

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771466 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771466

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 09.05.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 09.05.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 18.11.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

17.05.1976 CH 6125/76 17.06.1976 CH 7741/76

26.11.1976 CH 14928/76 26.11.1976 CH 14929/76

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Sandoz AG**, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Closse, Annemarie**, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • **Haefliger, Walter**, Switzerland, SVEITSI, (CH)

3 • **Hauser, Daniel**, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

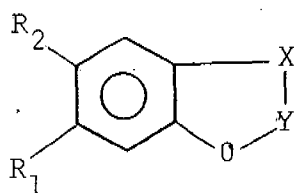
Uudet orgaaniset yhdisteet, niiden valmistus ja käyttö

Nya organiska föreningar deras framställning och användning

Sandoz A.G., Basel, Sveitsi.

Uudet orgaaniset yhdisteet, niiden valmistus ja käyttö - Nya organiska föreningar, deras framställning och användning

Keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava I,



I

jossa R₁ on haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 3-10 C-atomia, sykloalkyyliryhmä, jossa on 3-8 C-atomia tai fenyyliryhmä,

R₂ on vety, metyyli, fluori, kloori, bromi tai jodi

X-Y on $\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---} \\ | \\ \text{R}_3 \end{array}$, ---C=CH--- tai $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \\ | \\ \text{R}_3 \end{array}$

ryhmä ja

R₃ on vety tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 C-atomia,

sillä määrittelyksellä, että, jos R_2 on vety ja $X-Y$ on $-\text{CH}=\text{CH}-$, niin R_1 ei voi olla fenyylliryhmä ja, jos R_2 on vety ja $X-Y$ on $-\text{CH}-\text{CH}_2-$, niin R_1 ei voi merkitä 4-metyyli-



pentyylliryhmää,

sekä menetelmää niiden valmistamiseksi.

R_1 haarautuneena alkyyliryhmänä sisältää edullisesti 3-6 C-atomia. R_1 sykloalkyylliryhmänä merkitsee edullisesti syklopen-tyyli- tai sykloheksyylliryhmää, erityisesti sykloheksyylliryhmää.

R_2 merkitsee edullisesti halogeeniatomia tai metyylliryhmää.

R_2 on halogeeniatomina edullisesti kloori.

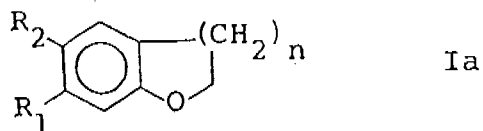
$X-Y$ on edullisesti $-\text{CH}-\text{CH}_2-$ tai $-\text{C}=\text{CH}-$



R_3 alkyyliryhmänä on edullisesti metyylliryhmä. R_3 on edullisesti vety tai metyyli.

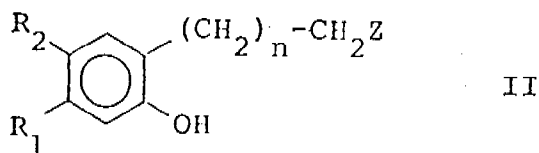
Keksinnön mukaisesti saadaan

a) kaavan Ia mukaisia yhdisteitä,



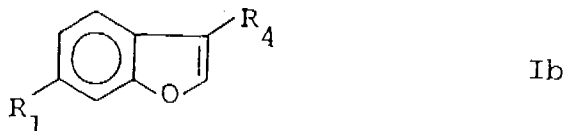
joissa n on 1 tai 3,

siten, että sykloisoidaan yhdisteet, joilla on kaava II,

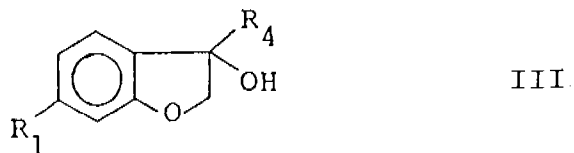


jossa Z on fenolisen hydroksyylliryhmän vetyatomin kanssa HZ:na helposti lohkaistavissa oleva ryhmä,

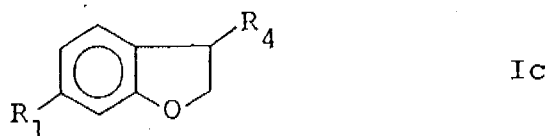
b) kaavan Ib mukaisia yhdisteitä,



joissa R_4 on alkyyliryhmä, jossa on 1-4 C-atomia,
siten, että dehydrataan yhdisteet, joilla on kaava III,

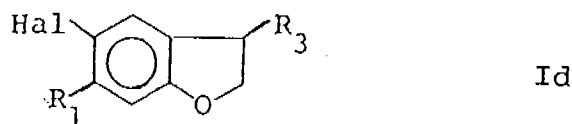


c) kaavan Ic mukaisia yhdisteitä,



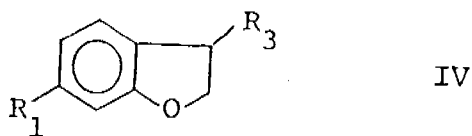
siten, että hydrataan kaavan Ib mukaiset yhdisteet,

d) kaavan Id mukaisia yhdisteitä,

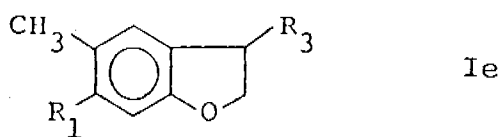


joissa Hal on F, Cl, Br tai J,

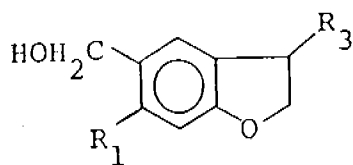
siten, että halogenoidaan yhdisteet, joilla on kaava IV,



e) kaavan Ie mukaisia yhdisteitä,



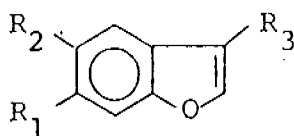
siten, että pelkistetään kaavan V mukainen yhdiste,



V

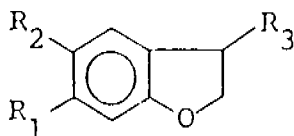
tai

f) kaavan If mukaisia yhdisteitä,



If

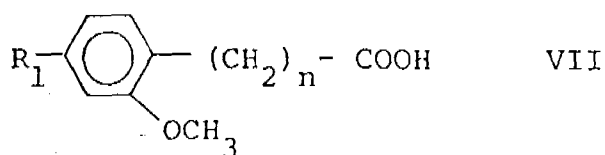
siten, että dehydrataan kaavan VI mukaiset yhdisteet.



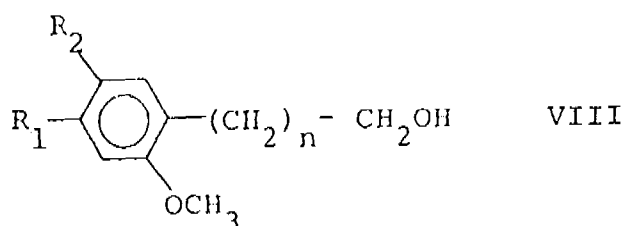
VI

Menetelmässä a) tapahtuu syklisointi emäksen läsnäollessa, edullisesti tertiäärisen typpiä emäksen tai natriumasetaatin läsnäollessa. Tertiäärinä typpiä emäksinä voidaan käyttää esim. pyridiiniä, trietyyliamiinia ja edullisesti 1,5-diatsabisisyklo[5,4,0]-undek-5-eeniä. Reaktio suoritetaan edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, mahdollisesti ylimäärässä tertiääristä orgaanista emästä, lämpötilan ollessa 20^o:een ja 100^o:een välillä. Liuottimina käytetään edullisesti metyleenikloridia, natriumasetaatin ollessa kysymyksessä etanolia. Helposti lohkaistavana ryhmänä Z tulevat kysymykseen esim. halogeeniatomit Cl, Br tai J, erityisesti Br.

Lähtöaineina käytettyjä, tähänmennessä tuntemattomia kaavan II mukaisia yhdisteitä valmistetaan esimerkiksi siten, että yhdisteet, joilla on kaava VII,



pelkistetään mahdollisesti edelläolevan esteröinnin ja halogenoinnin tai metyloinnin jälkeen (kuten menetelmässä d) tai e) kuvattiin) sinänsä tunnetulla tavalla (esim. LiAlH_4 :llä tai di-boraanilla) yhdisteiksi, joilla on kaava VIII,

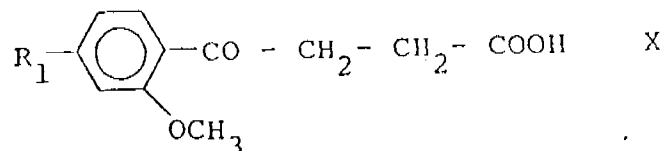


ja näissä viimeisissä yhdisteissä liitetään samoin tunnettujen menetelmien mukaisesti tähde Z (esim. BBr_3 :lla) hydroksyyli-ryhmään antamalla metoksiryhmän samanaikaisesti reagoida.

Kaavan VII mukaiset yhdisteet, joissa $n = 3$, ovat samoin uusia ja niitä voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että yhdisteen, jolla on kaava IX,



annetaan reagoida meripihkahappoanhydridin kanssa yhdisteeksi, jolla on kaava X,

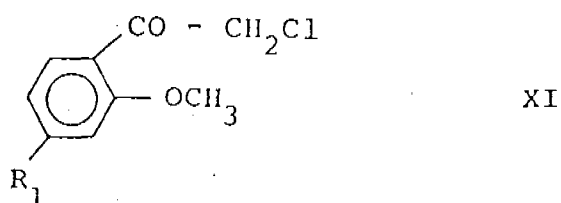


sen jälkeen pelkistetään sinänsä tunnetulla tavalla (esim. NaBH_4 :llä) ketoryhmä hydroksyyli-ryhmäksi ja lopuksi hydrataan samoin sinänsä tunnetulla tavalla tuloseksi saatu yhdiste kaavan VII mukaiseksi yhdisteeksi (jossa $n = 3$).

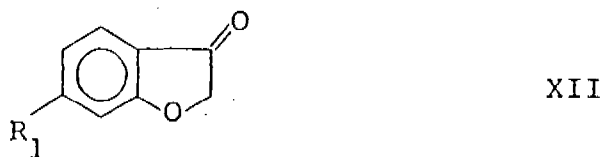
Menetelmän b) mukainen dehydraus voi tapahtua sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, osaksi pelkästään saattamalla hydroksiyhdiste happameksi tai esim. katalyyttisten määrien vahvaa happoa kuten p-tolueenisulfonihappoa läsnäollessa. Tämä reaktio suoritetaan inertissä liuottimessa kuten bentseenissä tai tolueenissa. Veden täydelliseksi lohkeamiseksi kuumennetaan aina kiehumislämpötilaan saakka.

Kaavan III mukaisia lähtötuotteita voidaan valmistaa esim. siten, että

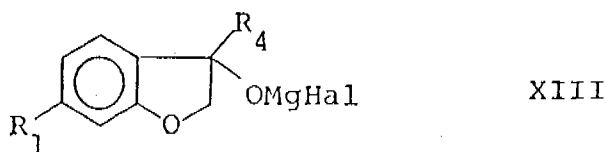
a) annetaan kaavan IX mukaisen yhdisteen reagoida Friedel-Crafts'in mukaan klooriasetyylikloridin kanssa yhdisteeksi, jolla on kaava XI



b) lohkaistaan kaavan XI mukaisesta yhdisteestä metyyliryhmä BBr_3 :n avulla ja lopuksi syklisoidaan saatu yhdiste natriumasettaatin läsnäollessa kohotetussa lämpötilassa kaavan XII mukaiseksi yhdisteeksi,



c) kaavan XII mukainen yhdiste muutetaan Grignard-reagenssi R_4MgHal :illa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti yhdisteeksi, jolla on kaava XIII,



ja

d) kaavan XIII mukainen yhdiste hydrolysoidaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. kaatamalla eetteripitoinen liuos jääveteen. Tässä hydrolyysissä voi muodostua yhdisteen III ohella myös jo yhdistettä Ib, erityisesti, jos saatetaan happameksi.

Menetelmän c) mukainen hydraus voi tapahtua bentsofuraanien hydrauksessa 2,3-dihydrobentsofuraaniksi käytettyjen sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti. Edullisesti hydrataan kaavan Ib mukainen yhdiste jalometallikatalysaattorin läsnäollessa. Katalysaattorina käytetään edullisesti palladiumia hiilen pinnalla. Reaktio suoritetaan edullisesti inertissä liuottimessa kuten etikkaesterissä tai alemmassa alkoholissa lämpötiloissa, jotka ovat huoneenlämpötilan ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välillä normaalipaineessa tai lievässä ylipaineessa.

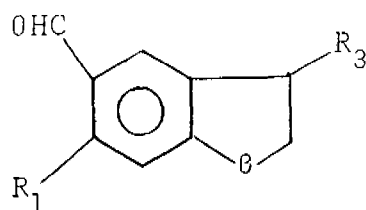
Menetelmän d) mukainen halogenointi voidaan suorittaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti. Esim. voidaan kaavan IV mukainen yhdiste kloorata tai bromata sulfuryylikloridilla tai -bromidilla, edullisesti silikageelin läsnäollessa, tai kloori- tai bromikaasulla Friedel-Crafts-katalysaattorien läsnäollessa. Reaktio tapahtuu edullisesti inertissä liuottimessa, esim. metyleenikloridissa, lämpötilan ollessa 0° :een ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välillä.

Jodaukseen voidaan käyttää JCl₃:ää hapon, esim. CH₃COOH:n läsnäollessa.

Fluorausta varten nitrataan kaavan IV mukaiset yhdisteet, esim. HNO₃:lla CH₂Cl₂:ssa lämpötilan ollessa -20° :een ja $+50^{\circ}$:een välillä, lopuksi pelkistetään saadut 5-nitroyhdisteet vastaaviksi 5-aminoyhdisteiksi esimerkiksi hydraamalla katalyyttisesti palladiumin läsnäollessa. Aminoyhdisteiden annetaan sitten reagoida Schiemann-reaktion mukaisesti fluorideiksi, jolloin ensiksi suoritetaan diatsotointi fluoriboraattien läsnäollessa ja sen jälkeen saatuja diatsoniumfluoriboraatteja kuumennetaan lisäykseen saakka.

Menetelmän e) mukainen hydraus tapahtuu jalometallikatalysaattorin läsnäollessa, edullisesti palladiumin hiilen pinnalla läsnäollessa, sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti. Hydraus tapahtuu inertissä liuottimessa kuten alemmassa alkoholissa tai etikkaesterissä. Edullisesti käytetään lievää ylipainetta (noin 3 atün painetta).

Lähtöaineina käytettyjä kaavan V mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa esim. siten, että kaavan IV mukaiset yhdisteet formyloidaan esim. dikloorimetyyli-metyylieetterillä ja saadut kaavan XIV mukaiset yhdisteet,



XIV

pelkistetään esim. NaBH_4 :llä kaavan V mukaisiksi yhdisteiksi.

Menetelmän f) mukainen dehydraus tapahtuu dehydrausaineen läsnäollessa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti. Dehydrausaineena voidaan käyttää esim. palladiumia hiilen pinnalla, 2,3-dikloori-5,6-disyani-1,4-bentsokinonia tai kloorianiliinia. Reaktio suoritetaan edullisesti inertissä liuottimessa kuten dioksaanissa, etikkahapossa, tolueenissa tai p-cymolissa reaktioseoksen kiehumislämpötilassa.

Mikäli lähtöyhdisteiden valmistusta ei ole kuvattu, ovat ne tunnettuja tai valmistettavissa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti tai vastaavasti kuten esimerkeissä kuvatuissa menetelmissä.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on farmakologisessa tutkimuksessa monenlaisia vaikutuksia ja niitä voidaan sen johdosta käyttää lääkeaineina. Niinpä on yhdisteillä eläinkokeissa erityisesti antiflogistisia (tulehdusta estäviä), analgeettisiä (kipua lievittäviä) ja kuumetta alentavia vaikutuksia.

Antiflogististen ominaisuuksiensa johdosta voidaan yhdisteitä käyttää estämään tulehduksellinen tiikkuminen tulehdusten ja ödeemien yhteydessä.

Analgeettisen vaikutuksensa johdosta voidaan aineita käyttää syntyperältään mitä erilaisimpien kiputilojen hoitoon.

Lopuksi soveltuvat yhdisteet myös verihiutaleiden aggregaation estäjiksi, esim. tromboosin (verisuonitukoksen) hoidossa.

Keksintö koskee myös lääkeaineita, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä. Näitä lääkeaineita, esim. liuosta tai tablettia voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, käyttäen tavanomaisia apu- ja kantaja-aineita.

Esimerkki 1: 5-kloori-6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-bentsofuraani

(Menetelmä a)

4,4 g:aan 1-bromi-2-(5-kloori-4-sykloheksyyli-2-hydroksifenyyli)-etaania 100 ml:ssa metyleenikloridia lisätään 0°:ssa 1,84 ml 1,5-diatsabisyklo(5,4,0)undek-5-eeniä. Senjälkeen kun on sekoitettu 2 tunnin ajan 22°:ssa haihdutetaan perusteellisesti ja jäännös kromatografioidaan 60 g:lla silikageeliä. Metyleenikloridilla eluoitu tuote tislataan kuulaputkessa. 140°/0,1 mm:ssä muodostuu puhdas 5-kloori-6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-bentsofuraani. Sp. 84-85°.

NMR-spektri (CDCl₃): 1,1 - 1,9 (10H), 2,94 b (1H), 3,11 t (2H), 4,51 t (2H), 6,7 s (1H), 7,1 s (1H).

Lähtöaineena käytettyä 1-bromi-2-(5-kloori-4-sykloheksyyli-2-hydroksifenyyli)-etaania valmistetaan seuraavasti:

a) (4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-etikkahappo-metyyliesteri

Liuos, jossa on 20 g (4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-etikkahappoa 200 ml:ssa kuivaa metanolia kyllästetään 0°:ssa HCl-kaasulla. Senjälkeen kun seos on seissyt 18 tunnin ajan 22°:ssa, haihdutetaan kuiviin.

Jäännös kromatografioidaan 500 g:lla silikageeliä. Metyleenikloridilla eluoidaan yhtenäinen tuote.

b) (5-kloori-4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-etikkahappo-metyyliesteri

Edelläsaatu (4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-etikkahappo-metyyliesteri liuotetaan 500 ml:aan metyleenikloridia ja lisätään 5,5 ml sulfuryylikloridia ja 200 mg silikageeliä. Senjälkeen kun on sekoitettu 60 tunnin ajan 22°:ssa haihdutetaan perusteellisesti ja jäännös kromatografioidaan 300 g:lla silikageeliä. Yhtenäinen tuote eluoidaan metyleenikloridilla.

c) 2-(5-kloori-4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-etanoli

16 g:aan (5-kloori-4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-etikkahappometyyliesteriä 350 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania lisätään 0°:ssa inertissä kaasuatmosfäärissä annoksittain 7 g LiAlH₄:ää. Sitten sekoitetaan 18 tuntia 22°:ssa. Ylimäärän LiAlH₄:ää hävittämiseksi lisätään tipoitain varovaisesti 20 ml etikkaesteriä. Sitten kaadetaan liuokseen, jossa on NH₄Cl:ää jäävedessä, saatetaan happameksi 2N-H₂SO₄:llä ja uutetaan kolme kertaa etikkaesterillä. Orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan Na₂SO₄:llä ja tiivistetään.

Jäännös kromatografioidaan 250 g:lla silikageeliä. Metyleenikloridilla eluoitu tuote tislataan kuulaputkessa. Sp.: 78-79°.

d) 1-bromi-2-(5-kloori-4-sykloheksyyli-2-hydroksifenyyli)-etaani

11 g:aan 2-(5-kloori-4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-etanolia 300 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia lisätään 0°:ssa sekoittaen hitaasti 20 ml booritribromidia. Sitten sekoitetaan vielä 5 tunnin ajan 22°:ssa. Reaktioseos kaadetaan jääveteen ja uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla.

Orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan Na₂SO₄:llä ja tiivistetään. Jäännös kromatografioidaan 200 g:lla silikageeliä. Metyleenikloridilla eluoidaan 1-bromi-2-(5-kloori-4-sykloheksyyli-2-hydroksifenyyli)-etaani. Sp.: 77-78°.

Vastaavalla tavalla saadaan syklistoimalla lähtien vastaavista kaavan II mukaisista yhdisteistä, seuraavia yhdisteitä:

Esimerkki 2: 6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-bentsofuraani

NMR-spektri (CDCl₃): 1,1 - 2,1 (10H), 2,45 b (1H), 3,16 t (J = 9Hz, 2H), 4,55 g (J = 9Hz, 2H), 6,6 - 7,2 (3H).

Lähtöaineena käytettyä 1-bromi-2-(4-sykloheksyyli-2-hydroksifenyyli)-etaania valmistetaan pelkistämällä (4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-etikkahappo diboraanilla ja lopuksi antamalla reagoida BB₃:n kanssa.

Esimerkki 3: 6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-5-metyylibentsofuraani

NMR-spektri (CDCl₃): 1,2 -1,9 (10H), 2,23 s (3H), 2,64 b (1H), 3,11 t (2H), 4,49 t (2H), 6,66 s (1H), 6,93 s (1H).

Lähtöaineena käytettyä 1-bromi-2-(4-sykloheksyyli-2-hydroksi-5-metyylifenyyli)-etaania valmistetaan seuraavasti: (4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-etikkahapon annetaan reagoida 1,1-dikloorimetyyli-metyylieetterin kanssa, muodostunut 5-formyyliyhdiste pelkistetään NaBH₄:llä vastaavaksi 5-hydroksimetyylijohdannaiseksi, sitten hydrataan 5-metyyliyhdisteeksi ja lopuksi käsitellään kuten edelläolevassa esimerkissä diboraanilla ja senjälkeen BBr₃:lla.

Esimerkki 4: 5-kloori-2,3-dihydro-6-fenyyli-bentsofuraani

NMR-spektri (CDCl_3): 3,17 t (2H), 4,54 t (2H), 6,69 s (1H), 7,19 s (1H), 7,33 (5H).

Lähtöainetta valmistetaan vastaavasti kuten edelläolevissa esimerkeissä.

Esimerkki 5: 2,3-dihydro-5-metyyli-5-fenyyli-bentsofuraani

NMR-spektri (CDCl_3): 2,15 s (3H), 3,19 t (2H), 4,54 t (2H), 6,65 s (1H), 7,05 s (1H), 7,3 (5H).

Lähtöainetta valmistetaan vastaavasti kuten edelläolevissa esimerkeissä.

Esimerkki 6: 7-kloori-8-sykloheksyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1-bentsoksepiini

NMR-spektri (CDCl_3): 1,2 - 2,0 (14H), 2,65 - 31,1 m (3H), 3,96 t (2H), 6,86 s (1H), 7,06 s (1H).

Lähtöaineena käytettyä 1-bromi-4-(5-kloori-4-sykloheksyyli-2-hydroksifenyyli)-butaania valmistetaan seuraavasti:

a) 4-okso-4-(4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-vaihappo

47,5 g:aan m-sykloheksyylianisolia, 26,5 g:aan meripihkahappoanhydridiä, 250 ml:aan tetrakloorietaania ja 62,5 ml:aan nitro-bentseeniä lisätään sekoittaen -5° :ssa 70 g AlCl_3 :a niin hitaasti, että lämpötila ei kohoa yli -5° :n. Sitten sekoitetaan 72 tunnin ajan 22° :ssa. Reaktioliuokseen lisätään kylmässä hitaasti 2N suolahappoa, kunnes ei ole enää havaittavissa mitään reaktiota ja lopuksi uutetaan kaksi kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit uutetaan 2N-NaOH:llä. Alkaliuute saatetaan happameksi ja uutetaan kolme kertaa etikkaesterillä. Etikkaesteri-faasit pestään kaksi kertaa vedellä, kuivataan Na_2SO_4 :llä ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään kaksi kertaa metyleenikloridi-heksaanista. Sp.: $130-131^\circ$.

NMR-spektri (CDCl_3): 1,1 - 2,0 b (10H), 2,50 b (1H), 2,69 t (J = 7Hz, 2H), 3,27 t (J = 7Hz, 2H), 3,9 s (3H), 6,75 s (1H), 6,8 d (J = 8Hz, 1H), 7,7 d (J = 8Hz, 1H).

b) 4-hydroksi-4-(4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-vaihappo

1,16 g:aan 4-okso-4-(4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-vaihappoa 200 ml:ssa dioksaani-vettä (1:1) tiputetaan sekoittaen huoneen lämpötilassa 1,06 g NaBH_4 :ää 90 ml:ssa dioksaani-vettä (1:1). Annetaan seistä 5 tuntia 22° :ssa ja saatetaan sitten happameksi

2N-H₂SO₄:llä pH-arvoon 2. Suurin osa dioksaania haihdutetaan rotaatiohaihduttimessa pois ja vesipitoinen liuos uutetaan kolme kertaa etikkaesterillä. Orgaaniset faasit pestään kerran vedellä, kuivataan Na₂SO₄:llä ja tiivistetään. Jäännös kiteytetään kaksi kertaa uudelleen eetteripetrolieetteristä. Sp.: 105-106°.

NMR-spektri (CDCl₃): 1,2 - 2,6 b (15H), 3,83 s (3H), 4,89 t (J = 6Hz, 1H), 6,71 s (1H), 6,78 d (J = 8Hz, 1H), 7,18 d (J = 8Hz, 1H).

c) 4-(4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-vaihappo

1 g 4-hydroksi-4-(4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-vaihappoa liuotetaan 20 ml:aan etikkaesteriä ja hydrataan 100 mg:n palladiumia hiilen pinnalla (10 % läsnäollessa. Vedynoton päätyttyä suodatetaan. Suodos haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen CH₂Cl₂-pentaanista. Sp.: 104-105°.

NMR-spektri (CDCl₃): 1,1 - 2,8 b (17H), 3,80 s (3H), 6,60 - 7,10 (3H).

4) 4-(5-kloori-4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-vaihappometyyliesteri

7,8 g 4-(4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-vaihappoa liuotetaan 700 ml:aan vedetöntä metanolia ja kyllästetään jäädyttämällä HCl-kaasulla.

48 tunnin kuluttua haihdutetaan vakuumissa kosteus poissuljettuna ja jäännös liuotetaan 400 ml:aan metyleenikloridia. Jäädyttämällä ja sekoittamalla lisätään 2,4 ml sulfuryylikloridia ja 500 mg silikogeeliä. Senjälkeen kun on sekoitettu 18 tuntia 20°:ssa suodatetaan ja jäännös tiivistetään kuiviin.

e) 4-(5-kloori-4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-butan-1-oli

8,6 g:aan 4-(5-kloori-4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-vaihappometyyliesteriä 300 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania lisätään sekoittamalla ja inertissä kaasuatmosfäärissä 0°:ssa annoksitain 4 g LiAlH₄:ää. Senjälkeen kun seos on seissyt 24 tunnin ajan 20°:ssa kaadetaan jääkylmään NH₄-Cl-liuokseen. Sitten saatetaan happameksi -pH-arvoon 3 ja uutetaan kolme kertaa etikkaesterillä. Orgaaniset faasit pestään kerran vedellä, kuivataan Na₂SO₄:llä ja tiivistetään. Jäännös tislataan 170°/0,5 mm:ssä.

f) 1-bromi-4-(5-kloori-4-sykloheksyyli-2-hydroksifenyyli)-butaani

10,23 g:aan trifenyylifosfiittia vedettömässä eetterissä tiputetaan 0°:ssa 1,7 ml bromia. 10 min. kuluttua suodatetaan sakka, pestään eetterillä, kuivataan, liuotetaan metyleenikloridiin ja lisätään 0°:ssa tipoittain liuos, jossa on 4,5 g 4-(5-kloori-4-sykloheksyyli-2-metoksifenyyli)-butan-1-olia ja 2,64 g pyridiiniä metyleenikloridissa. Sen jälkeen kun on sekoitettu 20°:ssa 18 tunnin ajan, haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan 150 g:lla silikaageeliä. Tolueenilla eluoitu tuote liuotetaan 150 ml:aan metyleenikloridia ja hitaasti sekoittaen lisätään 0°:ssa 10 ml BBr₃:a. Sen jälkeen kun on sekoitettu 2 tuntia 20°:ssa, kaadetaan jääveteen ja uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään kerran vedellä, kuivataan Na₂SO₄:llä ja tiivistetään, jolloin saadaan otsikonyhdiste.

Esimerkki 7: 7-kloori-2,3,4,5-tetrahydro-8-fenyyli-1-bentsoksepiini

NMR-spektri (CDCl₃): 1,5 - 2,1 (4H), 2,80 (2H), 4,01 (2H), 6,98 s (1H), 7,21 s (1H), 7,39 (5H). Sp. 69-70°.

Lähtöaineena käytettyä 1-bromi-4-(5-kloori-2-hydroksi-4-bifenyyli)-butaania valmistetaan vastaavasti kuten 1-bromi-4-(5-kloori-4-sykloheksyyli-2-hydroksifenyyli)-butaania 3-metoksibifenyylistä.

Esimerkki 8: 6-sykloheksyyli-3-metyylibentsofuraani

(Menetelmä b)

500 ml:aan eetteriä (absoluuttista) suspensoidaan 14,4 g magnesiumlastuja, lisätään 20 mg jodia ja tiputtamalla hitaasti 36,6 ml metyylijodidia valmistetaan Grignard-reagenssi. 60 minuutin kuluttua tiputetaan eetteripitoinen liuos, jossa on 40 g 6-sykloheksyyli-2,3-dihydrobentsofuran-3-onia ja sekoitetaan edelleen 48 tunnin ajan 22°:ssa. Sen jälkeen keitetään 2 tunnin ajan paluujäähdyttäen, reaktioseos kaadetaan jääveteen, saatetaan lievästi happameksi ja uutetaan kolme kertaa etikkaesterillä. Orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan Na₂SO₄:llä ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan 1 kg:lla silikageeliä. Tolueenilla eluoitu tuote tislataan kuulaputkessa 130°C:ssa/0,1 mm:ssa.

NMR-spektri (CDCl_3): 1,1-2,1 (10H), 2,20 s (3H), noin 2,6 (1H), 7,5-7,43 (4H).

Lähtötuotteena käytettyä 6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-bentsofuran-3-onia voidaan valmistaa seuraavasti:

50 g 3-sykloheksyylianisolia liuotetaan 500 ml:aan absoluuttista metyleenikloridia, jäädytetään 0°C :een ja lisätään 42,5 g aluminiumtrikloridia. Hyvin sekoittaen tiputetaan 41,8 ml klooriasetyylikloridia ja 5 tunnin kuluttua lisätään vielä kerran 42,5 g aluminiumtrikloridia. Reaktioseoksen annetaan lämmetä 20° :een ja sekoitetaan vielä edelleen 25 tunnin ajan. Kaadetaan jäihin ja uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan Na_2SO_4 :llä ja tiivistetään. Öljymäinen jäännös liuotetaan 500 ml:aan absoluuttista metyleenikloridia, jäädytetään -15° :een ja lisätään 30 ml booritribromidia. Sitten sekoitetaan vielä 3 tunnin ajan 22° :ssa. Reaktioseos kaadetaan jääveteen ja uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan Na_2SO_4 :llä ja tiivistetään. Öljymäistä jäännöstä ja 50,0 g:aa natriumasetaattia keitetään 600 ml:ssa etanolia 25 tunnin ajan paluujäädyttäen ja sekoitetaan. Jäähdytyksen jälkeen poistetaan liuotin, jaetaan veden ja etikkaesterin välillä ja uutetaan kolme kertaa vedellä. Vesifaasit uutetaan vielä kerran etikkaesterillä orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan Na_2SO_4 :llä ja tiivistetään. Jäännös kromatografoidaan 1,5 kg:lla silikageeliä. 6-sykloheksyyli-2,3-dihydrobentsofuran-3-oni eluoidaan tolueenilla. Senjälkeen kun on kiteytetty uudelleen pienestä määrästä heksaania sulaa tämä $47-50^\circ\text{C}$:ssa.

Esimerkki 9: 6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-3-metyyli-bentsofuraani

(Menetelmä c)

9,2 g 6-sykloheksyyli-3-metyyli-bentsofuraania liuotetaan 140 ml:aan etikkaesteriä ja hydrataan palladiumin (10 % aktiivihiilen pinnalla) läsnäollessa. 5 tunnin kuluttua suodatetaan ja tiivistetään. Tislaamalla kuulaputkessa 120°C :ssa/0,1 mm:ssä saadaan öljymäinen 6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-3-metyyli-bentsofuraani.

NMR-spektri (CDCl_3): 1,0-2,0 (13H), ca. 2,42 (1H), 3,48 (1H), 4,03 t (1H), 4,64 t (1H), 6,64-7,20 (3H).

Esimerkki 10: 5-kloori-6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-3-metyyli-bentsofuraani

6,2 g 6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-3-metyyli-bentsofuraania liuotetaan 350 ml:aan metyleenikloridia ja lisätään 200 mg kieseleeliä ja 2,32 g sulfuryylikloridia. Senjälkeen kun on sekoitettu 25 tunnin ajan 22° :ssa suodatetaan ja suodos tiivistetään. Jäännös tislataan kuulaputkessa 140° :ssa/0,1 mm:ssä.

Esimerkki 11: 6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-5-metyyli-bentsofuraani
(Menetelmä e)

2 g 6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-5-hydroksimetyyli-bentsofuraania liuotetaan 100 ml:aan etanolia ja hydrataan 0,5 g:n palladiumia hiilen pinnalla (10 %) läsnäollessa 3 atūn paineessa 18 tunnin ajan. Reaktioliuos suodatetaan ja tiivistetään ja jäännös kromatografioidaan silikageelillä. Puhdas otsikonyhdiste eluoidaan metyleenikloridilla.

NMR-spektri: katso esimerkki 3.

Lähtöaineena käytettyä 6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-5-hydroksimetyyli-bentsofuraania valmistetaan seuraavasti:

5 g 6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-bentsofuraania liuotetaan metyleenikloridiin. Jäähdyttäen ja sekoittaen tiputetaan hitaasti 9,5 ml TiCl_4 :llä ja lopuksi 2,9 g dikloorimetyyli-metyylieetteriä 10 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta. Sekoitetaan edelleen 5 tunnin ajan 22° :ssa. Sitten kaadetaan jääveteen ja uutetaan etikkaesterillä. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan Na_2SO_4 :llä ja tiivistetään. Jäännös liuotetaan ilman puhdistamista tetrahydrofuraaniin, lisätään ylimäärä NaBH_4 :ää ja keitetään 3 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Käsittelemällä edelleen tavanomaisesti saadaan 6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-5-hydroksimetyyli-bentsofuraani.

Esimerkki 12: 5-kloori-6-sykloheksyyli-3-metyyli-bentsofuraani
(Menetelmä f)

5,2 g 5-kloori-6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-3-metyyli-bentsofuraania liuotetaan 400 ml:aan dioksaania ja lisätään 4,7 g 2,3-dikloori-5,6-disyani-1,4-bentsokinonia. Keitetään 18 tunnin ajan paluujäähdyttäen, annetaan jäähtyä ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan ja jäännös kromatografioidaan 100 g:lla silikageeliä. Öljymäinen 5-kloori-6-sykloheksyyli-3-metyyli-bentsofuraani eluoidaan tolueenilla ja tislataan kuulaputkessa 130° :ssa/0,1 mm:ssä.

NMR-spektri (CDCl_3): 1,1-2,1 (10H), 2,16 s (3H), noin 3,1 (1H), 7,30-7,44 (3H).

Esimerkki 13: 5-kloori-6-sykloheksyyli-bentsofuraani

Vastaavalla tavalla kuten esimerkissä 12. kuvattiin saadaan lähtien 5-kloori-6-sykloheksyyli-2,3-dihydro-bentsofuraanista otsikonyhdiste. Sp.: 28-30°.

NMR-spektri (CDCl_3): 1,0 - 2,1 (10H), 3,1 b (1H), 6,65 (1H), 7,39 (1H), 7,55 (2H).

Esimerkki 14: 5-metyyli-6-fenyyli-bentsofuraani

830 mg 2,3-dihydro-5-metyyli-6-fenyyli-bentsofuraania ja 100 mg palladiumia hiilen pinnalla keitetään 10 ml:ssa vasta tislattua p-cymolia 48 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Jäähdytymisen jälkeen suodatetaan talkin lävitse ja suodos haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan 15 g:lla silikageeliä. Yhtenäinen, öljymäinen 5-metyyli-6-fenyyli-bentsofuraani eluoidaan tolueenilla.

NMR-spektri (CDCl_3): 2,30 (3H), 6,71 (1H), 7,1 - 7,6 (8H).

Vastaavalla tavalla saadaan dehydraamalla vastaavat kaavan VI mukaiset yhdisteet, seuraavia yhdisteitä:

Esimerkki 15: 6-sykloheksyyli-5-metyyli-bentsofuraani

NMR-spektri (CDCl_3): 1,2 - 2,1 (10H), 2,38 s (3H), 2,75 b (1H), 6,62 (1H), 7,2 - 7,5 (3H).

Esimerkki 16: 5-kloori-6-fenyyli-bentsofuraani

NMR-spektri (CDCl_3): 6,78 (1H), 7,2 - 7,7 (8H).

Esimerkki 17: 2,3-dihydro-6-isobutyryyli-bentsofuraani

(Menetelmä a)

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan syklisoimalla vastaavat kaavan II mukainen yhdiste, otsikon yhdiste.

NMR-spektri (CDCl_3): 0,88 d (6H), 1,83 m (1H), 2,41 d (2H), 3,14 t (2H), 4,52 t (2H), 6,5 - 7,1 (3H).

Esimerkki 18: 5-kloori-2,3-dihydro-6-isopropyli-bentsofuraani

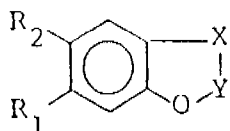
(Menetelmä a)

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan otsikonyhdiste syklisoimalla vastaava kaavan II mukainen yhdiste.

NMR-spektri (CDCl_3): 1,20 d (6H), 3,0 - 3,6 m (3H), 4,58 t (2H), 6,75 (1H), 7,17 (1H).

Patenttivaatimus.

Tapa valmistaa uusia yhdisteitä, joilla on kaava I,



I

jossa R_1 on haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 3-10 C-atomia, sykloalkyyliryhmä, jossa on 3-8 C-atomia tai fenyyliryhmä,

R_2 on vety, metyyli, fluori, kloori, bromi tai jodi,

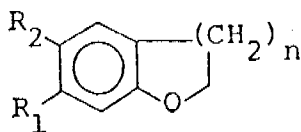
X-Y on $-\underset{\underset{R_3}{|}}{CH}-CH_2-$, $-\underset{\underset{R_3}{|}}{C}=CH-$ tai $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ryhmä ja

R_3 on vety tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 C-atomia, sillä määrityksellä, että, jos R_2 on vety ja X-Y on $-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}=CH-$, niin R_1 ei voi olla fenyyliryhmä ja, jos R_2 on vety ja X-Y on $-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-CH_2-$, niin R_1 ei voi

olla 4-metyylipentyyliryhmä,

t u n n e t t u siitä, että

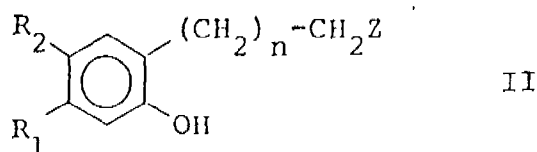
a) kaavan Ia mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,



Ia

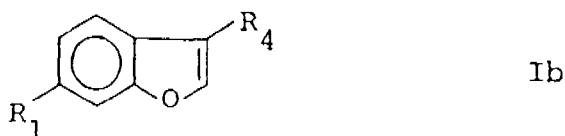
joissa n on 1 tai 3,

syklisoidaan yhdisteet, joilla on kaava II,

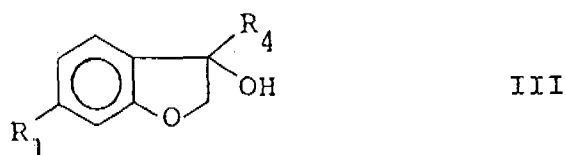


jossa Z on fenolisen hydroksyyli-ryhmän vetyatomin kanssa
HZ:n helposti lohkaistavissa oleva ryhmä,

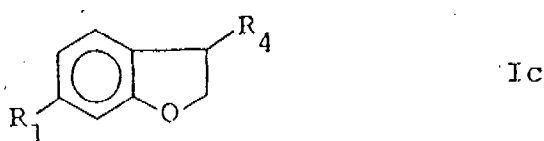
b) kaavan Ib mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,



jossa R₄ on alkyyliryhmä, jossa on 1-4 C-atomia,
dehydrataan kaavan III mukaiset yhdisteet,

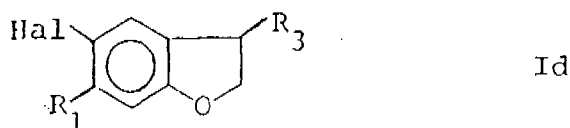


c) kaavan Ic mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,

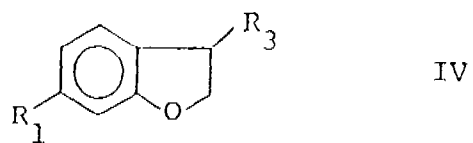


hydrataan kaavan Ib mukaiset yhdisteet,

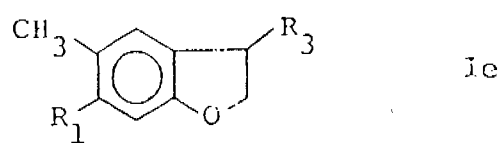
d) kaavan Id mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,



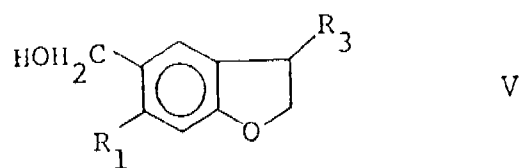
joissa Hal on F, Cl, Br tai J,
halogenoidaan kaavan IV mukaiset yhdisteet,



e) kaavan Ie mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,

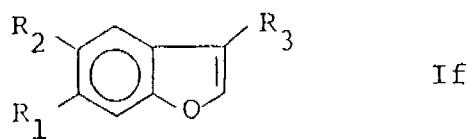


pelkistetään kaavan V mukainen yhdiste,

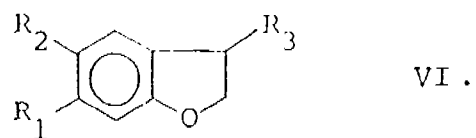


tai

f) kaavan If mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,

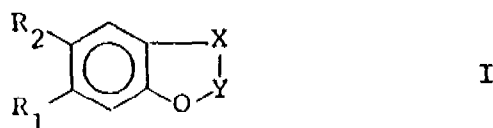


dehydrataan kaavan VI mukaiset yhdisteet,



PATENTKRAV

1. Förfarande för framställning av nya föreningar med formeln I



där R_1 betecknar en grenad alkylgrupp med 3 - 10 C-atomer, en cykloalkylgrupp med 3 - 8 C-atomer eller en fenylgrupp,

R_2 betecknar väte, metyl, fluor, klor, brom eller jod,

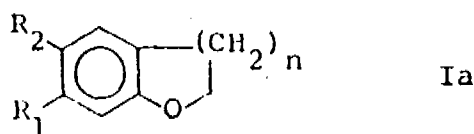
X-Y betecknar en $\text{-CH-CH}_2\text{-}$, -C=CH- eller $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ grupp
 $\begin{array}{c} | \\ R_3 \end{array} \qquad \begin{array}{c} | \\ R_3 \end{array}$

och

R_3 betecknar väte eller en alkylgrupp med 1 - 4 C-atomer, med förbehållet att om R_2 står för väte och X-Y står för -CH=CH- , R_1 inte kan beteckna fenylgruppen och, om R_2 står för väte och X-Y står för $\text{-CH-CH}_2\text{-}$, R_1 inte kan beteckna 4-metyl-pentyl-gruppen
 $\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_3 \end{array}$

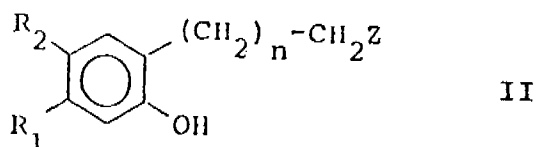
k ä n n e t e c k n a t av att man

a) för framställning av föreningar med formeln Ia



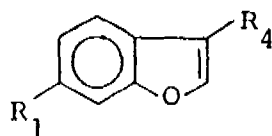
där n betecknar 1 eller 3,

cykliserar föreningar med formeln II



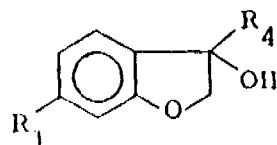
där Z betecknar en med väteatomen i den fenoliska hydroxylgruppen som HZ lätt avspjälkningsbar grupp,

b) för framställning av föreningar med formeln Ib



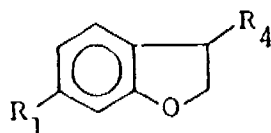
Ib

där R_4 betecknar en alkylgrupp med 1 - 4 C-atomer,
dehydratiserar föreningar med formeln III



III

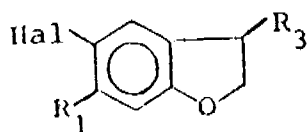
c) för framställning av föreningar med formeln Ic



Ic

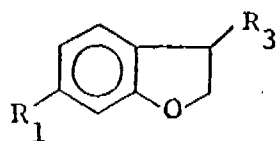
hydrerar föreningar med formeln Ib,

d) för framställning av föreningar med formeln Id



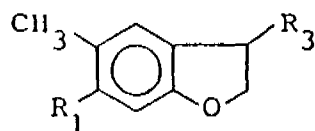
Id

där Hal står för F, Cl, Br eller J,
halogenerar föreningar med formeln IV



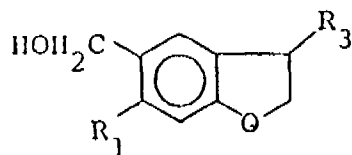
IV

e) för framställning av föreningar med formeln Ie



Ie

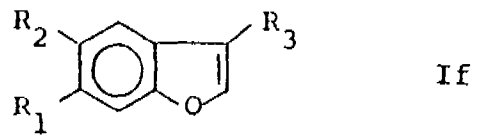
reducerar en förening med formeln V



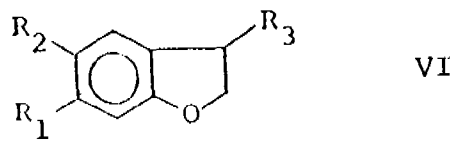
V

eller

f) för framställning av föreningar med formeln If



dehydrerar föreningar med formeln VI



SANDOZ AG