100 ml:aan dioksaania, joka oli kyllästetty kuivalla HCl:lla, sekoitettiin 12 tuntia huoneenlämpötilassa, ja otsikon tuote otettiin tal- 30 teen suodattamalla; eksakti massa laskettu: 526,2850; saatu: 526,2549.

Esimerkki 279

- 35 3S,4S-3-(3-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanyyli-4-piperidiinobutyraattiesteri-trihydrokloridi

Esimerkin 144 menetelmin, käyttämällä eluenttina CH_3OH :eetteriseosta 1:9 kromatografioitaessa vapaata

emästä, esimerkin 6 otsikon 3S,4S-tuote (1,0 g, 2,5 mmoolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, eristettiin trihydrokloridina johtamalla vapaan emäksen eetteriliuokseen kuplina kuivaa HCl:a, 331 mg; sp. 74-78°C; MS 551 (M^+),
5 168 (emäs-piikki); IR (nujoli) 3359, 3372, 2913, 2865, 1642, 1494, 1457, 1377, 1210, 500, 453 cm^{-1} .

Esimerkki 280

3S,4S-3-(3-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli-asetaattesteri

10 Esimerkin 6 otsikon 3S,4S-tuotteeseen (0,398 g, 1,0 mmoolia) joka oli 10 ml:ssa CH_2Cl_2 :a, N_2 :n suojaamana sekoittaen, lisättiin 10 ml etikkahappoanhydridiä. 2 päivän sekoittamisen jälkeen reaktioseoksesta haihdutettiin vakuumissa pois haihtuvat osat ja jäännös flash-kromatografioitiin silikageelillä käyttämällä eluenttina etyyli-
15 asetaatia, jolloin saatiin otsikon tuotetta öljynä, 385 mg; MS 440 (M^+), 142 (emäs-piikki).
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)delta(ppm) 8,45 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,60-7,77 (m, 4H), 7,30 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,25 (AB-kvartetti, 2H), 4,09 (dd, 1H),
20 3,92 (t, 1H), 2,51-2,65 (m, 3H), 1,99 (s, 3H).

Esimerkki 281

25 (+)-cis-6-(5-fluori-2-bentsotiatsolyyli)metoksi-3-(3-(hydroksimetyyli)bentsyyli-4-kromanoli

 Esimerkin 215 menetelmällä esimerkin 50 otsikon tuote (2,0 g) muutettiin täksi tuotteeksi, puhdistettiin kromatografioimatta kiteyttämällä uudelleen THF/etyyli-asetaatteiseoksesta, 1,20 g; sp. 192-194°C; eksakti massa
30 laskettu: 451,1253; saatu: 451,1213.

Esimerkki 282

(+)-trans-3-(6-metyyli-3-pyridyylioksi)-4,6-kromaanidioli

 Toistettiin edellinen esimerkki 256 käyttämällä 6,02 g esimerkin 255 otsikon tuotetta. Kromatografioinnin
35 jälkeen tuotetta (4,04 g) puhdistettiin edelleen trituroimalla 100 ml:n kanssa CH_2Cl_2 :a, jolloin saatiin

esimerkin 256 otsikon (+)-cis-tuotetta (2,54 g). Emäliuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin raakaa otsikon (+)-trans-tuotetta, 0,5 g; tlc Rf 0,35 ($\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:9$); $^1\text{H-NMR}$ osoittaa 20 %:n epäpuhtautta (+)-cis-isomeerin yhteydessä.

Esimerkki 283

(+)-trans-3-(6-metyyli-3-pyridyylioksi)-6-(2-kinolyyli)-4-kromanoli

Edellisen esimerkin tuotteen (160 mg, 0,59 mmoolia) annettiin reagoida enempää puhdistamatta esimerkin 5 menetelmän mukaisesti, jolloin saatiin tämän otsikon tuotetta, joka erotettiin ja puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä gradientti-eluointia käyttäen $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -seoksin 1:99, 1:49, 1:25 ja 1:12,5, 113 mg; tlc Rf 0,48 ($\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:9$).

Esimerkki 284

6-bentsyylioksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanoni

Liuokseen, jossa oli 3-hydroksipyridiiniä (8,56 g, 90,0 mmoolia) 300 ml:ssa kuivaa DMF:a, lisättiin annoksittain 3,6 g 60-prosenttista NaH:n öljyseosta (90 mmoolia, 1,0 ekv.). 0,5 tunnin sekoittamisen jälkeen lisättiin 30,0 g (90,0 mmoolia, 1,0 ekv.) 3-bromi-6-bentsyylioksi-4-kromanonia yhtenä eränä. Tunnin kuluttua reaktioseos kaadettiin litraan H_2O :ta ja uutettiin 3 x 250 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin kerran 100 ml:lla H_2O :ta, kerran 100 ml:lla 10-prosenttista LiCl:a ja kerran 100 ml:lla suolaliuosta, sitten kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Suodattamalla ja poistamalla liuotin saatiin 40 g raakaa tuotetta. Kromatografioimalla silikageelillä etyyliasetatti/ CH_2Cl_2 -seoksen 1:4 ollessa eluenttina, saatiin 1,13 g (3,6 %) puhdistettua otsikon tuotetta; sp. 133-134°C.

Esimerkki 285

cis- ja trans-6-bentsyylioksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanoli

Edellisen esimerkin otsikon tuote (2,38 g, 6,85

- mmoolia) liuotettiin 120 ml:aan metanolia ja 80 ml:aan THF:a. 0-5^o:seen jäähdyttämisen jälkeen lisättiin yhtenä eränä NsBH :ä (285 mg, 7,54 mmoolia, 1,1 ekv.). 75 minuutin kuluttua reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. 600 ml:lla etyyli-asetaattia laimentamisen jälkeen pestiin 2 x 100 ml:lla H_2O :ta ja kerran 100 ml:lla suolaliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4), haihdutettiin kuiviin ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,4 g tämän otsikon tuotteita;
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)delta 2Hs 5,05 (s, 2H), pienen olan kera kohdalla 5,02 (5 %:n integraatio). Pääyhdiste on cis (95 %) ja vähäisempi yhdiste on trans (5 %). MS 349 (M^+), 91,0 (emäs-piikki).

Esimerkki 286

- 15 cis- ja trans-3-(3-pyridyylioksi)-4,6-kromaanidioli
- Liuokseen, jossa oli edellisen esimerkin otsikon tuoteseosta (6,82 g) 150 ml:ssa metanolia ja 75 ml:ssa THF:a, lisättiin 2,5 g 10 %:sta Pd/C :ltä (kosteutena 50 % vettä) ja seosta hydrattiin 50 psig:n paineessa 24 tuntia.
- 20 Katalyytti otettiin talteen suodattamalla, emäliuoksesta poistettiin liuotin haihduttamalla kuiviin ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä gradientti-eluointia käyttäen metanoli: CH_2Cl_2 -seoksin 1:19 - 1:9, jolloin saatiin tämän otsikon tuotetta valkeana jauheena; 4,42 g;
- 25 MS 295 (M^+ , emäs-piikki).

Esimerkki 287

(+)-trans-6-(6-fluori-2-kinolyyli)metoksi-3-(3-pyridyylioksi)-4-kromanoni

- Esimerkin 75 menetelmien mukaisesti edellisen esimerkin otsikon tuotteiden seos (2,75 g, 10,6 mmoolia) muutettiin täksi, kromatografioiduksi otsikon tuotteeksi cis:trans-seoksena 10:1, 3,29 g. Kiteyttämällä uudelleen isopropyylieetteri/ CH_2Cl_2 -seoksesta saatiin 2,8 puhdistettua otsikon tuotteen (+)-cis-isomeeria (identtinen esimerkin 75 tuotteen kanssa). Emäliuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1,1 g trans-isomeerin osalta rikastunutta

tuotetta öljynä, joka kromatografioitiin silikageelillä (eluenttina $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -seos 1:24), jolloin saatiin 0,76 g cis-trans-seosta 3:2 valkeana vaahtona. Otsikon (+)-trans-isomeerin lopullinen eristäminen suoritettiin käyttämällä käänteisfaasi-hplc:tä, seoksen 40 % $\text{CH}_3\text{CN}/60$ % 0,1-mol. NH_4OAc (pH 4,3) ollessa liikkuvana faasina; toteaminen kohdalla 254 nm, virtausnopeus 6,3 ml/minuutti ja stationäärisenä faasina Dupont Zorbax C-8[®] 9,6 mm x 25 cm:n kolonni. cis-trans-seos 3:2 liuotettiin 3,3 ml:aan liikkuvaa faasia ja 0,11 ml ruiskutettiin kuhunkin preparatiiviseen ajoon. cis- ja trans-isomeerien retentioajat olivat 15 ja vastaavasti 16 minuuttia. Kymmenen ajon tuote-fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 60,2 mg cis-isomeeria ja tämän otsikon (+)-trans-isomeeria 50,5 mg; sp. 163-165°C; MS laskettu: 418,1330; saatu: 418,1214.

Esimerkki 288

6-metoksi-3-(2- ja 3-(trifluorimetyyli)fenyyli)metyleenin-4-kromanoneja

Kumpaakin tämän otsikon tuotteista valmistettiin 6-metoksi-4-kromanonista (26,7 g, 0,15 moolia) ja 2- tai 3-(trifluorimetyyli)bentsaldehydistä (29,6 g, 0,17 moolia) esimerkin 1 menetelmän mukaisesti, jolloin saatiin 34 g 2-isomeeria (sp. 130-131°C) ja vastaavasti 23 g 3-isomeeria (sp. 116-117°C).

Esimerkki 289

3-(2- ja 3-(trifluorimetyyli)bentsyyli-6-metoksi-4-kromanoneja

Esimerkin 2 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuotteet muutettiin tämän otsikon tuotteiksi, joita kumpaakin trituroitiin heksaanin kanssa:

2-isomeeri: 23 g 33 g:sta; sp. 72-73°C; MS 336 (M^+); IR (KBr) 1687, 1685, 1623, 1609, 1583 cm^{-1} .

3-isomeeri: 9 g 20 g:sta;

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$:

C 64,29; H 4,50 %

Saatu: C 64,37; H 4,42 %

Esimerkki 2906-hydroksi-3-(2- ja 3-(trifluorimetyyli)bentsyyli)-4,6-kromanoleja

Esimerkin 3 menetelmällä edellisen esimerkin ot-
 5 kon tuotteet muutettiin tämän otsikon tuotteiksi:

2-isomeeri: 16,5 g 21 g:sta; eristetty sykloheksaa-
 nista; sp. 115-116°C; MS 322 (M^+), 136 (emäs-piikki);
 IR (KBr) 1683, 1624, 1610, 1587 cm^{-1} .

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$:

10 C 63,36; H 4,07 %

Saatu: C 63,35; H 4,08 %

3-isomeeri: 6,4 g 9 g:sta; eristetty kiinteänä ai-
 neena asetoni:heksaani-seoksesta; tlc Rf 0,23 (heksaani:
 etyyliasetaatti:di-isopropyylieetteri = 8:2:1).

15 Esimerkki 291

cis- ja trans-3-(2- ja 3-(trifluorimetyyli)bentsyyli)-4,6-kromaanidioleja

Esimerkin 4 menetelmällä edellisen esimerkin ot-
 kon tuotteet muutettiin tämän otsikon tuotteiksi:

20 2-isomeeri: 7,5 g 8 g:sta; cis:trans-seos 2:3;

MS 324 (M^+); IR (KBr) 1647, 1621, 1608 cm^{-1} ;

^1H -NMR:ssä 300 MHz, d_6 -DMSO) delta (ppm) 4,24 (dd, J=6,
 6 Hz) ja 4,39 (bs), CH-OH , integroitu osoittamaan cis:
 trans-suhdetta 2:3.

25 3-isomeeri: 6 g 6 g:sta; cis:trans-seos 9:8;

^1H -NMR:ssä (samat olosuhteet) delta (ppm) 4,26 (d, J=6 Hz)
 ja 4,33 (d, J=3 Hz), CH-OH , integroitu osoittamaan
 cis:trans-suhdetta 9:8.

Esimerkki 292

30 (+)-cis- ja (+)-trans-6-(2-kinolyyli)metoksi-3-(2- ja 3-(trifluorimetyyli)bentsyyli)-4-kromanoli

Esimerkin 5 menetelmällä kumpikin edellisen esi-
 merkin cis-trans-seoksista muutettiin kromatograafisesti
 erotetuiksi otsikon tuotteiksi:

35 6 g:sta cis/trans-2-isomeeria: 1,3 g (+)-cis-iso-
 meeria; sp. 119-120,5°C; MS 465 (M^+); IR (KBr) 1621, 1600,

1584, 1570 cm^{-1} ; 3 g cis-trans-seosta, joka soveltuu uusintakierrätykseen; ja 0,4 g (+)-trans-isomeeria; sp. 110-112°C (CHCl_3 /heksaaniseoksesta), MS 465 (M^+); IR (KBr) 1607, 1583, 1569 cm^{-1} .

- 5 5,3 g:sta cis/trans-3-isomeeria: 0,6 (+)-cis-isomeeria; sp. 149-150°C (CH_2Cl_2 /heksaaniseoksesta); IR (KBr) 1670, 1617, 1602, 1565 cm^{-1} ; 3,7 g cis-trans-seoksena, joka soveltuu uusintakierrätykseen; ja 0,4 g trans-isomeeria; sp. 147-148°C (CH_2Cl_2 /heksaaniseoksesta);
10 IR (KBr) 1617, 1597, 1584 ja 1564 cm^{-1} .

Esimerkki 293

3-(6-metyyli- ja 6-metoksi-3-pyridyyli)metyleeni-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoneja

- Esimerkin 1 menetelmällä 6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni ja sopiva 6-substituoitu-3-pyridiini-karbaldehydi muutettiin tämän otsikon tuotteiksi:

6-metyyli-analogi: 3,38 g 4,20 g:sta kromanonia; sp. 185-186°C $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -seoksesta.

- 6-metoksi-analogi: 6,23 g 7,0 g:sta kromanonia; sp. 155-158°C $\text{CHOH}/\text{di-isopropyylieetteriseoksesta}$.
20

Esimerkki 294

3-(6-metyyli- ja 6-metoksi-3-pyridyyli)bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoneja

- Esimerkin 2 menetelmällä edellisen esimerkin tuotteet muutettiin tämän otsikon tuotteiksi:

6-metyyli-analogi: 2,78 g 3,28 g:sta; sp. 108-110°C (CH_2Cl_2 :di-isopropyylieetteriseoksesta); MS 410 (M^+); IR (KBr) 1680, 1637, 1614, 1601, 1584, 1560 cm^{-1} .

- 6-metoksi-analogi: 3,71 g 5,90 g:sta; sp. 98-99°C (CH_2Cl_2 :di-isopropyylieetteriseoksesta); MS 426 (M^+); IR (KBr) 1686, 1639, 1611, 1571 cm^{-1} .
30

Esimerkki 295

(+)-cis- ja (+)-trans-3-(6-metyyli- ja 6-metoksi-3-pyridyyli)bentsyyli-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoleja

- Esimerkin 5 menetelmällä kumpikin edellisen esimerkin otsikon tuotteista muutettiin näiksi kromatograafisesti
35

erotetuiksi cis- ja trans-isomeereiksi, jotka kumpikin eristettiin CH_2Cl_2 /di-isopropyylieetteriseoksesta:

- 2,0 g:sta 6-metyyli-analogia, 0,516 g cis-isomeeria; sp. 121-123°C; MS 412 (M^+); ja 0,48 g trans-isomeeria; 5 sp. 164-165°C; MS 412 (M^+).

2,48 g:sta metoksi-analogia, 1,08 g cis-isomeeria; sp. 132-133°C; MS 428 (M^+); IR (CHCl_3) 3589, 3388, 1610, 1571 cm^{-1} ; ja 0,75 g trans-isomeeria; sp. 144-145°C; MS 428 (M^+); IR (CHCl_3) 3582, 3374, 1610, 1572 cm^{-1} .

10 Esimerkki 296

3S,4S-3-(1-okso-3-pyridyyli)metyyli-6-(2-kinolyyli)-metoksi-4-kromanoli

- Esimerkin 7 otsikon tuotetta (1,0 g, 2,5 mmoolia) ja m-klooriperbentsoehappoa (0,55 g, 3,19 mmoolia) sekoitettiin 100 ml:ssa CH_2Cl_2 :a 12 tuntia. Reaktioseos pestiin sitten kyllästetyllä NaHCO_3 :lla, kuivattiin (MgSO_4), liuotin haihdutettiin pois ja jäännös kromatografioitiin sili-kageelillä käyttämällä seosta CH_2Cl_2 :ettyyliasetatti:isopropanoli = 8:1:1 ja lopuksi kiteytettiin uudelleen etyyli-asetaatista ja di-isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 20 puhdistettua otsikon tuotetta, 0,29; sp. 163-164°C; eksakti massa laskettu: 414,1487; saatu: 414,1579; $[\alpha]_D^{20} = -65,38^\circ$ (etanoli).

- Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:
25 C 70,91; H 5,47; N 6,62 %
Saatu: C 71,01; H 5,39; N 6,37 %

Esimerkki 297

3S,4S-3-(3-pyridyylimetyyli)-6-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanolin happoadditiosuoloja

- 30 Dihydrokloridi

- Liuokseen, jossa oli 500 mg (1,26 mmoolia) esimerkin 7 otsikon tuotetta CH_2Cl_2 :ssa, lisättiin ylimäärin dikloorimetaania, joka oli kyllästetty kyllästetyllä $\text{HCl}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$:lla. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännös 35 kiteytettiin uudelleen etanoli-eetteriseoksesta, jolloin saatiin 495 mg (84 %) dihydrokloridisuolahydraattia; sp. 135°C (hajoten).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{25}H_{24}Cl_2N_2O_3 \cdot 0,5H_2O$:

C 62,51; H 5,24; N 5,83 %

Saatu: C 62,21; H 5,17; N 5,72 %

Mono-L-tartraatti

- 5 Seosta, jossa oli 398 mg (1,0 mmoolia) esimerkin 1
otsikon tuotetta ja 300 mg (2,0 mmoolia) L-viinihappoa
20 ml:ssa asetonia, lämmitettiin, jolloin saatiin liuosta
ja sitten jäähdytettiin $25^{\circ}C$:seen. Lisättiin pentaania
(80 ml) mikä aiheutti saostumisen. Saostuma kerättiin tal-
10 teen ja kiteytettiin uudelleen asetoni-pentaaniseoksesta,
jolloin saatiin 187 mg (34 %) mono-L-tartraatti-hydraat-
tia; sp. $152-154^{\circ}C$.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{29}H_{28}N_2O_9 \cdot 1,25H_2O$:

C 61,00; H 5,38; N 4,91 %

15 Saatu: C 60,66; H 5,00; N 4,74 %

Difosfaatti

- Liuokseen, jossa oli 500 mg (1,26 mmoolia) esimer-
kin 7 otsikon tuotetta metanolissa, lisättiin 0,172 ml
(2,51 mmoolia) 85-prosenttista fosforihappoa. Seosta läm-
20 mitettiin, jolloin saatiin liuosta ja sitten jäähdytet-
tiin $25^{\circ}C$:seen. Muodostunut sakka suodatettiin erilleen,
jolloin saatiin 390 mg (45 %) difosfaattisuolaa solvautu-
neena yhden ekvivalentin kanssa fosforihappoa; sp.
 $148-150^{\circ}C$.

25 Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{25}H_{28}N_2O_{11}P_2 \cdot H_3PO_4$:

C 43,36; H 4,51; N 4,05 %

Saatu: C 43,69; H 4,50; N 4,05 %

Mono-fumaraatti

- Seosta, jossa oli 500 mg (1,26 mmoolia) esimerkin 7
30 otsikon tuotetta ja 291 mg (2,51 mmoolia) fumaarihappoa
asetonissa, lämmitettiin, jolloin saatiin liuosta ja sit-
ten jäähdytettiin $25^{\circ}C$:seen. Muodostunut sakka koottiin
talteen, jolloin saatiin 500 mg (77 %) monofumaraattisuo-
laa; sp. $165-166^{\circ}C$.

35 Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{29}H_{26}N_2O_7$:

C 67,69; H 5,09; N 5,45 %

Saatu: C 67,63; H 5,04; N 5,22 %

Esimerkki 2987-metoksi-3-(3-pyridyyli)metyleeni-4-kromanoni

- Esimerkin 1 menetelmällä 7-metoksi-4-kromanoni (10 g, 56 mmoolia) ja 3-pyridiini-karbaldehydi (5,2 g, 73 mmoolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi, eristettiin suoraan reaktioseoksesta jäähdyttämällä 0°C:seen, 11,9 g; sp. 176-178°C; MS 267 (M^+ , emäs-piikki).
- Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{16}H_{13}NO_3$:
- C 71,90; H 4,90; N 5,24 %
- 10 Saatu: C 71,94; H 4,93; N 5,05 %
- Samalla menetelmällä 7-metoksi-4-kromanoni (5,0 g, 28 mmoolia) ja 3-(metoksikarbonyyli)bentsaldehydi (2,04 g, 28,7 mmoolia) muutettiin 7-metoksi-3-(3-(metoksikarbonyyli)fenyyli)metyleeni-4-kromanoniksi, 6,14 g; sp. 126-128°C; 15 MS 324 (M^+ , emäs); IR (nujoli) 2950, 2918, 2851, 1730, 1661, 1583, 1460, 1292, 1239, 925, 817, 288 cm^{-1} .

Esimerkki 2997-metoksi-3-(3-pyridyylimetyyli)-4-kromanoni

- Edellisen esimerkin otsikon tuotetta (12,85 g) 20 hydrattiin 300 ml:ssa CH_3OH :a 12 tuntia 50 psig:n paineessa 1,4 grammalla 10-prosenttista Pd/C:ltä. Katalyytti otettiin talteen suodattamalla. Suodos haihdutettiin kuiviin öljyksi, josta otsikon tuote kiteytettiin trituroimalla 200 ml:n kanssa lämmintä isopropyylieetteriä, 9,89 g; 25 sp. 95-99°C; MS 269 (M^+), 122 (emäs); IR ($CHCl_3$) 2958, 1678, 1611, 1577, 1435, 1258, 837 cm^{-1} .
- Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{16}H_{15}NO_3$:
- C 71,13; H 5,57; N 5,12 %
- Saatu: C 70,94; H 5,54; N 5,06 %
- 30 Samalla tavalla edellisen esimerkin toinen tuote (6,14 g) muutettiin 100 ml:ssa metanoli:THF-seosta 1:1 7-metoksi-3-(3-(metoksikarbonyyli)bentsyyli-4-kromanoniksi, joka eristettiin suoraan haihduttamalla katalyytin suodos kuiviin, 4,50 g; MS 326 (M^+ , emäs).

Esimerkki 3007-hydroksi-3-(3-pyridyyli-metyyli)-4-kromanoni

Esimerkin 3 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (3,8 g) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi,
 5 13,2 g; sp. 181-190°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot 0,25H_2O$:

C 69,35; H 5,24; N 5,39 %

Saatu: C 69,96; H 5,16; N 5,33 %

Soveltamalla tätä menetelmää toiseen edellisen esimerkin tuotteeseen (4,5 g, 13,8 mmoolia) hydrolysoimalla
 10 metyyliesteri samanaikaisesti, saatiin 7-hydroksi-3-(3-karboksibentsyyli)-4-kromanonia, 1,54 g; sp. 234-236°C;
 MS 298 (M^+), 136 (emäs); IR (nujoli) 3316, 2920, 2850, 1706, 1609, 1578, 1448, 1284, 848, 695, 276 cm^{-1} . Uudelleen esteröintiä verten happo liuotettiin 34 ml:aan
 15 CH_3OH :a, ja liuos kyllästettiin kuivalla HCl :lla ja sitten lämmitettiin kiehua tunnin ajan. Reaktioseos haih-
 dutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudelleen
 CH_2Cl_2 :sta, jolloin saatiin vastaavaa metyyliesteriä,
 20 1,39 g; sp. 157-159°C; MS 312 (M^+), 136 (emäs); IR (nujoli)
 2947, 2921, 2848, 1717, 1459, 1376, 1346, 1297, 1248, 1172, 753, 282 cm^{-1} .

Esimerkki 3013-(3-pyridyyli-metyyli)-7-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoni

Esimerkin 5 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (3,0 g, 11,7 mmoolia) muutettiin tämän otsikon
 25 tuotteeksi käyttämällä kromatografiointi-eluentteina peräkkäin CH_2Cl_2 :a, eetteriä ja lopuksi CH_3OH :eetteriseosta
 1:19, jolloin saatiin tämän otsikon puhdistettua tuotetta,
 30 2,17 g; sp. 111-114°C; IR (nujoli) 2950, 2921, 2851, 1677, 1611, 1243, 1173, 834, 267 cm^{-1} .

Samalla tavalla edellisen esimerkin toinen, esteröity tuote (700 mg, 2,24 mmoolia), muutettiin kromatograafisesti puhdistetuksi 3-(3-(metoksikarbonyyli)bentsyyli-
 35 7-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoniksi, 394 mg; MS 453 (M^+), 142 (emäs); IR ($CHCl_3$) 2947, 1721, 1607, 1466, 1436, 1287, 1256, 1237, 1163, 822, 218 cm^{-1} .

Korvaamalla 2-(kloorimetyyli)kinoliini 2-(kloorimetyyli)-6-fluoribentsotiatsolilla, toinen, edellisen esimerkin esteröity tuote (1,63 g, 5,22 mmoolia) muutettiin 7-(6-fluori-2-bentsotiatsolyyli)metoksi-3-(3-(metok-

5 sikarbonyyli)bentsyyli-4-kromanoniksi, 1,5 g; sp. 162-165°C. IR (nujoli) 2946, 2926, 1723, 1457, 1366, 1276, 1156, 965, 800, 748, 266 cm⁻¹.

Esimerkki 302

(+)-cis- ja (+)-trans-3-(3-pyridyylimetyyli)-7-(2-kinolyy-

10 li)metoksi-4-kromanoli

Esimerkin 4 menetelmällä edellisen esimerkin otsikon tuote (1,97 g, 5,0 mmoolia) muutettiin tämän otsikon tuotteiksi, erotettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenteina eetteriä ja sitten CH₃OH:eetteri-

15 seosta 1:19, jolloin saatiin otsikon tuotteita seuraavasti:

(+)-cis-tuote: 944 mg; sp. 48-65°C; MS 398 (M⁺), 142 (emäs); IR (CHCl₃) 2948, 1617, 1265, 1163, 723 cm⁻¹.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₅H₂₂N₂O₃:

20 C 75,36; H 5,56; N 7,03 %

Saatu: C 75,08; H 5,41; N 6,81 %

(+)-trans-tuote: 680 mg; sp. 53-55°C; MS 398 (M⁺), 131 (emäs); IR (CHCl₃) 2954, 1618, 1425, 1270, 1162, 249 cm⁻¹.

25 Samalla tavalla edellisen esimerkin toinen 2-kinolyyli-substituoitu tuote (396 mg, 0,87 mmoolia) muutettiin vastaaviksi cis-trans-tuotteiksi, jotka erotettiin kromatografioimalla silikageelillä heksaani:eetteriseoksen 1:1 ollessa eluettina, jolloin saatiin 3-(3-(metoksi-

30 karbonyyli)bentsyyli)-7-(2-kinolyyli)metoksituotteita seuraavasti:

(+)-cis-tuote, 175 mg, sp. 50-70°C; MS 455 (M⁺), 142 (emäs); IR (CHCl₃) 2947, 1720, 1617, 1588, 1287, 1164, 250 cm⁻¹.

35 (+)-trans-tuote, 161 mg; sp. 60-65°C; MS 455 (M⁺), 142 (emäs); IR (CHCl₃) 2946, 1720, 1618, 1288, 1163, 1113, 242 cm⁻¹.

Samalla tavalla, isomeereja erottamatta, edellisen esimerkin 6-fluori-2-tiatsolyylituote muutettiin eetterissä uudelleen kiteytettyjen 7-(6-fluori-2-bentsotiatso-
 lyyli)metoksi-3-(3-(metoksikarbonyyli)bentsyyli-4-kromano-
 5 lien cis:trans-seokseksi 3:1, 262 mg; sp. 149-151°C;
 IR (CHCl₃) 3405, 2947, 1720, 1615, 1588, 1288, 1163, 858, 623 cm⁻¹; ¹H-NMR:ssä (DMSO-d₆)delta 7,24 (d, J=8,8 Hz, 0,25H) ja 7,13 (d, J=8,8 Hz, 0,75H), 6,67 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 0,25H) ja 6,60 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 0,75H), 6,53
 10 (d, J=2,4 Hz, 0,25H) ja 6,49 (d, J=2,4 Hz, 0,75H).

Esimerkki 303

(+)-cis-3-(3-karboksibentsyyli)-7-(2-kinolyyli)metoksi-4-kromanoli

Seokseen, jossa oli 175 mg (0,38 mmoolia) edellisen
 15 esimerkin (+)-cis-3-(3-(metoksikarbonyyli)bentsyylijohdannaista 2,6 ml:ssa THF:a, 2,6 ml CH₃OH:a ja 0,7 ml H₂O:ta, lisättiin 355 mg (2,57 mmoolia) juuri jauhettua K₂CO₃:a ja seosta lämmitettiin ja sekoitettiin 90°C:ssa 18 tuntia, sitten jäähdytettiin ja laimennettiin 25 ml:lla vettä ja
 20 25 ml:lla eetteriä. Vesikerros erotettiin, pH säädettiin arvoon 2,0 1-norm. HCl:lla ja uutettiin 3 x 25 ml:lla tuoretta eetteriä. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivatettiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin tämän otsikon tuotetta, 138 mg; sp. 165-168°C;
 25 MS 423 (M⁺-H₂O), 142 (emäs); IR (KBr) 3415, 2955, 1692, 1451, 1170, 827, 225, 215 cm⁻¹.

Samalla tavalla edellisen esimerkin vastaava trans-(2-kinolyyli)-johdannainen (161 mg) muutettiin vastaavaksi (+)-trans-3-(3-karboksibentsyyli)-7-(2-kinolyy-
 30 li)metoksi-4-kromanoliksi, 99 mg; sp. 155-157°C;
 MS 423 (M⁺-H₂O, emäs); IR (KBr) 3414, 2918, 1713, 1619, 1502, 1322, 1253, 830, 756, 246 cm⁻¹.

Samalla tavalla edellisen esimerkin 6-fluori-2-bentsotiatso-
 lyylijohdannaisten cis-trans-seos 3:1 (262 mg,
 35 0,55 mmoolia) muutettiin 3-(3-karboksibentsyyli)-7-(6-fluori-2-bentsotiatso-
 lyyli)metoksi-4-kromanolien cis-trans-

seokseksi 3:2, 203 mg; sp. 122-133°C; MS 447 (M^+ , emäs); IR (CHCl_3) 2924, 1696, 1616, 1589, 1458, 1162, 830 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$:ssä (DMSO-d_6) delta 7,28 (d, $J=8,8$ Hz, 0,6H) ja 7,17 (d, $J=8,8$ Hz, 0,4H), 6,70 (dd, $J=8,8$, 2,4, 0,6H) ja 6,63 (dd, $J=8,8$, 2,4, 0,4H) ja 6,56 (d, $J=2,4$ Hz, 0,6H), 6,56 (d, $J=2,4$ Hz, 0,6H) ja 6,52 (d, $J=2,4$ Hz, 0,4H).

Valmistus 1

4-(2-syaanietoksi)anisoli

4-metoksifenoli (248 g), KOH (5,6 g) ja akryyli-nitriili (397 ml) liuotettiin litraan t -butanolia ja lämmitettiin sekoittaen 5 tuntia 75°C:ssa. Seos jäähdytettiin sitten huoneenlämpötilaan ja haihdutettiin kuiviin vakuu-
missa, kiinteäksi jäännökseksi, joka sulputettiin uudelleen eetterissä ja liukenematon aines otettiin talteen
suodattamalla. Jälkimmäinen otettiin 2 litraan etyyliasettaattia, pestiin peräkkäin litran erillä H_2O :ta, kyllästettyä NaHCO_3 :a ja kyllästettyä NaCl :a, kuivattiin MgSO_4 :lla ja haihdutettiin uudelleen kuiviin, jolloin saatiin puhdistettua otsikon tuotetta, 199,4 g, sp. 62-64°C.

Valmistus 2

6-metoksi-4-kromanoni

Edellisen esimerkin otsikon tuote (199 g) yhdistettiin 240 ml:n kanssa H_2O :ta ja 480 ml:n kanssa väkevää HCl :a ja lämmitettiin kiehua yön ajan. Reaktioseos
jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja kiinteät aineet otettiin talteen suodattamalla. Jälkimmäiset otettiin 2 litraan etyyliasettaattia, pestiin 200 ml:lla H_2O :ta, kuivattiin MgSO_4 :lla ja haihdutettiin kuiviin vakuu-
missa, jolloin saatiin välituotetta 3-(4-metoksifenoksi)propionihappoa, 195 g, sp. 105-107°C. Jälkimmäinen lisättiin 600
millilitraan kuumaa, sekoitettua polyfosforihappoa, jota pidettiin 75°C:ssa ja seosta sekoitettiin 2 tuntia. Lämpötila kohosi enintään 89°C:seen ensimmäisen puolen tunnin aikana, putosi sitten 75°C:n haudelämpötilaan. Reaktioseos
lisättiin 3,2 litraan jäätä ja vettä ja uutettiin 1,2 litralla etyyliasettaattia. Orgaanista uutetta käsiteltiin

peräkkäin 600 ml:n erillä H_2O :ta, kyllästettyä $NaHCO_3$:a ja kyllästettyä $NaCl$:a, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja haihdutettiin kuiviin 180 g:ksi kiinteitä aineita, jotka otettiin 400 ml:aan CH_2Cl_2 :a, käsiteltiin aktiivihiilen kanssa ja haihdutettiin uudelleen määrältään samoiksi kiinteiksi aineiksi. Jälkimmäiset kiteytettiin uudelleen isopropyylieetteristä, jolloin saatiin puhdistettua otsikon tuotetta, 120 g, sp. $46-48^{\circ}C$, identtistä kaupan olevan tuotteen kanssa.

10 Valmistus 3

6-hydroksi-4-kromanoni

Liuosta, jossa oli 36 g edellisen valmistuksen tuotetta 290 ml:ssa etikkahappoa ja 290 ml 48-prosenttista bromivetyhappoa, lämmitettiin kiehua 3 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa raa'aksi tuotteeksi, joka laimennettiin vedellä (6 litraa), jäähdytettiin $0-5^{\circ}C$:seen ja otsikon tuote otettiin talteen suodattamalla 25,7 g (80 %), sp. $133-136^{\circ}C$. Tuote puhdistetaan mahdollisesti edelleen kromatografioimalla silikaagelillä käyttämällä eluenttina etyyliasetaatte-heksaaniseosta.

Valmistus 4

6-bentsyylioksi-4-kromanoni

Seosta, jossa oli 25 g edellisen valmistuksen tuotetta, 26,5 g bentsyylibromidia ja 28 g kaliumkarbonaattia 150 ml:ssa asetonia, lämmitettiin kiehua yön ajan. Reaktioseos jäähdytettiin ja suodatettiin kaliumkarbonaatin poistamiseksi. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin etyyliasetaatteeseen ja pestiin vedellä. Etyyliasetaattekerros kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin raakaa tuotetta, joka puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen metylenikloridi/heksaaniseoksesta, jolloin saatiin 29 g otsikon tuotetta, sp. $107-108^{\circ}C$.

35 1H -NMR (asetoni- d_6)delta(ppm): 2,7 (t, 2H), 4,4 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,2-7,5 (m, 3H).

Valmistus 53-hydroksimetyleeni-6-bentsyylioksi-4-kromanoni

Liukseen, jossa oli 172,5 g edellisen valmistuksen
tuotetta 1,7 litrassa tolueenia, jossa oli 168 ml etyyli-
5 formiaattia ja 3,5 ml etanolia, lisättiin, annoksittain,
66 g 50-prosenttista natriumhydridiä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa tunnin ajan, kaadettiin sitten 1,5 litraan jäätä ja H_2O :ta ja tehtiin happameksi pH-arvoon 4 laimealla kloorivetyhapolla. Vesikerros uutettiin
10 useilla etyyliasetaatte-erillä. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin raakaa tuotetta, jota trituroitiin heksaanin kanssa hydridi-öljyn poistamiseksi. Muodostunut tuote kiteytyi paikoillaan ollessaan, sp.
15 82-85°C.

Valmistus 63-diatso-6-bentsyylioksi-4-kromanoni

-10°C:ssa olleeseen liukseen, jossa oli 35,3 g edellisen valmistuksen otsikon tuotetta 250 ml:ssa dikloorimetaania, jossa oli 25,2 g trietyyliamiinia, lisättiin
20 tiputtamalla liuos, jossa oli 24,4 g tosyliatsidia 100 ml:ssa dikloorimetaania. Lisäyksen päätyttyä reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin yön ajan. Reaktioseos pestiin vedellä, kuivattiin
25 natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin raakaa tuotetta, joka puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä eluoimalla dikloorimetaanilla, jolloin saatiin 21 g tuotetta, sp. 100-103°C.
 1H -NMR($CDCl_3$)delta(ppm): 5,02 (d, J=4, 2H), 6,7-7,5 (m, 10H).

30 Valmistus 74-(4-metoksifenoksi)voihappo

4-metoksifenolia lisättiin liukseen, jossa oli $NaOC_2H_5$:a, jota oli valmistettu liuottamalla 2,3 g natriumia 50 ml:aan etanolia. 5 minuutin kuluttua lisättiin
35 gamma-butyrolaktonia ja seosta lämmitettiin kiehuaen yön ajan. Etanoli tislattiin pois ja jäännöstä lämmitettiin

155°C:ssa yön ajan, sitten jäähdytettiin, laimennettiin vedellä ja tehtiin happameksi pH-arvoon 3 laimealla kloorivetyhapolla. Tuote koottiin talteen suodattamalla, 19,5 g, sp. 103-104°C.

5 Valmistus 8

3,4-dihydro-7-metoksi-1-bentsoksepin-5-(2H)-oni

Edellisen valmistuksen tuote, 34 g, liuotettiin 300 ml:aan polyfosforihappoa ja lämmitettiin 100°C:ssa tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin, kaadettiin veteen ja uutettiin eetterillä, jolloin saatiin raakaa tuotetta. Se puhdistettiin tislamalla, kp. 100°C/0,5 mm.

Valmistus 9

3,4-dihydro-7-hydroksi-1-bentsoksepin-5(2H)-oni

Seosta, jossa oli 19,23 g edellisen valmistuksen tuotetta, 95 ml 48-prosenttista bromivetyhappoa ja 95 ml etikkahappoa, lämmitettiin kiehua 4 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin raakaa tuotetta, joka puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä, eluoimalla dikloorimetäänillä, jolloin saatiin 8,3 g tuotetta, sp. 116-120°C.

¹H-NMR(CDCl₃)delta(ppm): 2,0-2,45 (m, 2H), 2,95 (t, J=7, 2H), 4,20 (t, J=7, 2H); 6,8-7,1 (m, 3H), 7,4 (s, 1H).

Valmistus 10

25 7-bentsyylioksi-3,4-dihydro-1-bentsoksepin-5(2H)-oni

Seosta, jossa oli 6,5 g edellisen valmistuksen tuotetta, 4,3 ml bentsyylibromidia, 6,3 g kaliumkarbonaattia ja 40 ml asetonia, lämmitettiin sekoittaen yön ajan kiehua. Reaktioseos jäähdytettiin ja suodatettiin epäorgaanisen aineksen poistamiseksi. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja pestiin vedellä. Etyyliasetaattikerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin raakaa tuotetta, joka puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 8,4 g otsikon tuotetta, sp. 62-63°C.

Valmistus 117-bentsyylioksi-4-bromi-3,4-dihydro-1-bentsoksepin-5(2H)-
oni

5 Liuokseen, jossa oli 6,3 g edellisen valmistuksen
otsikon tuotetta 25 ml:ssa etikkahappoa, lisättiin liuos,
jossa oli 3,76 g bromia 25 ml:ssa etikkahappoa. Reaktio-
seosta sekoitettiin 3 minuuttia ja haihtuvat aineet haih-
dutettiin pois vakuuissa, ja saatiin jäännös, joka liuo-
tettiin etyyliasetattiin ja pestiin vedellä. Etyyliase-
10 taattikerros kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin
saatiin 8,2 g tuotetta, jota käytettiin enempää puhdistamatta seuraavassa vaiheessa.

Valmistus 123-bromi-6-metoksi-4-kinoliini

15 Liuokseen, jossa oli 6-metoksi-4-kromanonia (35 g)
etyylieetterissä (1,6 litraa) 5-10°C:ssa, lisättiin ti-
puttamalla 30 minuutin aikana 10,6 ml bromia. Seosta se-
koitettiin 5-10°C:ssa 30 minuuttia ja sen annettiin sit-
ten lämmitä huoneenlämpötilaan. 2 tunnin kuluttua tlc
20 (CH₂Cl₂) osoitti muodostuneen polaarittomampia tuotteita
ja lähtöaineesta oli jäljellä vain jälkiä. Reaktioseos
pestiin vedellä (1 litra), kyllästetyllä NaHCO₃:lla
(500 ml), ja suolaliuoksella (500 ml), kuivattiin
MgSO₄:lla, ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa keltaiseksi
25 kiinteäksi aineeksi. Raaka tuote puhdistettiin flash-
kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä käyttämällä
2,4 kg hienoa silikageeliä, eluoimalla käyttämällä gra-
dienttieluointia seoksin heksaanit/dikloorimetaani suh-
teessa 3:1, sen jälkeen heksaanit/dikloorimetaani suhteessa
30 2:1 ja lopuksi seoksella 30 % heksaaneja/dikloorimetaani.
Näin saatiin otsikon tuotetta keltaisena kiinteänä
aineena 80 %:n saannoin.

Valmistus 131-amino-5-metyylisykloheks-1-en-3-oni

35 5-metyyli-1,3-sykloheksaanidioni (40 g, 0,32 moolia)
liuotettiin 500 ml:aan bentseeniä 70°C:ssa. Liuosta lämmi-

tettiin kiehua 2 tuntia, jona aikana NH_3 :a johdettiin kuplina reaktioseoksen läpi ja muodostunut H_2O kerättiin Dean-Stark -loukulla. Sitten seos jäähdytettiin 0°C :seen ja otsikon tuote otettiin talteen suodattamalla, 39,8 g, sp. $165-169^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ delta(ppm): 0,98 (s, 3H), 1,6-1,88 (2H), 2,14-2,38 (2H), 3,14-3,6 (1H), 4,93 (s, 1H), 6,2-7,2 (m, 2H).

Valmistus 14

10 7,8-dihydro-7-metyyli-3-nitro-5(6H)-kinoloni

Natriumnitromalonaldehydi (org. Synth. Coll., vol. 4, s. 844; 42,4 g, 0,269 moolia) liuotettiin 200 ml:aan dimetyyliformamidia ja saatu liuos kuivattiin 4A-tyypin molekyyliseuloilla, otettiin talteen suodattamalla, käyt-
15 tämällä pesuun 100 ml samaa liuotinta. Yhdistettyyn suodokseen ja pesunesteeseen lisättiin pyridiiniä (91 ml, 89 g, 1,13 moolia) ja seos jäähdytettiin -5°C :seen. Lisät-
tiin tiputtamalla tosylikloridia (53 g, 0,277 moolia) 200 ml:ssa dimetyyliformamidia, pitämällä lämpötila välil-
20 lä -5° - -8°C ja reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. Edellisen valmistuksen otsikon tuote (33,6 g, 0,270 moolia), liuotettiin lämmittämällä 200 millilitraan dimetyyliformamidia ja lisättiin jatkuvana virtauksena reaktioseokseen, jota sekoitettiin sitten 18
25 tuntia huoneenlämpötilassa, kaadettiin sitten 2 litraan jäätä ja vettä ja uutettiin 2 kertaa litralla etyyliase-
taattia. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin MgSO_4 :lla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin tämän
otsikon tuotetta, 33 g (61 %), sp. $64-67^\circ\text{C}$.

30 Valmistus 15

3-amino-7,8-dihydro-7-metyyli-5(6H)-kinoloni

Edellisen valmistuksen otsikon tuote (27 g) pan-
tiin 250 ml:n Parr'in pulloon 830 ml:n kanssa absoluut-
tista etanolia ja 9,0 g:n kanssa 10-prosenttista Pd/C:ltä.
35 Tätä sekoitettiin sitten Parr'in laitteessa 50 psig:n H_2 -paineessa 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Katalyytti

otettiin talteen suodattamalla piimaalla ja suodos haihdutettiin kuiviin. Muodostunut ruskea kiinteä aine flash-kromatografioitiin liuottamalla ensin CH_3OH :iin, lisäämällä 50 ml kuivaa 32-63 mikronin silikageeliä ja haihduttamalla kuiviin. Muodostunut aine pantiin sitten kuivana 30 cm x 15 cm tuoretta silikageeliä sisältävään kolonniin, joka oli täytetty märkänä 1 %:n trietyyliamiinia sisältävän CH_2Cl_2 :isopropanoliseoksen 19:1 kanssa. Kolonni eluoitiin samalla liuotinseoksella. Välituotepitoiset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin tämän otsikon tuotetta, MS (m/e) laskettu: 176,0950, saatu: 176,0944; tlc (CH_2Cl_2 : $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ -seos = 19:1) R_f 0,32.

Valmistus 16

15 7,8-dihydro-7-metyyli-5(6H)-kinoloni-6-diatsonium-heksafluorifosfaatti

Edellisen valmistuksen otsikon tuote (15,26 g) pantiin 500 ml:n 3-kaulaiseen huoneenlämpötilassa olevaan pulloon, joka oli varustettu mekaanisella sekoittajalla, tiputussuppilolla ja poistoaukolla, joka oli sijoitettu vetokaapin selustaan. Sitten lisättiin 6,93 ml jäätikkahappoa. Sitten lisättiin 159 ml 3,48-norm. HCl :a, kaikki kerralla, minkä jälkeen reaktioseos muuttui kirkkaan syvänpunaiseksi liuokseksi. Viimeksi mainittu jäähdytettiin sitten 0°C :seen, jonka aikana liuoksesta saostui jonkin verran kiinteätä ainetta. Tähän lietteeseen, joka oli yhä 0°C :ssa, lisättiin sitten 5,98 g NaNO_2 :ä 35 ml:ssa H_2O :ta, tiputtamalla 5-10 minuutin aikaan, ja muodostunutta seosta sekoitettiin 0°C :ssa 30 minuuttia. Pitämällä lämpötila edelleen 0°C :ssa 5 minuutin aikana lisättiin 15,24 ml HPF_6 :a (60 paino-% H_2O :ssa). Muodostui heti vaaleanruskeata sakkaa. Voimakasta sekoittamista jatkettiin 10-15 minuuttia lisäyksen päättymisestä. Muodostunut kiinteä aine suodatettiin erilleen, pestiin 2 x 25 ml:lla kylmää H_2O :ta, 2 x 25 ml:lla eetteriä ja sitten kuivattiin suurvakuumissa yön ajan P_2O_5 :n päällä, jolloin saatiin 25,62 g (89 %) tämän otsikon tuotetta, sp. 175-176,5 $^\circ\text{C}$.

Valmistus 177,8-dihydro-3-hydroksi-7-metyyli-5(6H)-kinoloni

- Edellisen esimerkin otsikon tuote (25,62 g) lisät-
tiin 0,5 g:n erinä 500 ml:aan kiehuvaan 5-prosenttista
5 H_2SO_4 :a ajan kuluessa, (tässä tapauksessa 2,5 tunnin aika-
na), jolloin ylimääräinen N_2 :n kehittymisestä johtuva
vaahtoaminen voitiin välttää. Reaktioseosta lämmitettiin
kiehuttaen vielä 40 minuuttia, sitten jäähdytettiin
 0°C :seen ja pH säädettiin arvoon 7 6-norm. NaOH:lla (jota
10 tarvittiin tässä tapauksessa 160 ml). Reaktioseos uutet-
tiin 3 x 250 ml:lla etyyliasetaattia. Ensimmäisessä uutok-
sessa emulsio särettiin suodattamalla piimaan päällä. Or-
gaaniset uutteen yhdistettiin, kuivattiin MgSO_4 :lla, haih-
dutettiin kiinteiksi aineiksi ja jäännös liuotettiin
15 CH_3OH :iin, lietettiin silikageelin kanssa, haihdutettiin
kuiviin ja flash-kromatografioitiin kuten edellisessä esi-
merkissä, käyttämällä eluenttina CH_2Cl_2 :isopropanoliseosta
9:1, jolloin saatiin tämän otsikon tuotetta, 9,2 g (67 %),
sp. $210,5-212^\circ\text{C}$.

20 Valmistus 183-bentsyylioksi-7,8-dihydro-7-metyyli-5(6H)-kinoloni

- Valmistuksen 4 menetelmällä edellisen valmistuksen
tuote muutettiin tämän otsikon tuotteeksi 78 %:n saannoin,
sp. $80,5-81,5^\circ\text{C}$, MS (m/e) laskettu: 267,1259, saatu:
25 267,1261.

Valmistus 192-kloorimetyylikinoksaliini

- 2-metyylikinoksaliini (8,94 g) yhdistettiin 50 ml:n
kanssa CCl_4 :a ja 6,5 g:n kanssa Na_2CO_3 :a 125 ml:n dekant-
30 terilasissa. Tämä lämmitettiin 68°C :seen ja sitten siihen
johdettiin Cl_2 :a ylösalaisin käännetyin supilon kautta
sitte, että Cl_2 :a kupli hyvin hitaasti. Tätä jatkettiin
tunnin ajan ja sitten reaktioseos jäähdytettiin 20°C :seen
jäähauteessa ja jaettiin eetteriin ja kyllästettyyn
35 NaHCO_3 -liuoksen liukeneviin osiin. Eetterikerros erotet-
tiin, kuivattiin MgSO_4 :lla ja haihdutettiin kuiviin. Jään-

nös pursotettiin heti kolonniin, joka oli täytetty 20 cm:llä 32-63 mikronin silikageelillä (kolonnin halkaisija 8 cm) käyttämällä eluenttina eetteri:heksaaniseosta 1:1. Yhden litran esijuoksutuksen jälkeen kerättiin

- 5 250 ml:n fraktioita. Fraktiot 3-5 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 2,58 g (23 %) otsikon tuotetta keltaisena kiinteänä aineena; tlc (etyyliasetatti:CH₂Cl₂ = 3:7) R_f 0,65.
¹H-NMR(CDCl₃)delta(ppm): 4,86 (s, 2H), 7,74-7,78 (m, 2H),
 10 8,02-8,16 (m, 2H), 9,0 (m, 1H).

Valmistus 20

2-bromi-3,4-dihydro-7-metoksi-1(2H)-naftalenoni

- 10°C:ssa olleeseen liuokseen, jossa oli 25 g (0,142 moolia) 7-metoksi-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonia litrassa
 15 eetteriä, lisättiin tiputtamalla (pitämällä reaktiolämpötila noin 10°C:ssa) 37,9 g (0,237 moolia) 9-bromia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin pyörivässä haihduttimessa ja jäännös kiteytettiin eetteristä, jolloin saatiin 31,6 g (87 %) tämän otsikon yhdistettä, sp. 79-80°C.
 20 MS (m/e) 256 ja 254 (M⁺), 174, 173, 148, 131, 120, 115 ja 103. IR (CHCl₃) 1680, 1610 cm⁻¹.
¹H-NMR(CDCl₃)delta(ppm): 2,2-2,7 (m, 2H), 2,9-3,5 (m, 2H), 3,95 (s, OCH₃), 4,78 (t, J=4 Hz, CHBr), 7,0-7,4 (m, 2ArH) ja 7,58 (bs, ArH).

- 25 Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₁H₁₁BrO₂ · 1/4H₂O:

C 50,89; H 4,46 %

Saatu: C 50,71; H 4,36 %

Valmistus 21

6-bentsyylioksi-3-metyyleeni-4-kromanoni

- 30 Liuosta, jossa oli 9,2 g 6-bentsyylioksi-4-kromanonia, dimetyyliamiinihydrokloridia ja 1,3 g paraformaldehydiä 100 ml:ssa etikkahappoa, lämmitettiin vesihauteella 5 tuntia. Haihtuvat aineet haihdutettiin pois vakuumissa ja jäännös puhdistettiin silikageelillä, eluoimalla
 35 CH₂Cl₂:lla, jolloin saatiin 3,7 g tuotetta, R_f (CH₂Cl₂) = 0,5.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ delta(ppm): 4,95 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,80-7,60 (m, 8H).

Valmistus 22

3-bromi-2-(bromimetyyli)-6-metyyli-pyridiini

5 ja

3-bromi-6-(bromimetyyli)-2-metyyli-pyridiini

25 ml:n pyöreäpohjaiseen pulloon, joka oli varustettu sekoittimella ja jäähdyttäjällä, inertin atmosfäärin suojaamana, lisättiin 1,4 g (7,35 mmoolia) 3-bromi-
10 2,6-lutidiinia, 1,21 g (6,77 mmoolia) N-bromisukkiini-imidiä, 4,5 ml hiilitetrakloridia ja 10 mg (0,04 mmoolia) bentsoyyliperoksidia. Saatua seosta kiehutettiin yön ajan. Tlc osoitti tällä kohdalla lähtöainetta olevan yhä läsnä, joten lisättiin 0,7 g (3,9 mmoolia) N-bromisukkiini-imidiä
15 ja reaktioseosta kiehutettiin vielä 4 tuntia. Sakka suodattettiin erilleen ja pestiin 2 x 50 ml:lla CCl_4 :a (kuumalla). Suodos konsentroitiin öljyksi ja raaka tuote puhdistettiin sitten flash-kromatografioimalla 200 g:lla silikageeliä heksaani: CH_2Cl_2 -seoksen 3:1 ollessa eluenttina, jolloin
20 saatiin kahta otsikon yhdistettä, 218 mg:n (11 %) saannoin 2-(bromimetyyli)-johdannaista ja 285 mg:n (14 %) saannoin 6-(bromimetyyli)-johdannaista, tlc (heksaani: CH_2Cl_2 = 3:1) R_f 0,07 ja vastaavasti 0,13.

2-(bromimetyyli)-johdannainen

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ delta(ppm): 7,99 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

6-(bromimetyyli)-johdannainen

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ delta(ppm): 8,00 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

30 Valmistus 23

4-metoksi-2-metyylipyridiini-N-oksidi

Natrium-pillereitä (3,95 g, 0,172 moolia), joita oli pidetty kuivina heksaanin alla, lisättiin sekoittaen
540 ml:aan kuivaa metanolia, N_2 :n suojaamana. Liukenemisen jälkeen seos laimennettiin 900 ml:lla metanolia, lisät-
35 tiin 4-nitro-2-metyylipyridiini-N-oksidia (26,0 g,

0,169 moolia), ja seosta lämmitettiin kiehuaen tunnin ajan, jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja tehtiin happameksi 18 ml:lla jääetikkahappoa. 15 minuutin sekoittamisen jälkeen liuotin haihdutettiin pois reaktioseoksesta, oranssinen jäännös liuotettiin 300 ml:aan H_2O :ta, neutraloitiin kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla, haihdutettiin uudelleen kuiviin, ja jäännöstä trituroitiin 5 x 50 ml:n kanssa etanolia. Etanoli-trituraatit yhdistettiin, haihdutettiin kuiviin, ja jäännös haihdutettiin uudelleen kuiviin 3 x 50 ml:n kanssa tolueenia, jolloin saatiin kiinteitä aineita (36,1 g), jotka kromatografioitiin silikageelillä käyttämällä eluenttina $CH_2Cl_2:CH_3OH$ -seosta 6:1, jolloin saatiin puhdistettua otsikon tuotetta, 21,4 g; MS 139 (M^+).

Valmistus 24

15 2-asetoksi-4-metoksipyridiini

Edellisen valmistuksen otsikon tuotetta (21,14 g) kiehutettiin 100 ml:ssa etikkahappoanhydridiä 45 minuuttia, sitten haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös liuotettiin 100 ml:aan vettä ja uutettiin 4 x 100 ml:lla $CHCl_3$:a. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin (Na_2SO_4), haihdutettiin kuiviin ja jäännösöljy kromatografioitiin silikageelillä käyttämällä gradienttieluointia etyyliasetaatti:tolueeniseoksin 3:2, 7:1 ja 2:1, jolloin saatiin puhdistettua otsikon tuotetta öljynä, 20,76 g, 25 tlc Rf 0,9 ($CH_2Cl_2:CH_3OH = 6:1$); MS 181 (M^+).

Valmistus 25

2-hydroksimetyyli-4-metoksipyridiini

Edellisen valmistuksen otsikon tuote (20,75 g, 0,114 moolia) ja natriummetylaatti (9,23 g, 0,171 moolia) yhdistettiin 110 ml:ssa metanolia ja lämmitettiin kiehuaen 65 minuuttia. Seos jäädytettiin, haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jäännös liuotettiin 100 ml:aan H_2O :ta, neutraloitiin 1-norm. HCl :lla ja uutettiin 3 x 70 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon tuotetta kiinteänä aineena, 14,2 g.

Valmistus 264-metoksi-2-pikolyyliikloridi

Edellisen valmistuksen otsikon tuotteeseen (500 mg, 3,6 mmoolia), joka oli 6 ml:ssa CH_2Cl_2 :a, lisättiin N_2 :n
5 suojaamana sekoittaen tiputtamalla 0,26 ml (3,6 mmoolia) SOCl_2 :a 5 minuutin aikana, sitten sekoitettiin 20 minuuttia, yhdistettiin 20 ml:n kanssa H_2O :ta, neutraloitiin kyl-
lästetyllä NaHCO_3 :lla ja uutettiin 25 ml:lla CHCl_3 :a. Or-
gaaninen kerros kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kui-
10 viin alhaisess lämpötilassa, jolloin saatiin otsikon tuo-
tetta öljynä, 494 mg, jota käytettiin heti seuraavassa
kemiallisessa vaiheessa.

Valmistus 276-bentsyylioksi-3-bromi-4-kromanoni

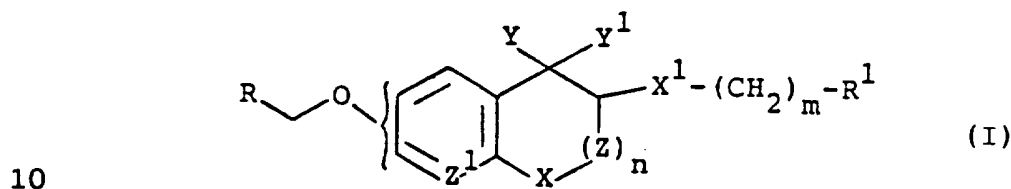
15 Esimerkin 12 menetelmällä 6-metoksi-4-kromanoni
(200 g, 0,79 moolia) muutettiin tämän otsikon tuotteeksi,
puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttä-
mällä gradientti-eluointia CH_2Cl_2 :heksaaniseoksin 1:1,
2:1, 3:1 ja 1:0, kiteytettiin uudelleen isopropyylieette-
20 ristä, 41,4 g, tlc Rf 0,4 (CH_2Cl_2).

Valmistus 283-hydroksi-2-metyylipyridiini

Yhdistettiin 2-asetyylifuraani (21,2 g), väkevä
 NH_4OH (325 ml) ja H_2O (175 ml) ja lämmitettiin autoklaa-
25 vissa 150°C :ssa (havaittu paine, 262 psig) 22 minuuttia.
Seos jäähdytettiin, haihdutettiin kuiviin ja jäännös kro-
matografioitiin silikageelillä eluoimalla peräkkäin
 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -seoksin 1:19 ja sitten 1:9, jolloin saatiin
13,2 g otsikon tuotetta. Kiteyttämällä uudelleen isopropa-
30 nolistä saatiin 9,68 g puhdistettua otsikon tuotetta kah-
tena eränä; tlc Rf 0,3 ($\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:9$).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen, ra-
seemisen tai optisesti aktiivisen yhdisteen valmistamiseksi,
5 jonka rakennekaava on



jossa

n on 0 tai 1;

m on 0 tai kokonaisluku 1 - 3;

15 X on CH₂, O, S, SO, SO₂, NH tai NC₁₋₄-alkyyli;

X¹ on CH₂, O, S, SO tai SO₂;

20 Y ja Y¹ muodostavat yhdessä karbonyyliryhmän tai Y ja Y¹ ovat erillisinä, jolloin Y on vety ja Y¹ on hydroksi tai asyylioksi-ryhmä, joka hydrolysoituu muodostaen hydrok-
siryhmän fysiologisissa olosuhteissa;

Z on CH₂, CHCH₃, CH₂CH₂ tai CH₂CH₂CH₂;

Z₁ on CH tai N;

25 R on 2-, 3- tai 4-pyridyyli, 2-, 3-, 4- tai 8-kino-
lyyli, 1-, 3- tai 4-isokinolyyli, 3- tai 4-pyridatsinyyli,
3- tai 4-kinnolinyyli, 1-ftalatsinyyli, 2- tai 4-pyrimi-
dinyyli, 2- tai 4-kinatsolinyyli, 2-pyratsinyyli, 2-kinok-
salinyyli, 1-, 2- tai 3-indolitsinyyli, 2-, 4- tai 5-ok-
satsolyyli, 2-bentsoksatsolyyli, 3-, 4- tai 5-isoksatsol-
lyyli, 5-bentso[c]isoksatsolyyli, 3-bentso[d]isoksatsolyy-
30 li, 2-, 4- tai 5-tiatsolyyli, 2-bentsotiatsolyyli, 3-, 4-
tai 5-isotiatsolyyli, 5-bentso[c]isotiatsolyyli, 3-bentso-
[d]isotiatsolyyli, 1-(C₁₋₄-alkyyli)-2-, -4- tai -5-imidat-
solyyli, 1-(C₁₋₄-alkyyli)-2-bentsimidatsolyyli, 1-(C₁₋₄-al-
kyyli)-3-, -4- tai -5-pyratsolyyli, 2-(C₁₋₄-alkyyli)-3(2H)-
35 indatsolyyli tai 1-(C₁₋₄-alkyyli)-3(1H)-indatsolyyli; tai
yhdessä mainituista ryhmistä hiilessä on mono- tai disubs-

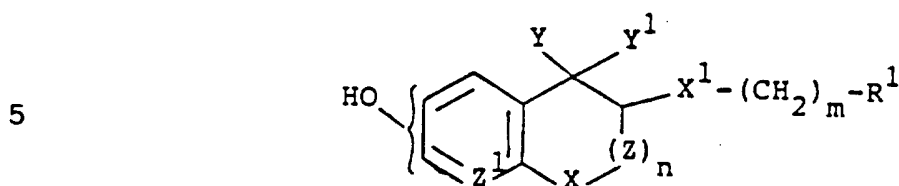
tituenttina samanlaisia tai erilaisia substituentteja, joita ovat bromi, kloori, fluori, C_{1-4} -alkyyli, trifluorime-
tyyli, hydroksi, hydroksimetyyli tai C_{1-4} -alkoksi, tai vie-
rekkäisissä hiilissä trimetyleni, tetrametyleni,

5 -CH₂-O-CH₂- tai -O-CH₂-O-; ja

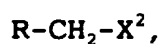
R^1 on sitoutunut aromaattisen tai heteroaromaatti-
sen hiilen välityksellä ja on fenyyli, naftyyli, pyridyy-
li, kinolyyli, isokinolyyli, pyridatsinyyli, kinnolinyyli,
ftalatsinyyli, pyrimidinyyli, naftyridinyyli, pyrrolyyli,
10 N-(C_{1-4} -alkyyli)pyrrolyyli, indolyyli, N-(C_{1-4} -alkyyli)-indo-
lyyli, isoindolyyli, N-(C_{1-4} -alkyyli)isoindolyyli, indolit-
sinyyli, pyratsolyyli, 1-(C_{1-4} -alkyyli)pyratsolyyli, indat-
solyyli, 1-(C_{1-4} -alkyyli)-1H-indatsolyyli, 2-(C_{1-4} -alkyyli)-
2H-indatsolyyli, imidatsolyyli, 1-(C_{1-4} -alkyyli)-imidatsolyy-
15 li, bentsimidatsolyyli, 1-(C_{1-4} -alkyyli)bentsimidatsolyyli,
furyyli, bentsofuranyyli, isobentsofuranyyli, oksatsolyy-
li, bentsoksatsolyyli, isoksatsolyyli, bentso[c]isoksatsol-
lyyli, bentso[d]isoksatsolyyli, tienyyli, bentsotiofenyy-
li, isobentsotienyyli, tiatsolyyli, bentsotiatsolyyli,
20 isotiatsolyyli, bentso[c]isotiatsolyyli tai bentso[d]iso-
tiatsolyyli; tai, vain kun joko X^1 on CH₂ tai m on ainakin
2, R^1 on sitoutunut heterosyklisen typen välityksellä ja on
1-pyrrolyyli, 1-indolyyli, 2-isoindolyyli, 1-pyratsolyyli,
1(1H)-indatsolyyli, 2(2H)-indatsolyyli, 1-imidatsolyyli
25 tai 1-bentsimidatsolyyli; tai

R^1 on yksi mainituista ryhmistä, joissa on hiilessä
mono- tai disubstituenttina samoja tai erilaisia ryhmiä,
joita ovat bromi, kloori, fluori, hydroksi, hydroksimetyy-
li, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi, karboksi tai (C_{1-4} -alkoksi)-
30 karbonyyli, tai vierekkäisissä hiilissä on substituenttina
trimetyleni, tetrametyleni, -CH₂-O-CH₂- tai -O-CH₂-O-; tai
tertiäärisessä tyypessä on substituentti muodostaen N-oksi-
din, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditio-
suolan tai farmaseuttisesti hyväksyttävän kationisuolan
35 valmistamiseksi, kun yhdisteessä on karboksiryhmä, t u n
n e t t u siitä, että

(a) yhdiste, jonka kaava on



10 saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

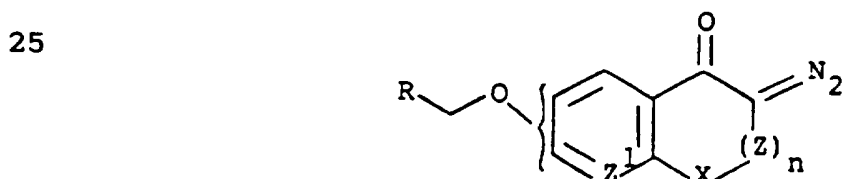


jossa X^2 on nukleofiilisesti korvattavissa oleva ryhmä, emäksen läsnä ollessa;

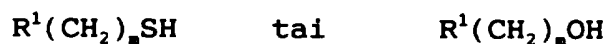
15 (b) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Y ja Y^1 ovat erillisinä, jolloin Y on vety ja Y^1 on hydroksi, pelkistetään esimuodostettu kaavan I mukainen yhdiste, jossa Y ja Y^1 ovat yhdessä ja muodostavat karbonyyliryhmän;

20 (c) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Y ja Y^1 ovat yhdessä ja muodostavat karbonyyliryhmän ja X^1 on O tai S,

(i) yhdiste, jonka kaava on

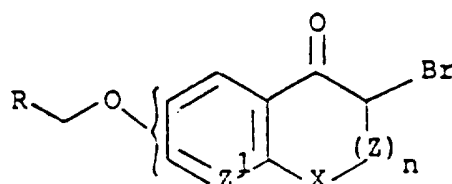


30 saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



rodium(II)asetaatidimeerin läsnä ollessa; tai

35 (ii) yhdiste, jonka kaava on



5

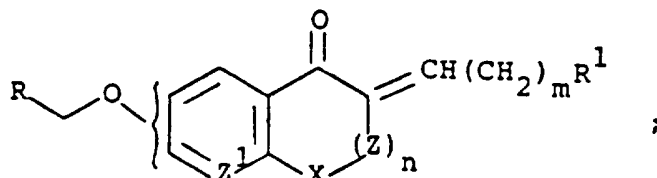
saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



10 emäksen läsnä ollessa;

(d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Y ja Y¹ ovat yhdessä ja muodostavat karbonyyliryhmän ja X¹ on CH₂, hydrataan yhdiste, jonka kaava on

15



tai

20

(e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X¹ on SO tai SO₂, hapetetaan esimuodostettu kaavan I mukainen yhdiste, jossa X¹ on S;

25

(f) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Y ja Y¹ ovat erillisinä, jolloin Y on vety ja Y¹ on asyylioksi-ryhmä, asyloidaan esimuodostettu kaavan I mukainen yhdiste, jossa Y ja Y¹ ovat erillisinä, jolloin Y on vety ja Y¹ on hydroksi; ja haluttaessa,

30

(g) muutetaan esimuodostettu kaavan I mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi, tai kun siinä on karboksiryhmä, farmaseuttisesti hyväksyttäväksi kationisuolaksi.

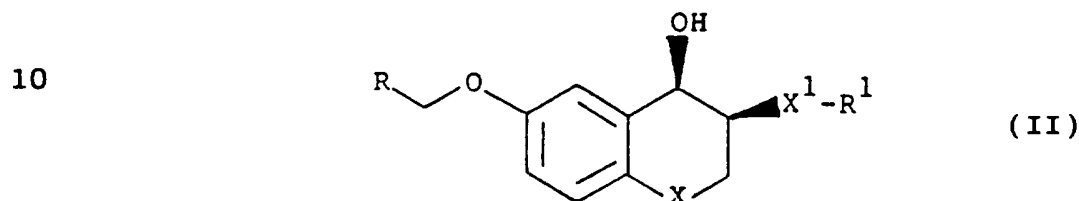
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa Y ja Y¹ ovat yhdessä ja muodostavat karbonyyliryhmän.

35

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa Y ja Y¹ ovat erillisinä, jolloin Y on vety ja Y¹ on asyyli-

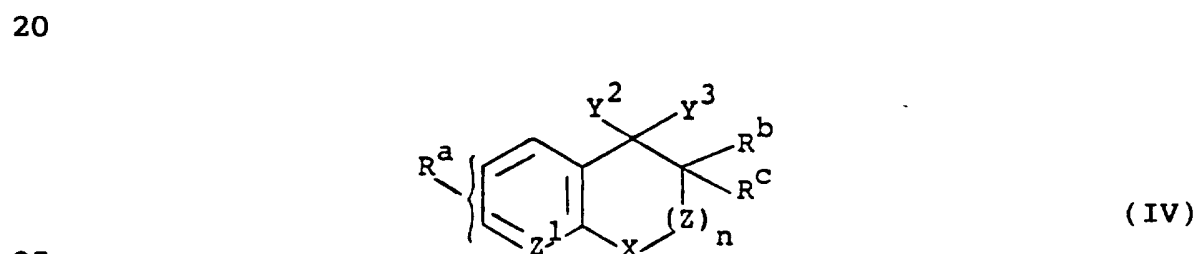
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa
X on O, X^1 on CH_2 , R on 2-kinolyyli tai 5-fluori-2-bents-
tiatsolyyli ja R^1 on 3-pyridyyli tai 3-karboksifenyyli.

5 8. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan optisesti aktii-
vinen yhdiste, jonka absoluuttinen stereokemiallinen kaava on



9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä,
15 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa X
on O, X^1 on CH_2 , R on 2-kinolyyli tai 5-fluori-2-bentstiat-
solyyli ja R^1 on 3-pyridyyli tai 3-karboksifenyyli.

10. Välituoteyhdisteet, t u n n e t u t siitä,
että niiden rakennekaava on



25

jossa

30 n, X, Z ja Z^1 ovat patenttivaatimuksessa 1 määritelt-
tyjä ja ensimmäisessä vaihtoehdossa

Y^2 ja Y^3 muodostavat yhdessä karbonyyliryhmän tai
 Y^2 ja Y^3 ovat erillisinä, jolloin Y^2 on vety ja Y^3 on hyd-
roksi; ja

R^a on hydroksi tai bentsyylioksi;

35 R^b ja R^c ovat erillisinä, jolloin R^b on vety ja R^c
on $-X^1-(CH_2)_m-R^1$; ja

m, X^1 ja R^1 ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyjä, tai toisessa vaihtoehdossa

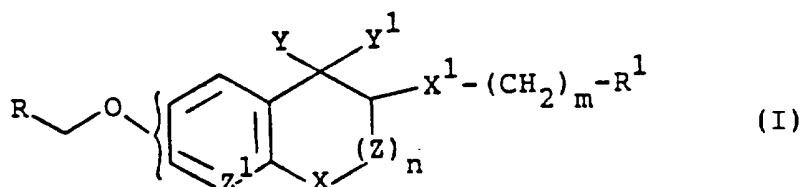
R^b ja R^c muodostavat yhdessä hydroksimetyleeni- tai diatsoryhmän; tai R^b ja R^c ovat erillisinä, jolloin R^b on
5 vety ja R^c on bromi;

R^a on $R^6 \text{---} O \text{---}$; ja

R^6 on fenyyli tai sillä on jokin patenttivaatimuksessa 1 määriteltä R:n merkitys.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar, racemisk eller optiskt aktiv förening med den strukturala formeln



i vilken

n är 0 eller 1;

m är 0 eller ett heltal 1 - 3;

X är CH₂, O, S, SO, SO₂, NH eller NC₁₋₄-alkyl;

X¹ är CH₂, O, S, SO eller SO₂;

Y och Y¹ tillsammans bildar en karbonylgrupp eller Y och Y¹ är skilda, varvid Y är väte och Y¹ är hydroxi eller en acyloxi-grupp, vilken under fysiologiska förhållanden hydrolyseras och bildar en hydroxi-grupp;

Z är CH₂, CHCH₃, CH₂CH₂ eller CH₂CH₂CH₂;

Z₁ är CH eller N;

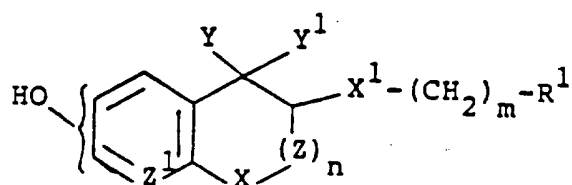
R är 2-, 3- eller 4-pyridyl, 2-, 3-, 4- eller 8-kinolyl, 1-, 3- eller 4-isokinolyl, 3- eller 4-pyridazinyl, 3- eller 4-kinnolinyll, 1-ftalazinyl, 2- eller 4-pyrimidinyl, 2- eller 4-kinazolinyll, 2-pyrazinyl, 2-kinoxalinyll, 1-, 2- eller 3-indolizinyll, 2-, 4- eller 5-oxazolyl, 2-bensoxazolyl, 3-, 4- eller 5-isoxazolyl, 5-benso[c]isoxazolyl, 3-benso[d]isoxazolyl, 2-, 4- eller 5-tiazolyl, 2-bensotiazolyl, 3-, 4- eller 5-isotiazolyl, 5-benso[c]isotiazolyl, 3-benso[d]isotiazolyl, 1-(C₁₋₄-alkyl)-2-, -4- eller -5-imidazolyl, 1-(C₁₋₄-alkyl)-2-bensimidazolyl, 1-(C₁₋₄-alkyl)-3-, -4- eller -5-pyrazolyl, 2-(C₁₋₄-alkyl)-3(2H)-indazolyl eller 1-(C₁₋₄-alkyl)-3(1H)-indazolyl; eller en av nämnda grupper har lika eller olika substituenten som mono- eller disubstituent i kolatomen, vilka substi-

tuenter är brom, klor, fluor, C_{1-4} -alkyl, trifluormetyl, hydroxi, hydroximetyl eller C_{1-4} -alkoxi, eller i närliggande kolatomer trimetylen, tetrametylen, $-CH_2-O-CH_2-$ eller $-O-CH_2-O-$; och

- 5 R^1 är bunden via en aromatisk eller heteroaromatisk kolatom och är fenyl, naftyl, pyridyl, kinolyl, isokinolyl, pyridazinyl, kinnolinyll, ftalazinyl, pyrimidinyl, naftyridinyl, pyrrolyl, $N-(C_{1-4}\text{-alkyl})$ pyrrolyl, indolyl, $N-(C_{1-4}\text{-alkyl})$ indolyl, isoindolyl, $N-(C_{1-4}\text{-alkyl})$ isoindolyl, 10 indolizinyll, pyrazolyl, $1-(C_{1-4}\text{-alkyl})$ pyrazolyl, indazolyl, $1-(C_{1-4}\text{-alkyl})$ -1H-indazolyl, $2-(C_{1-4}\text{-alkyl})$ -2H-indazolyl, imidazolyl, $1-(C_{1-4}\text{-alkyl})$ imidazolyl, bensimidazolyl, $1-(C_{1-4}\text{-alkyl})$ bensimidazolyl, furyll, bensofuranyl, isobensofuranyl, oxazolyl, bensoxazolyl, isoxazolyl, benso[c]isoxazolyl, benso[d]isoxazolyl, tienyl, bensotiofenyl, isoben- 15 sotienyl, tiazolyl, bensotiazolyl, isotiazolyl, benso[c]-isotiazolyl eller benso[d]isotiazolyl; eller, bara när antigen X^1 är CH_2 eller m är åtminstone 2, R^1 är bunden via en heterocyklisk kväve och är 1-pyrrolyl, 1-indolyl, 2-isoindolyl, 1-pyrazolyl, 1(1H)-indazolyl, 2(2H)-indazolyl, 1-imidazolyl eller 1-bensimidazolyl; eller

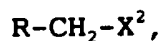
- R^1 är en av nämnda grupper, i vilka kolatomen har som mono- eller disubstituent lika eller olika grupper, vilka är brom, klor, fluor, hydroxi, hydroximetyl, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxi, karboxi eller $(C_{1-4}\text{-alkoxi})$ karbonyl, eller 25 i närliggande kolatomer har som substituent trimetylen, tetrametylen, $-CH_2-O-CH_2-$ eller $-O-CH_2-O-$; eller det tertiära kvävet har en substituent och bildar en N-oxid, eller för framställning av ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionsalt eller farmaceutiskt godtagbart katjonsalt, när 30 föreningen har en karboxigrupp, k ä n n e t e c k n a t av, att

(a) en förening med formeln



5

bringas att reagera med en förening med formeln

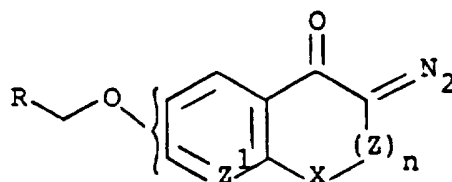


10 i vilken X^2 är en nukleofilt ersättbar grupp, i närvaro av en bas;

(b) för framställning av en förening med formeln I, i vilken Y och Y^1 är skilda, varvid Y är väte och Y^1 är hydroxi, en på förhand bildad förening med formeln I, i
15 vilken Y och Y^1 är tillsammans och bildar en karbonylgrupp, reduceras;

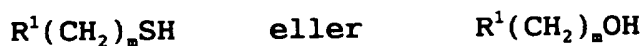
(c) för framställning av en förening med formeln I, i vilken Y och Y^1 är tillsammans och bildar en karbonylgrupp och X^1 är O eller S,

20 (i) en förening med formeln



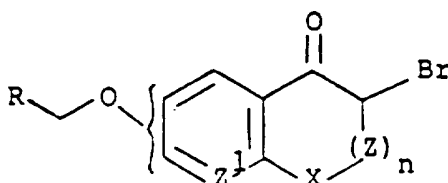
25

bringas att reagera med en förening med formeln



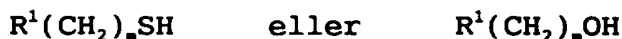
30

i närvaro av rodium(II)acsetatdimer; eller
(ii) en förening med formeln



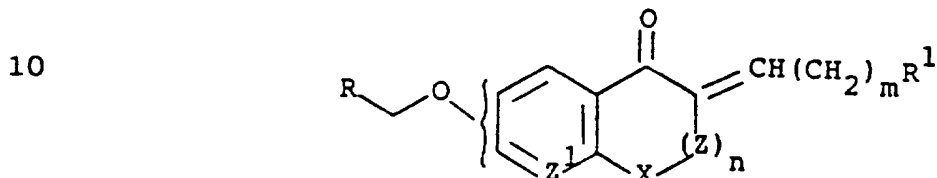
35

bringas att reagera med en förening med formeln



5 i närvaro av en bas;

(d) för framställning av en förening med formeln I, i vilken Y och Y¹ är tillsammans och bildar en karbonylgrupp och X¹ en CH₂, en förening med formeln



hydreras eller

(e) för framställning av en förening med formeln I, i vilken X¹ är SO eller SO₂, en på förhand bildad förening med formeln I, i vilken X¹ är S, oxideras;

15

(f) för framställning av en förening med formeln I, i vilken Y och Y¹ är skilda, varvid Y är väte och Y¹ är en acyloxygrupp, en på förhand bildad förening med formeln I, i vilken Y och Y¹ är skilda, varvid Y är väte och Y¹ är hydroxi, acyleras; och, om så önskas,

20

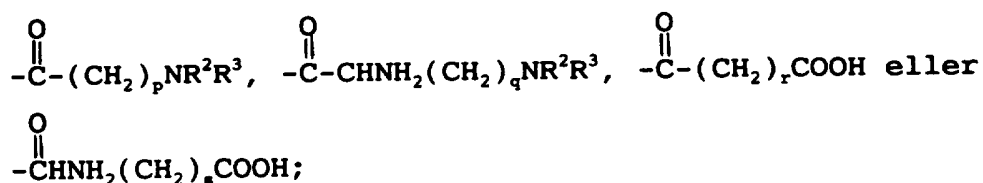
(g) den på förhand bildade föreningen med formeln I omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditions-salt, eller då den har en karboxigrupp, till ett farmaceutiskt godtagbart katjonsalt.

25

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t av, att en förening, i vilken Y och Y¹ är tillsammans och bildar en karbonylgrupp, framställs.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t av, att en förening, i vilken Y och Y¹ är skilda, varvid Y är väte och Y¹ är acyloxygrupp, i vilken acyldelen är en α-aminoacylrest av en naturlig L-α-amino-syrarest,

30

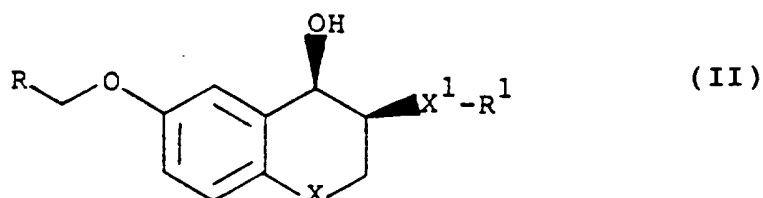


- 5 R^2 och R^3 är skilda och är vardera självständigt väte eller C_{1-4} -alkyl eller R^2 och R^3 är tillsammans med det kväve, till vilken de har bundits, och bildar en pyrrolidin-, piperidin-, perhydroazepin- eller morfolinring;
 p är ett heltal 1 - 4;
 10 q är ett heltal 1 - 3;
 r är ett heltal 2 eller 3; och
 s är ett heltal 1 - 3, framställs.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
 t e c k n a t av, att en förening, i vilken Y och Y^1 är
 15 skilda, varvid Y är väte och Y^1 är hydroxi, framställs.

5. Förfarande enligt patentkrav 4, k ä n n e -
 t e c k n a t av, att en förening, i vilken n är 1, m är
 0, X och X^1 är vardera självständigt CH_2 eller O, Z är CH_2 ,
 Z^1 är CH, R är 2-, 3- eller 4-pyridyl, 2-kinolyl, 6-fluor-
 20 2-kinolyl, 5-fluor-2-bensotiazolyl eller 2-pyrazinyl och R^1
 är fenyl, 3-metoxifenyl, 4-metoxifenyl, 3-metoxikarbonyl-
 fenyl, 4-metoxikarbonylfenyl, 3-karboxifenyl, 4-karboxi-
 fenyl, 2-pyridyl och 3-pyridyl, framställs.

6. Förfarande enligt patentkrav 5, k ä n n e -
 25 t e c k n a t av, att en racemisk eller optiskt aktiv
 förening med den relativa stereokemiska formeln

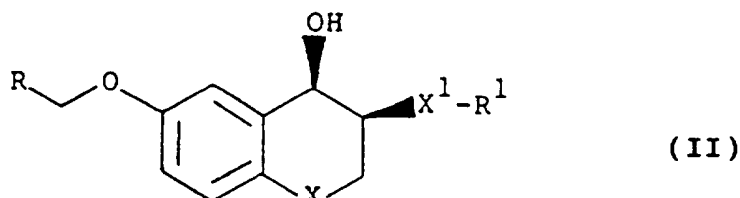


framställs.

7. Förfarande enligt patentkrav 6, k ä n n e -
 35 t e c k n a t av, att en förening, i vilken X är O, X^1 är

CH₂, R är 2-kinolyl eller 5-fluor-2-benstiazolyl och R¹ är 3-pyridyl eller 3-karboxifenyl, framställs.

8. Förfarande enligt patentkrav 5, k ä n n e -
t e c k n a t av, att en optiskt aktiv förening med den
5 absoluta stereokemiska formeln

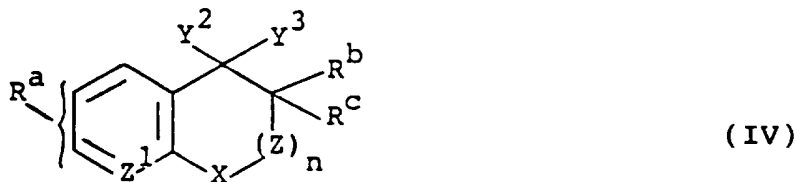


10

framställs.

9. Förfarande enligt patentkrav 8, k ä n n e -
t e c k n a t av, att en förening, i vilken X är O, X¹ är
CH₂, R är 2-kinolyl eller 5-fluor-2-benstiazolyl och R¹ är
15 3-pyridyl eller 3-karboxifenyl, framställs.

10. Mellanprodukter, k ä n n e t e c k n a d e
av, att de har den strukturala formeln



20

25

i vilken

n, X, Z och Z¹ är i patentkrav 1 definierade och i
första alternativ

Y² och Y³ bildar tillsammans en karbonylgrupp eller
30 Y² och Y³ är skilda, varvid Y² är väte och Y³ är hydroxi;
och

Rᵃ är hydroxi eller bensyloxi;

Rᵇ och Rᶜ är skilda, varvid Rᵇ är väte och Rᶜ är
-X¹-(CH₂)_n-R¹; och

35 m, X¹ och R¹ är i patentkrav 1 definierade, eller i
andra alternativ,

R^b och R^c bildar tillsammans en hydroximetylen- eller diazogrupp; eller R^b och R^c är skilda, varvid R^b är väte och R^c är brom;

R^a är $R^6 \text{---} O \text{---}$; och

- 5 R^6 är fenyl eller den har någon av de i patentkrav 1 för R definierade bemärkelserna.