

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771631 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771631

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.05.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.05.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.11.1977**

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

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

25.05.1976 DE 2623313

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, Postfach 80 02 300 6230 Frankfurt/Main 80, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Stache, Ulrich, Hofheim, SAKSA, (DE)

2 • Fritsch, Werner, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

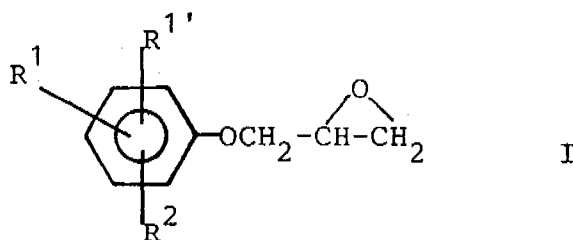
Uusia 1-aryylioksi-2,3-epoksipropaaneja ja niiden valmistusmenetelmä

Nya 1-aryloxi-2,3-epoxipropaner och deras framställningsförfaranden

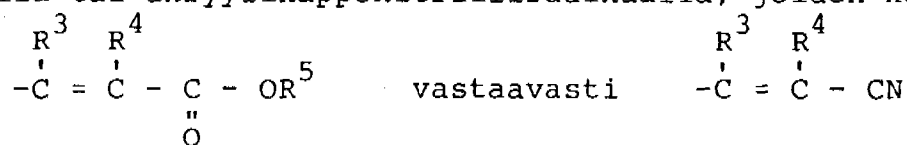
Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt/Main 80, Länsi-Saksa

Uusia 1-aryylioksi-2,3-epoksipropaaneja -
 Nya 1-aryloxi-2,3-epoxi-propaner

Keksinnön kohteena ovat uudet 1-aryylioksi-2,3-epoksipropaanit, joiden kaava on

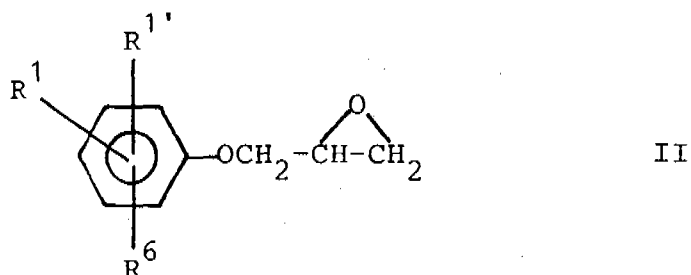


jossa R^1 ja R^2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyatomia, 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyli- tai alkoksiryhmää, allyyliradikaalia, halogeenia tai nitroryhmää ja R^2 akryylihapponitriiliradikaalia tai akryylihapponitriiliradikaalia, joiden kaava on

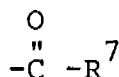


joissa kaavoissa R^3 on (C_1-C_5) -alkyyli-ryhmä, substituoimaton tai alemmalla alkyyllilla tai alkoksilla substituoitu aryyli- tai aryyli-alempi-alkyyli-ryhmä, R^4 vetyatomi tai (C_1-C_8) -alkyyli-ryhmä ja R^5 on vetyatomi, alempi alkyyli- tai aryyli-alempi-alkyyli-ryhmä; kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa seuraavasti:

a) yhdiste, jonka kaava on



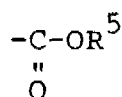
jossa R^1 ja $R^{1'}$ tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, ja R^6 on ryhmä, jonka kaava on



jossa R^7 on vetyatomi, (C_1-C_5) -alkyyli-ryhmä tai bentsyyli-ryhmä, saatetaan reagoimaan Wittig'in mukaan trifenyylifosfiinimetyleenin kanssa, jonka kaava on

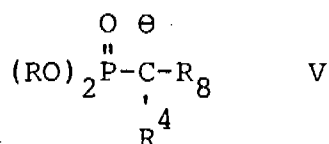
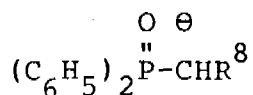


jossa R_8 on nitriiliryhmä tai karbalkoksiryhmä, jonka kaava on

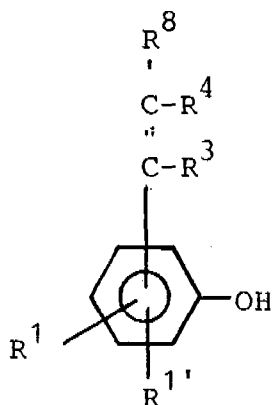


jossa R^5 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai

b) kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan Wittig-Horner-menetelmällä kaavan IV mukaisen difenyylifosfiinioksidikarbanionin kanssa tai kaavan V mukaisen fosfonaattikarbanionin kanssa



joissa kaavoissa R^4 ja R^8 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R tarkoittaa alempaa alkyyliryhmää tai fenyyliryhmää, tai c) hydroksikanelihappoesteri tai -nitriili, jonka kaava on



VI

jossa R^1 , $R^{1'}$, R^3 , R^4 ja R^8 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan epikloorihydrisin kanssa.

Ryhmien R^1 , $R^{1'}$, R^3 , R^4 ja R^5 merkityksistä ovat edullisia seuraavat:

R^1 ja $R^{1'}$: vety, 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli- tai alkoksi-radikaali, fluori, kloori sekä nitroryhmä.

R^3 : suoraketjuinen (C_1 - C_4)-alkyyli, varsinkin metyyli-, etyyli- ja fenyyliradikaali,

R^4 : vety, (C_1 - C_4)-alkyyli

R^5 : (C_1 - C_4)-alkyyli, varsinkin metyyli-, etyyli- ja tert. -butyyli-ryhmä sekä bentsyyli-alkyyli.

Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktiossa kaavan III mukaisen fosforaanin kanssa käytetään edullisesti trifenyylifosfiinikarb- metoksi- tai trifenyylifosfiinikarbetoksimetyyleeniä tai myös trifenyylifosfiinisyaanimetyyleeniä. Reaktioväliaineena tulevat kysymykseen inertit orgaaniset liuottimet, kuten esim. dietyyli- eetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, glykolidimetyylieetteri, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, aromaattiset tai ali- faattiset hiilivedyt kuten esim. bentseeni, tolueeni, ketoni tai alkoholit kuten metanoli, etanoli, tert. butanoli tai myös näiden

liuottimien seokset. Reaktion loppuun viemiseksi on edullista käsitellä, kaavan II mukaisen yhdisteen liuosta 1-10 mooliekvivalentilla, edullisesti 1-3 mooliekvivalentilla, fosforaania typpikaasun läsnäollessa 1-48 tuntia, edullisesti 1-11 tuntia, 0°C:n ja käytetyn liuottimen kiehumispisteen välisissä lämpötiloissa.

Kaavan I mukaisten 1-aryylioksi-2,3-epoksipropaanien synteesien suorittamiseksi menetelmän b) mukaan saatetaan kaavan II mukainen yhdiste reagoimaan karbalkoksimetyylidialkyyli- tai syaanimetyylidialkyylifosfonaatin kanssa vedettömien emästen läsnäollessa inerteissä orgaanisissa liuottimissa. Edullisesti fosfonaatteja ovat karbmetoksimetyyli-, karbetoksimetyyli-, karbensoksimetyyli-, dimetyyli- tai dietyylifosfonaatti, [α -metyyli-karbetoksimetyyli]dietyylifosfonaatti, syaanimetyylidimetyyli- tai dietyylifosfonaatti, [α -metyylisyaanimetyyli]-dietyylifosfonaatti.

Käytettäväiksi soveltuvien fosfonaattien valmistamisessa voidaan noudattaa julkaisussa G.M. Kosolapoit "Organophosphorous Compounds" (Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y. (1950), Chap. 7) kuvattua menetelmää vastaavasti α -asennossa halogenoitujen alkyyli-ryhmien muuntamiseksi trietyylifosfiitilla. Käyttökelpoisia emäksiä ovat pääasiassa alkali- ja maa-alkaliyhdyt, -amidit sekä alkali- ja maa-alkalialkoholaatit, edullisesti natrium- tai kaliumhydridi, mutta myös natrium- tai kaliumamidi ja -tert.-butylaatti.

Inerteistä liuottimista tulevat kysymykseen alkoholit, hiilivedyt, edullisesti kuitenkin aproottiset liuottimet, kuten esimerkiksi eetterit (tetrahydrofuraani, dioksaani, dimetoksiglykoli, diglyymi), dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi tai mainittujen liuottimien seokset.

Menetelmän toteuttamiseksi liuotetaan tai suspendoidaan 1 mooliekvivalentti kaavan II mukaista yhdistettä johonkin mainituista liuottimista, edullisesti sellaiseen liuottimeen jolla ei ole prototrooppista vaikutusta. Sitten lisätään 0-30°C:ssa tarpeen tullen jäähdyttäen 1-10, edullisesti 1-4 mooliekvivalenttia jonkin mainitun fosfonaatin alkali- tai maa-alkaliyhdistettä johonkin edellä mainittuun liuottimeen, edullisesti sellaiseen liuottimeen liuotettuna, jolla ei ole prototrooppista vaikutusta. Alkali- tai maa-alkalifosfonaattien valmistuksessa noudatetaan alalla tunnettuja menetelmiä. Erityisen edullinen on suoritustapa, jossa lisätään stökiometrinen määrä natriumhydridiä.

johonkin mainituista aproottisesti vaikuttavista liuottimista, esim. tetrahydrofuraaniin tai dioksaaniin ja tiputetaan siihen jotain mainittua fosfonaattia kunnes lisätty natriumhydridi liukenee tai H_2 -kehitys lakkaa.

Sitten reaktioliuosta sekoitetaan $-40^{\circ}C:n$ ja käytetyn liuottimen kiehumispisteen välisessä lämpötilassa, mieluiten $0 - 50^{\circ}C:n$ välisessä lämpötilassa. Reaktioaika voi vaihdella 1 minuutin ja noin 72 tunnin välillä, yleensä reaktio kuitenkin päättyy 30 minuutin ja 7 tunnin välillä.

Voidaan menetellä myös päinvastoin ja sekoittaa kaavan II mukaisen yhdisteen liuos tai suspensio alkali- tai maa-alkalifosfonaatin liuokseen. Voidaan myös menetellä niin, että emäs, mieluiten alkalihydridi tai -amidi, suspendoidaan kaavan II mukaisen yhdisteen liuokseen tai suspensioon joissakin mainitussa aprootissa liuottimessa, mieluiten eetterissä ja sen jälkeen lisätään fosfonaatti ja reaktiseos käsitellään tavanomaisella tavalla. Vasta myöhemmin tapahtuva alkalihydridin tai -amidin liukeneminen tai siihen liittyvä H_2 -kehitys ei vaikuta olefinointireaktion kulkuun.

Reaktiotuotteet erotetaan tavanomaisilla menetelmillä. Reaktion päätyttyä reaktioseokset kaadetaan ruokasuolapitoiseen veteen, jolloin reaktiotuotteiden lipoidiliukoisuuden ollessa riittävä ne saostuvat kiinteässä tai öljymäisessä muodossa. Vesiliukoiset reaktiotuotteet liukenevat tällöin edelleen. Mikäli reaktiotuotteiden erottaminen suodattamalla ei ole mahdollista, ne erotetaan tavanomaisella tavalla uuttamalla veteen liukenemattomalla liuottimella, esim. kloroformilla tai metyleenikloridilla, johon mielellään on sekoitettu pieni määrä jotain alempaa alkoholia. Liuottimen poistamisen jälkeen reaktiotuotteet jäävät jäljelle kiinteässä tai öljymäisessä muodossa. Ne voidaan yleensä puhdistaa toistokiteyttämällä tai saostamalla sopivista orgaanisista liuottimista kiteisessä tai amorfisessa muodossa. Reaktiotuotteet voidaan myös puhdistaa tavanomaisilla kromatografisilla menetelmillä.

Kaavan VI mukaisten hydroksikanelihappestereiden tai -nitriilien reaktio tapahtuu yleisesti tunnetulla tavalla kun kaavan VI mukaiset alkalifenolaatit, joita saadaan myös "in situ" lisäämällä alkalihydroksidia, reagoivat liuottimien esim. alkoholien, läsnäollessa, tai ilman niitä, 1-100 mooliekvivalentin kanssa epikloorihydriiniä $0-80^{\circ}C:ssa$ 1/2 - 48 tunnin aikana.

Kaavan II mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa tavanomaisella menetelmällä saattamalla vastaavasti substituoitu hydroksibentseenijohdannainen jossa on ketoryhmä o-, m- tai p-asemissa, reagoimaan epikloorihydriinin kanssa.

Kaavan VI mukaiset hydroksikanelihappoesterit tai -nitriilit valmistetaan samoin tavallisin menetelmin saattamalla mainittu yhdiste reagoimaan dialkyyliisianoalkyylifosfonaatin kanssa epikloorihydriinin sijasta.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita välituotteita valmistettaessa 1-aryylioksi-2-hydroksi-3-aminopropaaneja, joita käytetään lääkkeinä sydänsairauksien hoidossa.

1-aryylioksi-2-hydroksi-3-aminopropaanien valmistaminen keksinnön mukaisista yhdisteistä voidaan suorittaa D-patenttihakemuksen P 26 23 314.7 mukaisesti.

Esimerkki 1

D, L7-3-12-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyl-7-krotonihapponitriili

Suspensioon, joka käsittää 8,8 g natriumhydridiä 750 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania tiputetaan sekoittaen ja pitäen lämpötila noin 0 - 3°C:ssa 73 ml dietyyliisyanometyyli fosfonaattia. Kun H₂-kehitys on lakannut, lisätään kirkkaaseen reaktioliuokseen 0 - 3°C:ssa seos, joka sisältää 70 g o-(2,3-oksidopropoksi)-asetofenonia ja 70 ml absoluuttista tetrahydrofuraania.

Kun reaktioseosta on sekoitettu 2 tuntia 5 - 10°C:ssa, se sekoitetaan 5 litraan vettä. Sitten se uutetaan metyleenikloridilla, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan vakuumissa liuotin pois. Ohutlevykromatogrammi osoittaa saadun öljyn olevan homogeeninen.

NMR-laitteella saatiin seuraavat arvot: 9/9

Esimerkissä 1 lähtöaineena käytetty o-(2,3-oksidopropoksi)-asetofenoni voidaan hyvin valmistaa seuraavalla tavalla. 88,6 g:aan o-hydroksiasetofenonia liuotettuna 245 ml:aan epikloorihydriiniä lisätään voimakkaasti sekoittaen ja samalla keittäen pystyjäähdyttäjän alla käyttäen vedenerotinta (haudelämpötila noin 150°C) tiipoittain 30 minuutin aikana 26,6 g natriumhydroksidia liuotettuna 50 ml:aan vettä. Reaktioseosta keitetään vedenerotinta käyttäen vielä tunnin ajan jatkuvasti sekoittaen pystyjäähdyttäjän alla. Kun saostunut natriumkloridi on poistettu suodattamalla ja suodatusjäännös pesty pienellä määrällä metyleenikloridia, liuottimet haihdutetaan vakuumissa ja jäännös fraktiotislataan kaksi kertaa, $K_{P0,7} = 135-138^{\circ}\text{C}$ ja $K_{P0,3} = 115 - 118^{\circ}\text{C}$.

Tuotetta saadaan 70,3 g ja sulamispiste on 46-47°C.

Esimerkki 1b

[D,L]-2-(2,3-oksidopropoksi)-4-metoksifenyyli-krotonihapponitriili

2,2 g natriumhydridiä 150 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania käsitellään tavallisella tavalla (kts. esimerkkiä 1) 20 ml:lla dietyylisyanometyylifosfonaattia ja sitten 19,8 g:lla (2,3-oksidopropoksi)-2-asetyyli-5-metoksibensolia liuotettuna 100 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania. Muuten menetellään kuten esimerkissä 2a.

Tuote: 18,2 g [D,L]-3-[2-(2,3-oksidopropoksi)-4-metoksifenyyli]-krotonihapponitriiliä, sp. 75 - 77°C.

(2,3-oksidopropoksi)-2-asetyyli-5-metoksibensoli saadaan parhaiten käsittelemällä 25,0 g peonolia 250 ml:ssa epikloorihydriiniä 6,0g:lla natriumhydroksidia 15 ml:ssa vettä tavanomaisella tavalla ja käsittely viimeistellään esimerkissä 2a kuvatulla tavalla ja tuote toistokiteytetään isopropanolin ja heksaanin seoksesta ja isopropanolista.

Tuote: 20,5 g, sp. 53 - 54°C.

Esimerkki 1c

[D,L]-3-[2-(2,3-oksidopropoksi)-4-fluorifenyyli]-krotonihapponitriili

3,3 g:n natriumhydridiä 200 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania käsitellään tavanomaiseen tapaan (kts. esimerkkiä 1) 36,0 ml:lla dietyylisyanometyylifosfonaattia ja sitten esimerkissä 2c kuvatulla tavalla, kuitenkin sekoittaen vielä 1 tunnin ajan 0°C:ssa (20 :n asemesta) ja 20,5 g:lla (2,3-oksidopropoksi)-2-asetyyli-5-fluoribensolilla 60 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania.

Saadaan 27,1 g [D,L]-3-[2-(2,3-oksidopropoksi)-4-fluorifenyyli]-krotonihapponitriiliä, sp. 66-68°C.

Lähtöaineena käytetty (2,3-oksidopropoksi)-2-asetyyli-5-fluoribensoli valmistetaan parhaiten 46,2 g:sta 2-asetyyli-5-fluorifenolista 500 ml:ssa epikloorihydriiniä ja 12 g:sta natriumhydroksidia 20 ml:ssa vettä, kuten esim. 2a on kuvattu. Raakatuote toistokiteytetään isopropanolista ja vielä uudestaan etanolista.

Saadaan 20,5 g tuotetta, sp. 71-71°C.

Esimerkki 1d

[D,L]-3-[2-(2,3-oksidopropoksi)-5-fluorifenyyli]-krotonihapponitriili

3,2 g:n natriumhydridiä 200 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania käsitellään tavanomaiseen tapaan (kts. esimerkkiä 1) 25,5 ml:lla dietyylisyanometyylifosfonaattia. Kirkkaaseen ylidiliuokseen tiputetaan 0°C:ssa 27,0 g (2,3-oksidopropoksi)-2-asetyyli-4-fluoribensolia

60 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan sitten 2 tuntia 20°C:ssa. Tavanomaisen viimeistelyn jälkeen (kts. esimerkkiä 1) saadaan tulokseksi 37,0 g 1D,L7-3-2-(2,3-oksido-
propoksi)-5-fluorifenyyli7-krotonihapponitriiliä, ohutlevykromatografisesti homogeenisena öljynä, jolla on luonteenomaiset IR-absorptiovyöt kohdissa 2230, 1600, 1562, 1482, 1245 ja 730 cm⁻¹.

Lähtöaineena käytetty (2,3-oksido-propoksi)-2-asetyyli-4-fluoribensoli valmistetaan parhaiten seuraavalla tavalla. Seokseen, joka sisältää 15,4 g 2-asetyyli-4-fluorifenolia ja 150 ml vettä ja johon on lisätty 5 g natriumhydroksidia, sekoitetaan 16 tunnin aikana tipottain 13,9 g epikloorihydriiniä. Saostuma suodatetaan imulla, pestään pienellä määrällä vettä ja kuivataan vakuuissa. Isopropanolista toistokiteytettynä saadaan 9,0 g, sp. 60 - 61°C.

Esimerkki 1b

1D,L7-2-(2,3-oksido-propoksi)-4-metoksifenyyli7-krotonihapponitriili

2,2 g natriumhydridiä 150 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania käsitellään tavallisella tavalla (kts. esimerkkiä 1) 20 ml:lla dietyylisyanometyylifosfonaattia ja sitten 19,8 g:lla (2,3-oksido-propoksi)-2-asetyyli-5-metoksibensolia liuotettuna 100 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania. Muuten menettellään kuten esimerkissä 2a. Tuote: 18,2g 1D,L7-3-2-2-(2,3-oksido-propoksi)-4-metoksifenyyli7-krotonihapponitriiliä, sp. 75 - 77°C.

(2,3-oksido-propoksi)-2-asetyyli-5-metoksibensoli saadaan parhaiten käsittelemällä 25,0 g peonolia 250 ml:ssa epikloorihydriiniä 6,0 g:lla natriumhydroksidia 15 ml:ssa vettä tavanomaisella tavalla ja käsittely viimeistellään esimerkissä 2a kuvatulla tavalla ja tuote toistokiteytetään isopropanolin ja heksaanin seoksesta ja isopropanolista.

Tuote: 20,5 g, sp. 53 - 54°C.

Esimerkki 1c

1D,L7-3-2-(2,3-oksido-propoksi)-4-fluorifenyyli7-krotonihapponitriili

3,3 g:n natriumhydridiä 200 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania käsitellään tavanomaiseen tapaan (kts. esimerkkiä 1) 36,0ml:lla dietyylisyanometyylifosfonaattia ja sitten esimerkissä 2c kuvatulla tavalla, kuitenkin sekoittaen vielä 1 tunnin ajan 0°C:ssa (20°C:n asemesta) ja 20,5 g:lla (2,3-oksido-propoksi)-2-asetyyli-5-fluoribensolilla 60 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania.

for 12 + 4

Saadaan 27,1 g $[D,L]-3-[2-(2,3\text{-oksidopropoksi})-4\text{-fluorifenyyli}]-$ krotonihapponitriiliä, sp. $66-68^{\circ}\text{C}$.

Lähtöaineena käytetty $(2,3\text{-oksidopropoksi})-2\text{-asetyyli}-5\text{-fluoribensoli}$ valmistetaan parhaiten 46,2 g:sta $2\text{-asetyyli}-5\text{-fluorifenolista}$ 500 ml:ssa epikloorihydriiniä ja 12 g:sta natriumhydroksidia

Esimerkki 2a:

$[D,L]-3-[4-(2,3\text{-oksidopropoksifenyyli})]-$ krotonihapponitriili

6,0 g:n natriumhydridiä suspendoituna 500 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania annetaan, kuten esimerkissä 1 on kuvattu, reagoida 50 ml:n kanssa dietyylisyanometyylifosfonaattia ja sitten 48 g $p-(2,3\text{-oksidopropoksi})\text{-asetofenonia}$ 50 ml:ssa tetrahydrofuraania sisältävän liuoksen kanssa.

Tavanomaisen loppukäsittelyn jälkeen saatu raaka $[D,L]-3-[4-(2,3\text{-oksidopropoksi})\text{-fenyyli}]-$ krotonihapponitriili puhdistetaan toistokiteyttämällä toluoli/petrolieetteri-seoksesta ja sitten vielä kerran etanolista. Saadaan 40,9 g $[D,L]-3-[4-(2,3\text{-oksidopropoksi})\text{-fenyyli}]-$ krotonihapponitriiliä, sp. $77-77,5^{\circ}\text{C}$.

Esimerkissä 2 lähtöaineena käytetty $p-(2,3\text{-oksidopropoksi})\text{-asetofenoni}$ voidaan parhaiten valmistaa seuraavalla tavalla. Liuoksen, joka sisältää 108,8 g $p\text{-hydroksiasetofenonia}$ 500 ml:ssa epikloorihydriiniä, annetaan reagoida esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 32 g natriumhydroksidia 68 ml:ssa vettä sisältävän liuoksen kanssa. Tavanomaiseen loppukäsittelyn jälkeen raaka tuote fraktioidaankahdesti vakuuissa. Saadaan 125 g $p-(2,3\text{-oksidopropoksi})\text{-asetofenonia}$, kp $154 - 160^{\circ}\text{C}$ (0,8 mm).

Esimerkki 2b

$[D,L]-3-[2\text{-metoksi}-4-(2,3\text{-oksidopropoksi})\text{-fenyyli}]-$ krotonihapponitriili

3,6 g:n natriumhydridiä 150 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania annetaan reagoida tavanomaisella tavalla (kts. esimerkkiä 1) 17,3 ml:n kanssa dietyylisyanometyylifosfonaattia ja sitten 17,8 g $(2,3\text{-oksidopropoksi})-3\text{-metoksi}-4\text{-asetyylibensolia}$ 60 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävän liuoksen kanssa. Kun reaktioseosta on sekoitettu 5 tuntia 20°C :ssa suoritetaan tavanomainen loppukäsittely. Isopropanoli/heksaani-seoksesta kiteytettynä saadaan 10,2 g $[D,L]-3-[2\text{-metoksi}-4-(2,3\text{-oksidopropoksi})\text{-fenyyli}]-$ krotonihapponitriiliä, sp. $68 - 69^{\circ}\text{C}$.

Esimerkissä 2a käytetty $(2,3\text{-oksidopropoksi})-3\text{-metoksi}-4\text{-asetyylibentsoli}$ voidaan parhaiten valmistaa seuraavalla tavalla: 21,7 g isopeonolia 200 ml:ssa epikloorihydriiniä käsitellään tavanomaiseen tapaan (kts. esimerkkiä 1) 8,6 g:lla kaliumhydroksidia

20 ml:ssa vettä. Liuos suodatetaan sitten ja suodosta pyöritetään vakuumissa, siihen lisätään ksylolia ja pyöritetään uudestaan. Sen jälkeen tuote toistokiteytetään etanoli/heksaani-seoksesta ja etanolista (2.fraktio).

Tuote: 18,8 g, sp. 57-59°C.

Esimerkki 2c

[D,L]-3-[3-kloori-4-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-krotonihapponitriili

2,5 g natriumhydridiä 150 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania käsitellään tavanomaisella tavalla (kts. esimerkkiä 1) 22,0 ml:lla dietyylisyanometyylifosfonaattia ja sitten 16,5 g:lla (2,3-oksidopropoksi)-2-kloori-4-asetyylibensolia 100 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania. Kun seosta on sekoitettu 1 tunti 20°C:ssa suoritetaan tavanomainen (ks. esimerkkiä 1) loppukäsittely. Isopropanolista kiteytettynä saadaan 14,6 g [D,L]-3-[3-kloori-4-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-krotonihapponitriiliä, sp. 85 - 86°C.

(2,3-oksidopropoksi)-2-kloori-4-asetyylibensolia saadaan parhaiten antamalla 17,1 g:n 2-kloori-4-asetyylibensolia 200 ml:ssa epikloorihydriiniä reagoida 4 g:n kanssa natriumhydroksidia 10 ml:ssa vettä (kuten esimerkissä 2a on kuvattu).

Heksaanista ja sitten isopropanolista toistokiteyttämällä saatiin lopullisesti 12,7 g, sp. 73 - 74°C.

Esimerkki 2d

[D,L]-3-[3-fluori-4-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-krotonihapponitriilihydrokloridi

5,5 g natriumhydridiä 350 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania käsitellään tavanomaisella tavalla (ks. esimerkkiä 1) 60 ml:lla dietyylisyanometyylifosfonaattia ja sitten 35 g:lla (2,3-oksidopropoksi)-2-fluori-4-asetyylibensolia 100 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania (tällä kertaa kuitenkin pitäen lämpötila noin -10°C:ssa viimeistä liuosta lisättäessä). Reaktioseosta sekoitetaan 1 tunnin ajan 20°C, jonka jälkeen se sekoitetaan 4 litraan vettä, joka sisältää 15 ml jääetikkaa. Se uutetaan toluoli/etikkaesteri-seoksella. Kuivattua uutetta pyöritetään vakuumissa ja jäännös toistokiteytetään isopropanolista. Saadaan 32,8 g [D,L]-3-[3-fluori-4-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-krotonihapponitriilihydrokloridia, sp. 87-88°C.

(2,3-oksidopropoksi)-2-fluori-4-asetyylibensoli voidaan valmistaa parhaiten 46,2 g:sta 2-fluori-4-asetyylibensolia 500 ml:ssa epikloori-

hydriiniä ja 12 g:sta natriumhydroksidia 20 ml:ssa vettä, kuten esimerkissä 2a on kuvattu. Öljymäinen raakatuote tislataan $Kp_{0,5}$ - 145 - 150°C

Saadaan 35,5 g, sp. 56 - 59°C.

Esimerkki 2e

[D,L]-3-(³-metoksi-4-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-krotonihapponitriili

3,2 g natriumhydridiä 200 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania käsitellään tavanomaisin menetelmin (ks. esimerkkiä 1). 25,5 ml:lla dietyylisyanometyylifosfonaattia. Kirkkaaseen ylidiliuokseen sekoitetaan -10°C:ssa tipoittain 29 g (2,3-oksidopropoksi)-2-metoksi-4-asetyylibensolia 60 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan sitten 1 tunnin ajan 0°C:ssa 2 1/2 tuntia 20°C:ssa ja vielä 1 tunti 35 - 40°C:ssa. Reaktioseos kaadetaan 1,5 litraan vettä, uutetaan toluoli/etikkaesteri-seoksella, kuivataan, pyöritetään vakuuissa ja jäännös toistokiteytetään etanolistaa.

Tuote: 24,3 [D,L]-3-(3-metoksi-4-(2,3-oksik^dopropoksi)-fenyyli]-krotoninitriiliä, sp. 117 - 118,5°C.

Lähtöaineena käytetty (2,3-oksidopropoksi)-2-metoksi-4-asetyylibensoli valmistetaan parhaiten antamalla 49,8 g:n 2-metoksi-4-asetyylibensolia 500 ml:ssa epikloorihydriiniä reagoida 12,0 g:n kanssa natriumhydroksidia 20 ml:ssa vettä, kuten esimerkissä 2a on kuvattu. Raakatuote puhdistetaan tislaamalla ($Kp_{0,4}$ - 156 - 165°C) ja tisle toistokiteytetään isopropanolista.

Tuote: 29,3 g, sp. 59 - 61,5°C.

Esimerkki 3

[D,L]-3-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-akryylihapponitriili

7 g natriumhydridiä 200 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävä suspensio käsitellään esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 60 ml:lla dietyylisyanometyylifosfonaattia.

Tähän reaktioseokseen sekoitetaan huoneenlämmössä 50 g o-asetoksibensaldehydiä 250 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania ja seosta sekoitetaan 4,5 tuntia 60°C:ssa. Suurin osa tetrahydrofuraanista tislataan pois vakuuissa, tislausjäännös kaadetaan 400 ml:aan jäävettä ja tehdään heikosti happamaksi etikkahapolla. Vesiseos uutetaan kaksikertaa metyleenikloridilla. Uutteet pestään kaksi kertaa vedellä, kuivataan ja kuivataan lopullisesti haihduttamalla vakuuissa. Saatu 50 g öljymäistä tislausjäännöstä eluoidaan 1 kg:n piigeeliä

sisältävällä pylväällä käyttäen 3 x 500 ml metyleenikloridia. Saadaan 15 g raakaa 3-(o-hydroksifenyyli)-akryylihapponitriiliä. Raakatuotetta haudutetaan 50 ml:lla 16-%:sta natronlipeä 15 minuuttia, saatu liuos suodatetaan imulla aktiivihiekin päältä, pestään vedellä ja suodos tehdään happamaksi 2-normaaliseella suolahapolla. Saostuneet kiteet suodatetaan pois, pestään pienellä määrällä vettä ja kuivataan. Näin saatu 6,2 g 3-(o-hydroksifenyyli)-akryylihapponitriiliä liuotetaan 50 ml:aan metanolia, tähän sekoitetaan 14,3 ml vettä. 14 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa seos haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja tislusjännös otetaan talteen metyleenikloridi/vesiseokseen. Orgaaninen faasi pestään vedellä neutraaliksi, kuivataan Na_2SO_4 :llä ja kuivataan lopullisesti vakuumissa. Saadaan 6,2 g öljymäistä (D,L)-3-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli-akryylihapponitriiliä. Yhdisteellä on luonteenomaiset IR-absorptiovyöt kohdissa 2200, 1600, 1590, 1565, 1480, 1240 ja 740 cm^{-1} . //?

Esimerkki 4

(D,L)-3-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli-akryylihapponitriili-
esteri

10,0 g natriumhydridiä 800 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävään suspensioon sekoitetaan jäähdyttäen pitämällä lämpötila alueella $5 - 16^\circ\text{C}$ 126,0 g dietyyli-tert.-butoksi-karbo-nyylimetyylifosfonaattia 125 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävä liuos 5 minuutin aikana. Kun reaktioseosta on sekoitettu 3 1/2 tuntia $15-20^\circ$:ssa on natriumhydridi kokonaisuudessa liuennut liuokseen. Sen jälkeen sekoitetaan siihen 71,0 g o-(2,3-oksidopropoksi)-bensaldehydiä 70 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävä liuos 30 minuutin aikana jäällä jäähdyttäen. Reaktioseosta sekoitetaan sitten vielä 1 tunnin ajan jäällä jäähdyttäen ja se kaadetaan sitten 5 litraan vettä. Se uutetaan sitten perusteellisesti metyleenikloridilla, yhdistetty metyleenikloridiuute pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja kuivataan lopullisesti haihduttamalla vakuumissa. Saadaan 150 g (D,L)-3-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli-akryylihapponitriili-tert.-butyyliesteriä ohutlevykromatografisesti homogeenisena öljynä. //

Luonteenomaiset IR-absorptiovyöt kohdissa 1695, 1625, 1593, 1573, 1480 ja 748 cm^{-1} .

Esimerkissä 4 lähtömateriaalina käytetty o-(2,3-oksidopropoksi)-bensaldehydi voidaan valmistaa parhaiten seuraavasti: 84 g salisyyli-aldehydiä 500 ml:ssa epikloorihydriiniä sisältävä liuos käsitel-

lään esimerkin 1 mukaisesti 32 g natriumhydroksidia 68 ml:ssa vetä sisältävällä liuoksella. Tavanomaisen loppukäsittelyn jälkeen saatu raaka α -(2,3-oksidopropoksi)-bensaldehydi on tarpeeksi puhdas yllä esitettyä käsittelyä varten, joten tässä on fraktiotislaus tarpeeton.

Esimerkki 5

[D,L]-3-[4-(2,3-oksipropoksi)-fenyyli]-akryylihapponitriili-esteri

6,7 g natriumhydridiä 560 ml:ssa absoluuttista dimetoksietaania sisältävään suspensioon sekoitetaan jäähdyttäen niin että lämpötila pysyy 20°C:ssa 74 g dietyyli-tert.-butoksikarbonyylimetyylifosfonaattia 100 ml:ssa dimetoksietaania. Sitten reaktioseosta sekoitetaan 30 minuutin ajan 25°C:ssa, kunnes kaikki natriumhydridi on liuennut liuokseen. Sitten siihen sekoitetaan 10 minuutinsisällä 49,8 g p-(2,3-oksidopropoksi)-bensaldehydiä 100 ml:ssa dimetoksietaania sisältävä liuos jäähdyttäen samalla reaktioseosta kevyesti, niin että sen lämpötila ei pääse kohoamaan yli 25°C:een. 30 minuutin kuluttua kaadetaan reaktioseos 3 litran jäätä päälle. Seokseen sen jonkun aikaa seistystä saostuneet kiteet suodatetaan imulla ja toistokiteytetään metanolista. Näin saadaan 41 g [D,L]-3-[4-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-akryylihapponitriili-esteriä, sp. 86 - 87°C (Koflerin sulamispisteen määrittämislaite).

Lähtöaineena käytetty p-(2,3-oksidopropoksi)-bensaldehydi voidaan saada yhdenmukaisesti esimerkissä 4 kuvan o-(2,3-oksidopropoksi)-bensaldehydin valmistustavan kanssa.

Esimerkki 6a

[D,L]-3-[2-(2,3-oksipropoksi)-fenyyli]-3-fenyyliakryylihapponitriili

3,85 g natriumhydridiä 400 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävä suspensio käsitellään esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 36,0 g:lla dietyylisyanometyylifosfonaattia. Reaktioseokseen sekoitetaan 40,5 g o-(2,3-oksidopropoksi)-bensofenonia 50 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävä liuos jäällä jäähdyttäen ja sen jälkeen sekoittaen sitä 20 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Tavanomaisen loppukäsittelyn jälkeen (kuten esimerkissä 1 on kuvattu) saadaan isopropanoli/petrolieetteri-seoksesta toistokiteyttämällä 15,5 g [D,L]-3-[2-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-3-fenyyliakryylihapponitriiliä, sp. 84 - 85°C.

Lähtöaineena käytetty o-(2,3-oksidopropoksi)-bensofenoni voidaan valmistaa edellisissä esimerkeissä kuvatulla tavalla esim. antamalla 49,7 g o-hydroksibensofenonia 200 ml:ssa epikloorihydriiniä reagoida 10,2 g:n kanssa natriumhydroksidia 20 ml:ssa vettä. Tavanomaisen loppukäsittelyn jälkeen suoritetaan raakatuotteelle fraktiotislaus.

Saadaan 41,6 g o-(2,3-oksidopropoksi)-bensofenonia, $k_{p0,4}^{mm}$ 184 - 186°C.

Esimerkki 6b

[D,L]-3-[4-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-3-fenyyliakryylihapponitriili

7,25 g natriumhydridiä 750 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävä suspensio käsitellään esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 68,0 g:lla dietyylisyanometyylifosfonaattia. Reaktioseokseen sekoitetaan jäillä jäähdyttäen 76,0 g p-(2,3-oksidopropoksi)-bensofenonia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania sisältävä liuos. Kun seosta on vielä sekoitettu 4 tuntia 25°C:ssa se käsitellään loppuun tavanomaisin menetelmin (ks. esimerkkiä 1). Saadaan 82 g [D,L]-3-[4-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-3-fenyyliakryylihapponitriiliä ohutlevykromatografisesti homogeenisena öljynä, jolla on luonteenomaiset IR-absorptiovyöt kohdissa 2205, 1640, 1595, 1503, 1242, 892, 755 ja 690 cm^{-1} .

Esimerkki 7

[D,L]-3-[4-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-akryylihap^{etyyli}poesteri

2,5 natriumhydridiä 50 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävä suspensio käsitellään esimerkissä 5 kuvatulla tavalla 25 ml:lla dietyylietoksikarbonyylimetyylifosfonaattia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseoksen annetaan reagoida esimerkissä 5 kuvatulla tavalla 20 g p-(2,3-oksidopropoksi)-bensaldehydiä 100 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävän liuoksen kanssa. Kun seosta on sekoitettu 2 tuntia sille suoritetaan tavanomainen loppukäsittely. Saadaan 18,3 g [D,L]-3-[4-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-akryylihap^{etyyli}poetyyliesteriä, jolla on luonteenomaiset IR-absorptiovyöt kohdissa 1695, 1592, 1497, 1277, 1245 ja 823 cm^{-1} .

Esimerkki 8

[D,L]-3-[2-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-akryylihap^{etyyli}poesteri

Liuokseen, joka sisältää 5 g o-hydroksikanelihap^{etyyli}poetyyliesteriä 30 ml:ssa epikloorihydriiniä ja jota keitetään palauttaen pystyjäähdyttäjän alla käyttäen vedeneroitinta tiputetaan 15 minuutin aikana 1,04 g natriumhydroksidia 2,2 ml:ssa vettä sisältävä liuos.

Sitten sitä keitetään vielä 1 1/2 tuntia palauttaen pystyjäähdyttäjän alla käyttäen vedenerotinta haudelämpötilan ollessa 180°C. Käsittely suoritetaan loppuun esimerkissä 1 kuvatulla o-(2,3-oksidopropoksi)-asetofenonin valmistustavalla.

167-170°C:ssa/0,7 mm tislautuvasta fraktiosta saatiin 3,6 g /D,L/7-3-~~2~~-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyl⁷~~7~~-akryylihappoetyyliesteriä.

Esimerkki 9

/D,L/7-3-~~4~~-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyl⁷-3-etyyliakryylihapponitriili

7,5 g natriumhydridiä 600 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävän suspension annetaan reagoida esimerkissä 6 kuvatulla tavalla 63,7 g:n kanssa dietyylisyanometyylifosfonaattia ja sitten 61,8 g:n kanssa p-(2,3-oksidopropoksi)-propiofenonia 60 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania. Tavanomaisen loppukäsittelyn jälkeen (kuten esimerkissä 4) saadaan 65,2 g /D,L/7-3-~~4~~-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyl⁷-3-etyyliakryylihapponitriiliä ohutlevykromatografisesti homogeenisena öljynä, jolla on luonteenomaiset IR-absorptiovyöt kohdissa 2200, 1590, 1504, 1245, 830, 810 ja 757 cm⁻¹.

Lähtöaineena käytetty p-(2,3-oksidopropoksi)-propiofenoni voidaan saada seuraavasti:

98,0 g hydroksipropiofenonia 300 ml:ssa epikloorihydriiniä sisältävä liuos käsitellään esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 26,0 g natriumhydroksidia 50 ml:ssa vettä sisältävällä liuoksella.

Tavanomaisen loppukäsittelyn jälkeen saadaan etanolista toistokiteytettynä 75,5 g p-(2,3-oksidopropoksi)-propiofenonia, sp. 68-69°C.

Esimerkki 10a

/D,L/7-3-~~3~~-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyl⁷-krotonihappometyyliesteri

17,3 g natriumhydridiä 750 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävä liuos muunnetaan 0 - 10°C:ssa ja muuten esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 105,0 g:lla dietyylietoksikarbonyylimetyylifosfonaattia. Reaktioseos käsitellään esimerkissä 5 kuvatulla tavalla 76,5 g o-(2,3-oksidopropoksi)-asetofenonia 100 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävällä liuoksella. Kun seosta on sekoitettu 25 tuntia 15°C:ssa sille suoritetaan tavanomainen (ks. esimerkki 1) loppukäsittely. Saadaan 129,5 g /D,L/7-3-~~2~~-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyl⁷-krotonihappometyyliesteriä ohutlevykromatografisesti homogeenisena öljynä, jolla on luonteenomaiset IR-absorptiovyöt kohdissa 1705, 1625, 1592, 1482, 1158, 1025 ja 748 cm⁻¹.

Esimerkki 10b $\text{[D,L]-3-[4-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-krotonihappometyyliesteri}$

7,2 g natriumhydridiä 700 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania käsitellään esimerkissä 10 kuvatulla tavalla 85,0 g:lla dietyylimetoksykarbonyylimetyylifosfonaattia. Reaktioseosta käsitellään esimerkissä 5 kuvatulla tavalla, mutta pitäen sen lämpötila 10-15°C:ssa, 57,6 g p-(2,3-oksidopropoksi)-asetofenonia 60 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävällä liuoksella. Kun sitä on sekoitettu vielä 3 päivää huoneenlämpötilassa, suoritetaan tavanomainen (ks. esimerkkiä 1) loppukäsittely.

Saadaan 901, g $\text{[D,L]-3-[4-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-krotonihappometyyliesteriä}$ ohutlevykromatografisesti homogeenisena öljynä, jolla on luonteenomaiset IR-absorptiovyöt kohdissa 1704, 1626, 1594, 1483, 1150 cm^{-1} .

Esimerkki 11 $\text{[D,L]-3-[3-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-akryylihapponitriili}$

12 g m-hydroksikanelihapponitriiliä sisältävää liuosta 28 ml epikloorihydriiniä ja 100 ml metanolia sisältävässä seoksessa sekoitetaan, sitten kun siihen on lisätty 2,82 g natriumhydroksidia 18 ml:ssa vettä, 14 tunnin ajan 25°C:ssa. Sitten se sekoitetaan 500ml:n H_2O :ta ja uutetaan metyleenikloridilla. Uute pestään vedellä, kuivataan ja kuivataan lopullisesti haihduttamalla vakuumissa. Saadaan 15,3 g $\text{[D,L]-3-[3-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-akryylihapponitriiliä}$ ohutlevykromatografisesti homogeenisena öljynä, jolla on luonteenomaiset IR-absorptiovyöt kohdissa 2110, 1610, 1570, 1480, 773 ja 677 cm^{-1} .

Lähtöaineena käytetty m-hydroksikanelihapponitriili voidaan parhaiten saada seuraavasti:

2,8 g natriumhydridiä 50 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävä suspensio käsitellään esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 24 ml:lla dietyylisyanometyylifosfonaattia 20 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania ja siten 20 g m-asetoksibensaldehydiä 100 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävällä liuoksella.

Sitten reaktioseos sekoitetaan 500 ml:aan vettä ja tehdään heikosti happamaksi.

Tavanomaisen loppukäsittelyn jälkeen saadaan 18,92 g ohutlevykromatografisesti homogeenista m-hydroksikanelihapponitriiliä.

Esimerkki 12[D,L]-3-[3-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-krotonihapponitriili

12 g 3-(m-hydroksifenyyli)-krotonihapponitriiliä sisältävä liuos 100 ml metanolia 28 ml:n kanssa epikloorihydriiniä sisältävässä seoksessa käsitellään esimerkissä 11 kuvatulla tavalla 2,82 natriumhydroksidia 13 ml:ssa vettä sisältävällä liuoksella. Tavanomaisen loppukäsittelyn jälkeen saadaan 15,8 g [D,L]-3-[3-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-krotonihapponitriiliä ohutlevykromatografisesti homogeenisena öljynä, jolla on luonteenomaiset IR-absorptiovyöt kohdissa 2195, 1654, 1423, 1255 ja 1025 cm^{-1} .

Lähtöaineena käytetty 3-(m-hydroksifenyyli)-krotonihapponitriili voidaan saada seuraavassa kuvatulla tavalla. 2,8 g natriumhydridiä 50 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävä suspensio käsitellään esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 24 ml:lla dietyylisyanometyyli-fosfonaattia 20 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania ja sitten 20 g m-asetoksisetofenonia 100 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania sisältävällä liuoksella. Sitten se kaadetaan veteen ja tehdään heikosti happamaksi.

Tavanomaisen loppukäsittelyn jälkeen saadaan 18,35 g 3-(m-hydroksifenyyli)-krotonihapponitriiliä.

Esimerkki 13[D,L]-3-[3-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-akryylihappoetyyliesteri

4,8 g natriumhydridiä 400 ml:ssa tetrahydrofuraania sisältävä suspensio käsitellään esimerkissä 5 kuvatulla tavalla 54,0 g:lla dietyylietoksikarbonyylimetyylifosfonaattia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania. Muodostuneeseen reaktioseokseen lisätään tipottain 0°C:ssa 42 g m-(2,3-oksidopropoksi)-bensaldehydiä 50 ml:ssa tetrahydrofuraania sisältävä liuos koko ajan sekoittaen. Sen jälkeen sitä sekoitetaan vielä 1 tunnin ajan 25°C:ssa. Sitten reaktioseos sekoitetaan 5 litraan vettä, uutetaan toluolilla, toluoliuute kuivataan natriumsulfaattilla, kirkastetaan hiilellä ja siitä poistetaan liuottimet vaakuumissa. Saadaan 58 g [D,L]-3-[3-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-akryylihappoetyyliesteriä ohutlevykromatografisesti homogeenisena öljynä, jolla on luonteenomaiset IR-absorptiovyöt kohdissa 1702, 1630, 1585, 1480, 1360, 1170, 1027 ja 670 cm^{-1} .

Lähtöaineena käytetty m-(2,3-oksidopropoksi)-bensaldehydi voidaan saada seuraavalla tavalla: 100 g m-hydroksibensaldehydiä 400 ml:ssa epikloorihydriiniä käsitellään esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 30,5 g:lla natriumhydroksidia.

50 ml:ssa vettä. Tavanomaisen loppukäsittelyn jälkeen saatua raakaa aldehydiä voidaan, kuten esimerkissä 4 on kuvattu, käsitellä edelleen ilman sitä ennen tapahtuvaa tislausta.

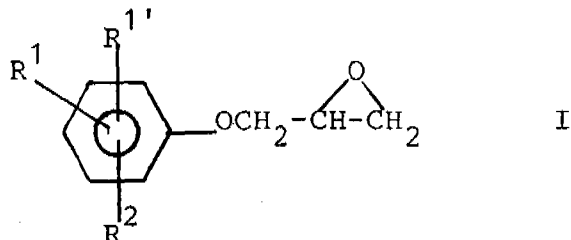
Esimerkki 14

(D,L)-2-fenyyli-3-[4-(2,3-oksidopropoksi)-fenyyli]-akryylihappometyyliesteri

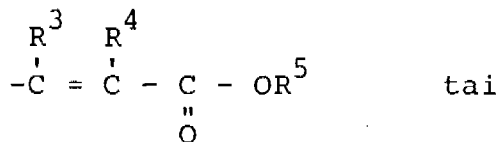
16,0 g 2-fenyyli-3-4-hydroksifenyyliakryylihappometyyliesteriä 90 ml:ssa epikloorihydriiniä käsitellään esimerkissä 8 kuvatulla tavalla 2,51 g:lla natriumhydroksidia 5,3 ml:ssa vettä. Seosta käsitellään edelleen esimerkissä 1 kuvatulla tavalla. Fraktiointi $kp_{0,2}$ 155 - 160°C antaa metanolista toistokiteytettynä 15,05 g (D,L)-2-fenyyli-3-[4-(2,3-oksidopropoksi)fenyyli]-akryylihappometyyliesteriä.

Patenttivaatimus

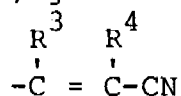
Uudet 1-aryylioksi-2,3 epoksipropaanit, joiden kaava on



jossa R^1 ja R^2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyl- tai alkoksiryhmää, allyyliradikaalia, halogeeniatomia tai nitroryhmää, R^2 on akryylihapporadikaali, jonka kaava on



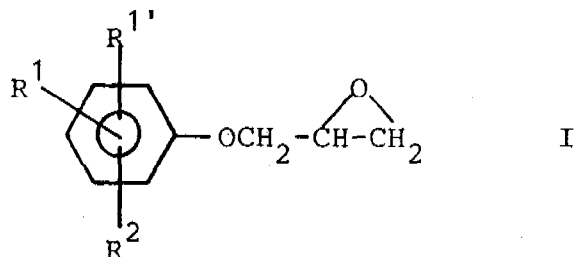
akryylihapporadikaali, jonka kaava on



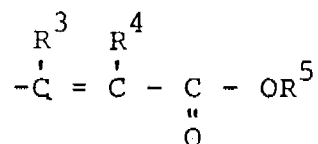
joissa kaavoissa R^3 on (C_1-C_5) -alkyyli-ryhmä, subatituoimaton tai alemmalla alkyyllillä tai alkoksilla substituoitu aryyli- tai aryyli-alempi-alkyyli-ryhmä, R^4 on vetyatomi tai (C_1-C_8) -alkyyli-ryhmä ja R^5 vetyatomi, alempi-alkyyli- tai aryyli-alempi-alkyyli-ryhmä,

Patentkrav

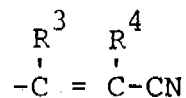
Nya 1-aryloxi-2,3-epoxipropaner med formeln



vari R^1 och $R^{1'}$ vilka kan vara lika eller olika, betecknar väte, en alkyl- eller alkoxigrupp med 1-4 C-atomer, en allyl-grupp, en halogenatom eller en nitrogrupp och R^2 en akrylsyra-grupp med formeln



eller en akrylsyranitrilgrupp med formeln



i vilka formler R^3 är en (C_1-C_5) -alkylgrupp, en osubstituerad eller med lägre-alkyl eller alkoxi substituerad aryl- eller aryl-lägre-alkylgrupp, R^4 är en väteatom eller en (C_1-C_8) -alkylgrupp, och R^5 är en väteatom, en lägre-alkyl- eller aryl-lägre-alkylgrupp.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge (NO) K 139 169 (C07C 101/00) _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

1983-05-03

Viktor Hast

Allekirjoitus