



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

89268

C (45) Patentti myönnetty
1993.05.17 - 1993.05.20 00 1993

(51) Kv.lk.5 - Int.cl.5

C 07D 417/06 // C 07D 417/10

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	870219
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	20.01.87
(24) Alkupäivä - Löpdag	21.05.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	20.01.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.05.93
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/US85/00962

(71) Hakija - Sökande

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

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Egger, James F., 98 Elm Street, Stonington, New London County, Conn. 06378, USA, (US)
2. Holland, Gerald F., 22 Coult Lane, Old Lyme, New London County, Conn. 06371, USA, (US)
3. Johnson, Michael Ross, 17 Eagle Ridge Drive, Gales Ferry, New London County, Conn. 06335, USA, (US)
4. Volkmann, Robert A., 135 Dogwood Lane, Ledyard, New London County, Conn. 06339, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä verensokeria alentavien tiatsolidiinidionien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av hypoglykemiska tiazolidindioner

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 791614 (C 07D 409/06), FI C 75820 (C 07D 413/04), FI C 77457 (C 07D 263/44),
EP A 84926 (C 07D 277/34), EP B 8203 (C 07D 277/34), EP B 139421 (C 07D 417/12),
US A 4376777 (C 07D 277/04),
Chemical Abstracts 86 (1977) 188987e

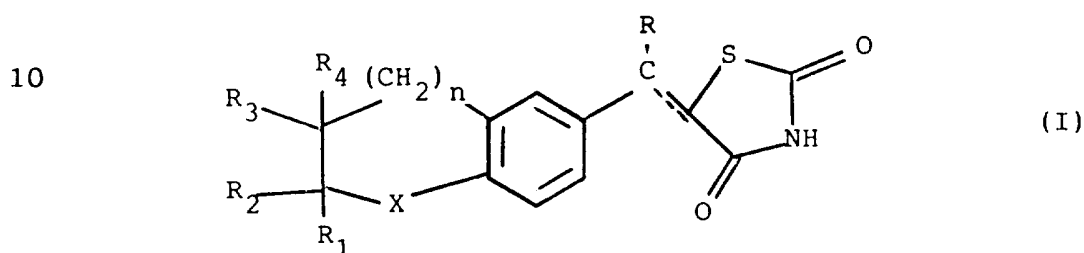
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee verensokeria alentavia 2,3-dihydro-5-bentso(b)fu-
ranyyli-, 2,3-dihydro-5-bentso(b)tienyyli-, 3,4-dihydro-(2H)-6-
bentsopyranyyli- ja 6-tiokromanyylitiatsolidiini-2,4-dioneja ja
niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, menetelmiä niiden
käyttämiseksi hyperglykemiaa sairastavien eläinten hoidossa sekä
niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia.

Uppfinningen avser blodsockerhalten sänkande 2,3-dihydro-5-
benso(b)furanyl-2,3-dihydro-5-benso(b)tienyl-, 3,4-dihydro(2H)-
5-benso-pyranyl- och 6-tiokromanyl-tiazolidin-2,4-dioner och far-
maceutiskt godtagbara salt därav, förfarande för användning av
desamma vid behandlingen av djur med för hög blodsockerhalt och
farmaceutiska kompositioner innehållande dessa föreningar.

Menetelmä verensokeria alentavien tiatsolidiinidionien valmistamiseksi

5 Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen hypoglykeemisesti vaikuttavan tiatsolidiinidioniyhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän kationisuolan valmistamiseksi,



15 jossa kaavassa katkoviiva edustaa mahdollista lisäsidosta, n on 0, 1 tai 2; X on O, S, $\text{S}=\text{O}$ tai $\text{S}=\text{O}$, R on H, CH_3

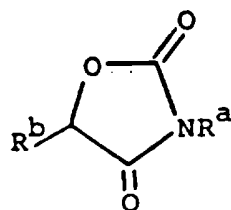
20 tai C_2H_5 ; ja R_1 on H, C_{5-7} -sykloalkyyli, 6-8 C-atomia sisältävä metyyliisubstituoitu sykloalkyyli, tetrahydropyranyyli, $\text{C}_6\text{H}_4\text{W}_2$ tai alk- W_1 , joissa alk on C_{1-6} -alkyleeni, W_1 on H, OH, C_{1-4} -alkoksyyli, C_{5-7} -sykloalkyyli tai $\text{C}_6\text{H}_4\text{W}_2$ ja W_2 on H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} -alkyyli tai C_{1-4} -alkoksyyli; R_2 on H tai CH_3 ; R_3 on H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{W}_2$ tai bentsyyli; ja R_4 on H; tai R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä C_{4-6} -alkyleenin ja kumpikin substituentista R_3 ja R_4 on H; R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä C_{4-6} -alkyleenin ja kumpikin substituentista R_1 ja R_2 on H; tai R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä C_{3-4} -alkyleenin ja kumpikin substituentista R_1 ja R_4 on H.

30 Huolimatta insuliinin varhaisesta löytämisestä ja sen myöhemmästä laajasta käytöstä sokeritaudin hoidossa sekä myöhemmin tapahtuneesta sulfonyyliureoiden (esim. klooripropanamidin, tolbutamidin, asetoheksamidin, tolatsamidin) ja biguanidiinien (esim. fenformiinin) keksimisestä ja käytöstä suun kautta annettavina verensokeria
35 alentavina aineina, sokeritaudin hoito on yhä epätydyt-

tävää. Insuliinin käyttö, joka on välttämätöntä noin 10 %:lla sokeritautipotilaista, jolla osalla potilaista synteettiset verensokeria alentavat aineet eivät ole tehokkaita (tyyppiä I oleva sokeritauti, insuliiniin sidoksissa oleva diabetes mellitus), edellyttää vuorokaudessa monia, tavallisesti itse otettavia, ruiskeita. Insuliinin oikean annostuksen määrittäminen edellyttää tiheästi toistuvia virtsan tai veren sokeripitoisuuden määrittäksiä. Liian suuren insuliiniannoksen anto aiheuttaa hypoglykemiaa sen vaikutusten vaihdellessa veren glukoosipitoisuuden lievästä epänormalisuuksista koomaan tai jopa kuolemaan. Diabetes mellituksen, joka ei ole sidoksissa insuliiniin (tyyppiä II oleva diabetes), hoito koostuu tavallisesti ruokavalion, liikunnan, suun kautta annettavien lääkeaineiden, esimerkiksi sulfonyyliureoiden, ja vakavammassa tapauksissa insuliinin yhdistelmästä. Ikävä kyllä kliinisesti käytettävissä olevat verensokeria alentavat aineet ovat kuitenkin tulvillaan muita toksisuuden merkkejä, jotka rajoittavat niiden käyttöä. Joka tapauksessa siinä, missä jokin näistä aineista kenties ei tuota tulosta, toinen saattaa olla tehokas. Sellaisten verensokeria alentavien aineiden, jotka mahdollisesti ovat vähemmän myrkyllisiä tai tehokkaita muiden ollessa tehottomia, jatkuva tarve on ilmiselvä.

Edellä mainittujen verensokeria alentavien aineiden lisäksi monenlaisilla muilla yhdisteillä on raportoitu olevan tämän tyyppinen vaikutus Blankin hiljattaisen katsauksen (Burger's Medicinal Chemistry, 4. painos, osa II, John Wiley & Sons, N.Y., 1979, s 1057-1080) mukaan.

US-patenttijulkaisu 4 342 771 käsittelee verensokeria alentavien oksatsolidiinidionien ryhmää, joka vastaa yleiskaavaa



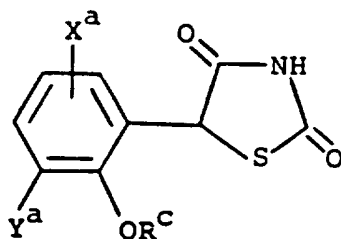
5

jossa R^a on H tai tietyn kaltainen asyylliryhmä ja R^b on tietyn kaltainen, mono- tai bisyklinen heterosyklinen ryhmä.

10

EP-hakemusjulkaisu 117 035 käsittelee verensokeria alentavien 5-fenyyliitiatsolidiini-2,4-dionien ryhmää, joka vastaa kaavaa

15

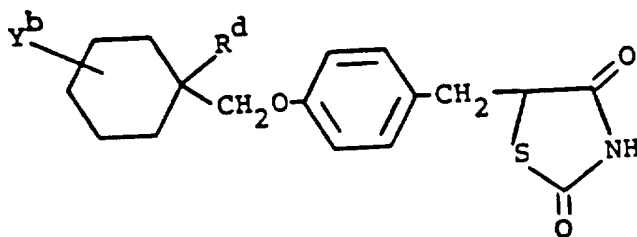


20

jossa R^c on alempi alkyyli, X^a on F, Cl tai Br ja Y^a on H, Cl, alempi alkyyli tai alempi alkoksyyli.

US-patenttijulkaisu 4 461 902 käsittelee eräitä verensokeria alentavia 5-[(4-sykloheksyylimetoksifenyyli)metyyli]titasolidiini-2,4-dioneja, jotka vastaavat kaavaa

25



30

jossa R^d on H tai alempi alkyyli ja Y^b on okso- tai hydroksyylliryhmä.

35

Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa katkoviiva ei ole sidos ja R on H. Edulli-

sia merkityksiä R_1 :lle, R_2 :lle, R_3 :lle ja R_4 :lle ovat sellaiset, joissa kukin substituentaista R_2 , R_3 ja R_4 on H ja R_1 on H, sykloheksyyli, $C_6H_4W_2$ tai alk- W_1 , joissa alk on C_{1-4} -alkyleeni, W_1 on H, OH, C_{1-4} -alkoksyyli, sykloheksyyli tai $C_6H_4W_2$ ja W_2 on H, F, Cl, Br, CH_3 tai OCH_3 . Edullisia $n:n$ arvoja ovat 0 ja 1.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia verensokeria alentavina aineina, ja ne poikkeavat mekanismin suhteen tunnetuista, nykyisin sokeritaudin hoidossa käytettävistä verensokeria alentavista aineista (sulfonyyliureoista). Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä nisäkkäissä aikaansaamansa erinomaisen verensokeria alentavan vaikutuksena vuoksi ovat 5-[(2-bentsyyli-2,3-dihydrobentsofuran-5-yyli)metyyli]tiatsolidiini-2,4-dioni ja 5-[(2-bentsyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyran-6-yyli)metyyli]tiatsolidiini-2,4-dioni tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät kationisuolat.

Ilmaissulla "farmaseuttisesti hyväksyttävät kationisuolat" tarkoitetaan sellaisia suoloja kuin alkalimetallisuolat (esim. natrium- ja kaliumsuolat), maa-alkalimetallisuolat (esim. kalsium- ja magnesiumsuolat), alumiinisuolat, ammoniumsuolat ja suolat orgaanisten amiinien, kuten bentsatiinin (N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin), koliinin, dietanolamiinin, etyleenidiamiinin, meglumiinin (N-metyyliglukamiinin), benetamiinin (N-bentsyyliifenetyyliamiinin), dietyyliamiinin, piperatsiinin, trometamiinin (2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propaanidiolin) prokaiinin jne, kanssa. Erityisen edullinen sellainen suola on natriumsuola.

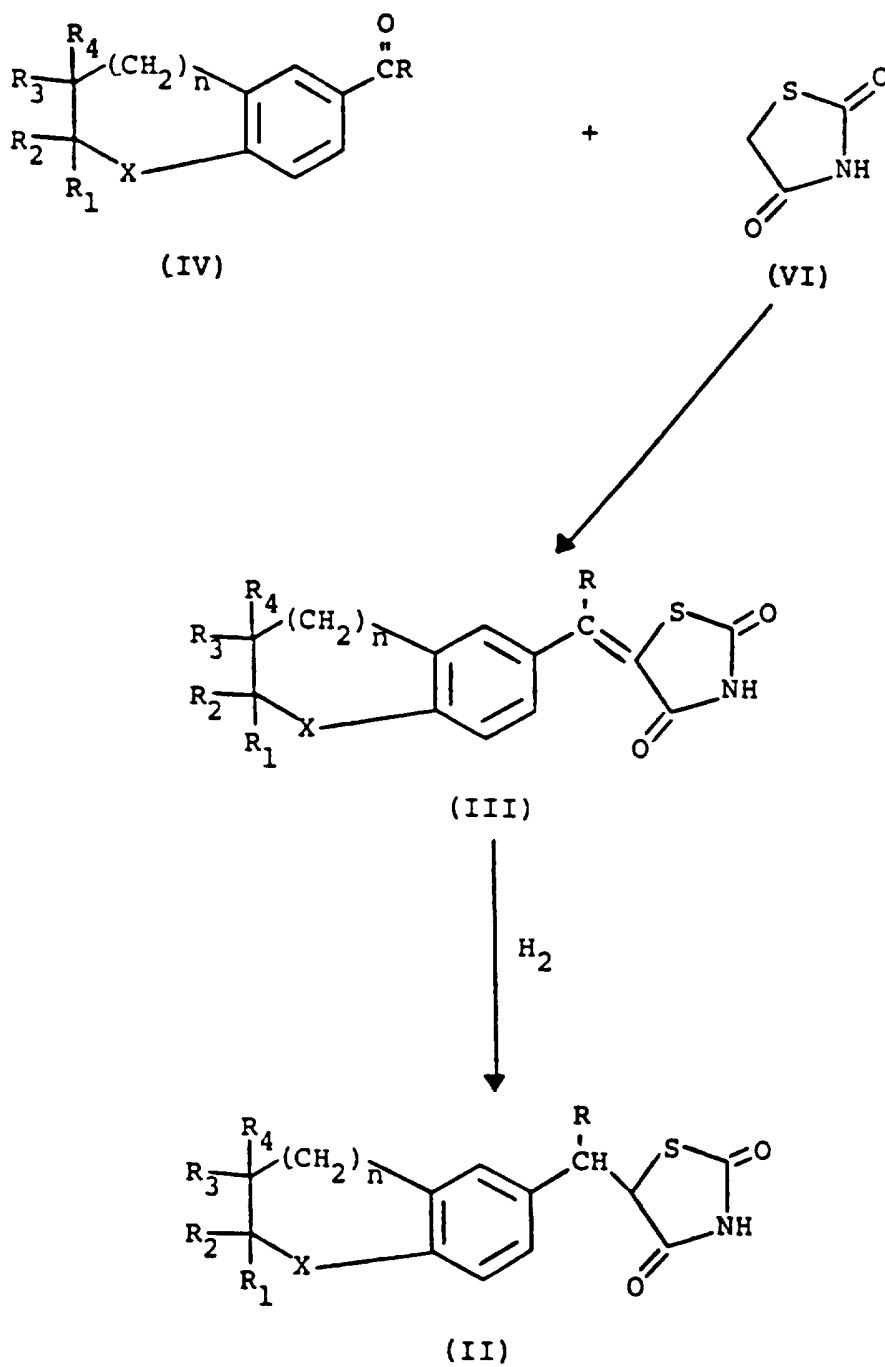
Tämän keksinnön piiriin kuuluvat tässä hakemuksessa esitettyjen patenttivaatimusten kohteina olevien yhdisteiden optisesti aktiivisten isomeerien seokset ja osaksi tai täydellisesti optisesti erotetut isomeerit.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä käytetään nisäkkäällä esiintyvän hyperglykemian hoidossa verensokerin alentamiseksi farmaseuttisina koostumuksina, jotka sisäl-

tävät verensokeria alentavan määrän yhdistettä, jolla on kaava (I), ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

Yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa (I), sisältävät asymmetriakeskuksen 2-asemassa, kun R_1 ja R_2 ovat erilaisia, ja 3-asemassa, kun R_3 ja R_4 ovat erilaisia. Sellaiset kaavaa (I) vastaavat yhdisteet, joissa katkoviiva ei ole sidos, sisältävät lisäksi asymmetriakeskuksen siinä hiiliatomissa, johon R on liittynyt ja joka yhdistää molemmat renkaat, kun R on metyyli tai etyyli, ja tiatsolidiinidioniryhmän 5-asemassa. Tietyn yhdisteen enantio-meereista jokin on tavallisesti muita sekä rasemaatteja edullisempi suuremman aktiivisuutensa johdosta. Tämän keksinnön on tarkoitus sulkea sisäänsä kaavaa (I) vastavien yhdisteiden rasemaatit, diastereomeerien seokset sekä puhtaat enantiomeerit ja diastereomeerit, joiden käytökelpoisuus määritetään jäljempänä kuvatuilla biologisilla tutkimuksilla.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti patenttivaatimuksessa 1 kuvatulla tavalla (katso myös alla esitetty synteesikaavio A).

Synteesikaavio A

Ensimmäisessä vaiheessa suunnilleen ekvivalenttisia moolimääriä lähtöainetta (IV), jossa n , R , R_1 - R_4 ja X ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, ja tiatsolidiinidionia (VI) kuumentetaan heikon emäksen ollessa mukana olefiinin, joka vastaa kaavaa (III), aikaansaamiseksi. Vaikka tämä vaihe voidaan toteuttaa jonkin reaktio-olosuhteissa inertin liuottimen ollessa mukana, se toteutetaan edullisesti ilman liuotinta lämpötilassa, joka on riittävän korkea saamaan aikaan ainakin osittaisen reaktioseoksen sulamisen. Edullinen sellainen lämpötila on 100-250°C ja erityisen edullinen 140-200°C.

Esimerkkejä edellä kuvattuun reaktioon soveltuvista heikoista emäksistä ovat heikkojen happojen, kuten C_{1-12} -alkaanikarboksyylihappojen ja bentsoehapon, alkali-
metalli- ja maa-alkalimetallisuolat; alkalimetalli- ja maa-alkalimetallikarbonaatit ja -vetykarbonaatit, kuten kalsiumkarbonaatti, magnesiumkarbonaatti ja kaliumvetykarbonaatti; ja tertiaariset amiinit, kuten pyridiini, N-metyylimorfoliini, N-etyylipiperidiini ja vastaavat. Erityisen edullinen heikko emäs taloudellisuus- ja tehokkuussyistä on natriumasetaatti.

Tyypillisessä sellaisessa reaktiossa yhdistetään suunnilleen ekvivalenttiset moolimäärät aldehydi- tai ketonilähtöainetta (IV) ja tiatsolidiinidionia (VI) mooliseen ylimäärään, edullisesti 2-4 kertaiseen mooliseen ylimäärään, vedetöntä natriumasetaattia, ja seosta kuumentetaan riittävän korkeassa lämpötilassa sulamisen aikaansaamiseksi, jossa lämpötilassa reaktio menee suurin piirtein loppuun noin 5-60 minuutissa. Sen jälkeen haluttu olefiini, joka vastaa kaavaa (III), eristetään esimerkiksi sekoittamalla seokseen vettä ja suodattamalla, jolloin saadaan raakatuote, joka puhdistetaan haluttaessa esimerkiksi kiteyttämällä tai tavanomaisin kromatografisin menetelmin.

Olefiiniset tuotteet, jotka vastaavat kaavaa (III),

ovat aktiivisia verensokeria alentavia aineita ja toimivat myös välituotteina vastaavien pelkistettyjen yhdisteiden, jotka vastaavat kaavaa (II), valmistuksessa. Vaikka edellä mainittujen olefiinien pelkistys voidaan
5 toteuttaa käyttämällä hyvin monenlaisia pelkistimiä, joiden tiedetään pelkistävän hiili-hiilikaksoissidoksia, edullisessa menetelmässä käytetään vetyä jalometallikatalyysaattorin ollessa mukana. Hydraus toteutetaan tyypillisesti jonkin reaktio-olosuhteissa inertin liuottimen ollessa mukana.
10

Toteutettaessa pelkistys vetyä käyttäen jalometallikatalyysaattorin ollessa mukana sopiva menetelmä tämän muuntamisen toteuttamiseen on kaavaa (III) vastaavan yhdisteen liuoksen sekoittaminen tai ravistaminen
15 vetyatmosfäärin tai vetyatmosfäärin, johon on sekoitettu inerttiä laimennusainetta, kuten typpeä, alla jalometallihydrauskatalyysaattorin ollessa mukana. Tähän reaktioon soveltuvia liuottimia ovat sellaiset, jotka liuottavat kaavaa (III) vastaavan lähtöaineyhdisteen suurin
20 piirtein täysin mutta eivät itse hydraudu tai hajoa hydrautumisen vaikutuksesta. Esimerkkejä sellaisista liuottimista ovat eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani ja 1,2-dimetoksietaani; esterit, joiden molekyylipaino on alhainen, kuten etyyliasetaatti
25 ja butyyliasetaatti; tertiaariset amiinit, kuten N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi ja N-metyyllipyrrolidoni; ja alemmat alkaanikarboksyylihapot, kuten muurahais-, etikka-, propioni- ja isovoihappo. Erityisen edullinen sellainen liuotin on jääetikka.

Vetykaasun johtaminen reaktioväliaineeseen suoritetaan tavallisesti toteuttamalla reaktio suljetussa astiassa, joka sisältää yhdistettä, joka vastaa kaavaa (III),
liuotinta, katalyysaattoria ja vetyä. Paine reaktioastian sisällä voi vaihdella noin 1 kg/cm^2 :sta noin 100 kg/cm^2 :
35 iin. Reaktioastian sisällä olevan atmosfäärin ollessa suu-

rin piirtein puhdasta vetyä edullinen painealue on noin 2-5 kg/cm². Hydraus toteutetaan yleensä noin 0-60°C:n, edullisesti noin 25-50°C:n, lämpötilassa. Edullisia lämpötila- ja painearvoja käytettäessä hydrautuminen tapahtuu yleensä muutamassa tunnissa, esimerkiksi noin 2-20 tunnissa. Tässä hydrausreaktiossa käytettävät edulliset jalometallikatalysaattorit ovat alalla tällaiseen muuntamiseen soveltuvaksi tunnettua ainetyyppiä, esimerkkeinä nikkeli, palladium, platina ja rodium. Palladiumkatalysaattori on edullinen, koska sellaisia katalysaattoreita ei rikki myrkytä helposti. Katalysaattoria on tavallisesti mukana noin 0,01-25 paino-%, edullisesti noin 0,1-10 paino-%, kaavaa (III) vastaavan yhdisteen määrästä. Usein on tarkoituksenmukaista suspendoida katalysaattori inerttiin kantoaineeseen; erityisen sopiva katalysaattori on inertille kantoaineelle, kuten hiilelle, suspendoitu palladium.

Hydrauksen mentyä suurin piirtein loppuun haluttu tuote, joka vastaa kaavaa (II), eristetään tavanomaisin menetelmin, esimerkiksi katalysaattori poistetaan suodattamalla, liuotin haihdutetaan, ja tuote puhdistetaan haluttaessa tunnetuin menetelmin, kuten kiteyttämällä tai kromatografisesti.

Edullinen menetelmä sellaisten kaavaa (III) vastaavien yhdisteiden, joissa X on S, pelkistämiseksi vastaviksi kaavan (II) mukaisiksi yhdisteiksi on vetyä in situ tuottavan metalli-happoparin avulla tapahtuva pelkistys. Edullinen sellainen metalli-happopari tähän pelkistykseen on sinkki ja etikkahappo.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä kationisuoloja on helppo valmistaa antamalla happomuotojen reagoida asianmukaisen emäksen kanssa, tavallisesti yhden ekvivalentin kanssa, jossakin apuliuotuksessa. Tyypillisiä emäksiä ovat natriumhydroksidi, natriummetoksidi, natriumetoksidi, natriumhydridi,

kaliummetoksidi, magnesiumhydroksidi, kalsiumhydroksidi, bentsatiini, koliini, dietanolamiini, etyleenidiamiini, meglumiini, benetamiini, dietyyliamiini, piperatsiini ja trometamiini. Suola eristetään haihduttamalla seos kuiviin tai lisäämällä siihen jotakin ei-liuottavaa ainetta. Joissakin tapauksissa suoloja voidaan valmistaa sekoittamalla happoliuokseen kationin muodostaman erilaisen suolan (natriumetyyliheksanoatin, magnesiumoleaatin) liuosta käyttäen liuotinta, jossa haluttu kationisuola saostuu tai josta se voidaan muuten eristää väkevöimällä ja lisäämällä jotakin ei-liuottavaa ainetta.

2,4-tiatsolidiinidionia (VI) on kaupallisesti saatavissa. Aldehydejä ja ketoneja, jotka vastaavat kaavaa (IV), valmistetaan monenlaisin tunnetuin menetelmin, esimerkiksi hapettamalla varovasti vastaavia primaarisia tai sekundaarisia alkoholeja sellaisilla reagensseilla kuin mangaanidioksidi tai kromihappo olosuhteissa, joiden tiedetään tuottavan primaarisista alkoholeista aldehydejä ja sekundaarisista alkoholeista ketoneja; antamalla asianmukaisen dihydrofuraanin, 3,4-dihydro-3H-bentsopyraanin, dihydrobentsotiofeenin tai tiakromaanin reagoida titaanitetrakloridin kanssa metyleenikloridissa ja 1,1-dikloorimetyylimetyylieetterin kanssa; antamalla vastavan bromisubstituoidun bisyklisen hiilivedyn reagoida n-butyylilitiumin kanssa ja sen jälkeen N,N-dimetyyli-formamidin kanssa $-80 - -70^{\circ}\text{C}$:ssa; ja muilla alalla tunnetuilla menetelmillä.

Toteutettaessa edellä mainittu reaktio titaanitetrakloridin ja 1,1-dikloorimetyylimetyylieetterin kanssa tiettyjä 2-substituoituja dihydrobentsofuraaneja, joissa 2-asemassa on substituenttina tertiaarinen hiiliatomi, johon liittynyt fenyyli-ryhmä, käyttäen pääasialliseksi reaktioksi on todettu renkaan suureneminen, jolloin muodostuu 2,2-disubstituoituja 6-formyyli-3-fenyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraaneja.

Tarvittavia 2,3-dihydrobentsofuraaneja, 2,3-dihydrobentsotiofeeneja, kromaaneja, tiokromaaneja, tetrahydrobentso-oksepiineja ja tetrahydrobentsotiepiinejä samoin kuin vastaavia bromisubstituoituja ja hydroksi-

5 alkyylisubstituoituja yhdisteitä, joita on esitetty edellä lähtöainealdehydien ja -ketonien, jotka vastaavat kaavaa (IV), esiasteina, valmistetaan monenlaisin, alalla tunnetuin ja jäljempänä valmistuksissa kuvatuin menetel-

min.

10 Reaktioita, joita tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistukseen käytetään, voidaan yleensä seurata tavanomaisin TLC-menetelmin kaupallisesti saatavissa olevia levyjä käyttäen. Sopivia eluentteja ovat tavan-

15 omaiset liuottimet, kuten kloroformi, etyyliasetatti ja heksaani tai niiden sopivat yhdistelmät, jotka erottavat lähtöaineet, tuotteet, sivutuotteet ja joissakin tapauksissa välituotteet. Näiden menetelmien, jotka ovat alalla tunnettuja, käyttäminen antaa mahdollisuuden parantaa

20 edelleen jäljempänä yksityiskohtaisesti kuvattujen erityisesimerkkien metodiikkaa, esimerkiksi valita edullisemmat reaktioajat ja -lämpötilat, ja auttaa edullisimpien prosessien valinnassa.

Tämän keksinnön mukaiset tiatsolidiini-2,4-dionit soveltuvat hyvin käytettäväksi kliinisesti sokeritauti-

25 lääkkeinä. Tämän kliinisen käytön edellyttämä aktiivisuus määritetään ob/ob-hiirissä ilmenevän verensokeria alentavan vaikutuksen osoittamiseen tarkoitettulla testillä seuraavaa menettelytapaa käyttäen:

6-8 viikon ikäisiä C57 BL/6J-ob/ob-hiiriä (jotka

30 hankittiin Jackson Laboratorysta, Bar Harbour, Maine) pidettiin häkeissä, viisi kussakin häkissä, tavanomaista eläintenhoitokäytäntöä noudattaen. Viikon totutusjakson jälkeen eläimet punnittiin, ja ennen jokaista käsittelyä otettiin 25 μ l verta silmän kautta. Verinäyte laimennettiin välittömästi 1:5 fysiologisella suolaliuoksella, joka

35

sisälsi 2,5 mg/ml natriumfluoridia ja 2 % natriumhepariinia, ja säilytettiin jäässä metaboliittianalyysiä varten. Eläimille annettiin sitten päivittäin 5 vuorokauden ajan lääkeainetta (50 mg/kg) tai väliainetta.

5 Kaikki lääkeaineet annettiin väliaineessa, joka sisälsi 1 tilavuus-% polysorbaatti 80:a (esim. Tween 80:a, ICI America, Inc.-yhtiön rekisteröity tavaramerkki) vedessä ilman pH:n säätöä. Eläimistä otettiin päivittäin juuri ennen testattavan yhdisteen suun kautta tapahtuvaa antamista verinäyte (silmän kautta) veren metaboliittitasojen

10 määrittämistä varten. Kunkin eläimen paino rekisteröitiin hoidon 1. 3, ja 5. vuorokautena. Vastaotettuja näytteitä (125 μ l 330 μ l:n putkissa) sentrifugoitiin huoneen lämpötilassa 2 minuuttia kiihtyvyydellä 1000 x g. 50 μ l:n

15 näytteestä analysoitiin glukoosi esimerkiksi ABA 200 Bichromatic Analyzer^{*)}-laitteella A-gent^{*)}-glukoosi-UV-reagenssisysteemiä[≠] (heksokinaasimenetelmää) ja 20, 60 ja 100 mg/dl:n standardeja käyttäen. Plasman glukoosi laskettiin sitten kaavalla:

20
$$\text{Plasman glyukoosi (mg/dl)} = \text{näytearvo} \times 5 \times 1,67 = 8,35 \times \text{näytearvo}$$

jossa 5 on laimennuskerroin ja 1,67 on plasman hematokriittikorjaus (olettaen, että hematokriitti on 40 %).

25

^{*)} Abbott Laboratories-yhtiön, Diagnostics Division, 820 Mission Street, So. Pasadena, CA 91030, rekisteröity tavaramerkki.

30 [≠]) Muunnelma menetelmästä, jonka ovat esittäneet Richtsch ja Dauwalder, Schweizerische Medizinische Wochenschrift 101 (1971) 860.

Tämän keksinnön mukaisia tiatsolidiini-2,4-dioneja annetaan kliinisesti nisäkkäille, ihminen mukaan luettuna,

35 joko oraalista tai parenteraalista tietä. Anto suun kaut-

ta on edullista, koska se on kätevämpää ja niin välte-
tään mahdollinen injektoinnin aiheuttama kipu ja ärsy-
tys. Olosuhteissa, joissa potilas ei kykene nielemään
lääkettä tai imeytyminen suun kautta tapahtuvan antamisen
5 jälkeen on heikentynyt esimerkiksi sairauden tai muun epä-
normaalisuuden johdosta, lääkkeen antaminen parenteraali-
sesti on kuitenkin välttämätöntä. Kumpaa tietä tahansa
käytetäänkin, annostus on noin 0,10-50 mg/kg kohteen
ruumiinpainoa vuorokaudessa, edullisesti noin 0,10-10
10 mg/kg ruumiinpainoa, yhtenä annoksena tai osa-annoksiin
jaettuna annettuna. edullisimman annostuksen kullekin yk-
sittäiselle hoitokohteelle päättää kuitenkin hoidosta vas-
tuussa oleva henkilö; yleensä aluksi annetaan pienempiä
annoksia ja annoksia suurennetaan sen jälkeen sopivimman
15 annostuksen määrittämiseksi. Tämä vaihtelee kulloinkin
käytettävän yhdisteen ja hoitokohteen mukaan.

Yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisissa val-
misteissa, jotka sisältävät yhdistettä tai sen farma-
seuttisesti hyväksyttävää suolaa yhdistettynä farmaseut-
20 tisesti hyväksyttävään kantaja- tai laimennusaineeseen.
Sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantaja-aineita
ovat inertit kiinteät täyte- tai -laimennusaineet ja ste-
riilit, vettä sisältävät tai orgaaniset liuokset. Vaikut-
tavaa yhdistettä on mukana sellaisissa farmaseuttisissa
25 koostumuksissa riittävän suurina määrinä, jotta saavu-
tetaan haluttu, edellä esitetyissä rajoissa oleva annos-
tus. Niinpä suun kautta antamista varten yhdisteet voidaan
yhdistää sopivaan kiinteään tai nestemäiseen kantaja- tai
laimennusaineeseen kapselien, tablettien, pulvereiden,
30 siirappien, liuosten, suspensioiden tai vastaavien muo-
dostamiseksi. Farmaseuttiset koostumukset voivat halut-
taessa sisältää muitakin aineosia, kuten aromiaineita,
makeutusaineita, täyteaineita ja vastaavia. Parenteraali-
sesti antamista varten yhdisteet voidaan yhdistää sterii-
35 leihin, vettä sisältäviin tai orgaanisiin väliaineisiin

injektoiviksi soveltuvien liuosten tai suspensioiden muodostamiseksi. Voidaan esimerkiksi käyttää seesami- tai maapähkinäöljyliuoksia, vesi-propyleeniglykoliliuoksia ja vastaavia samoin kuin yhdisteiden vesiliukoisten farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen vesiliuoksia. Näin valmistettuja, injektoitaviksi soveltuvia liuoksia voidaan antaa laskimoon, intraperitoneaalisesti, subkutaanisesti tai intramuskulaarisesti intramuskulaarisen antamisen ollessa edullista ihmisellä.

Seuraavat esimerkit valaisevat tätä keksintöä. Tuli-
si kuitenkin käsittää, että keksintö ei rajoitu näiden
esimerkkien spesifisiin yksityiskohtiin. Protonimagneet-
tiset resonanssispektrit mitattiin taajuudella 60, 90,
250 tai 300 MHz liuoksista, joissa käytettiin liuottimena
deuterokloroformia (CDCl_3), deuteriumoksidia (D_2O), per-
deuteroasetonia (CD_3COCD_3) tai perdeuterodimetyylisulf-
oksidia (DMSO-d_6), ja piikkien sijainnit ilmoitetaan mil-
joonasosina (ppm) tetrametyylisilaanipiikistä alenevan
kenttävoimakkuuden suuntaan. Seuraavat lyhenteet ovat
käytössä: s = singletti, d = dupletti, dd = kaksoisdup-
letti, t = tripletti, q = kvartetti, m = multiplletti,
b = leveä.

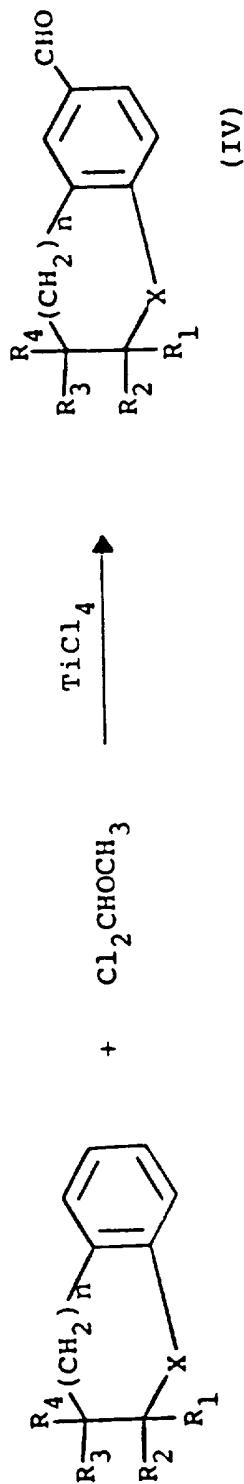
Esimerkki 1

Alla valaistaan yleismenetelmää A aldehydien (IV)
(R = H) valmistamiseksi:
5-formyyli-2,3-dihydrobentsofuraani
Liuos, joka sisälsi 9,4 ml (83,4 mmol) 2,3-di-
hydrobentsofuraania 250 ml:ssa metyleenidikloridia, jääh-
dytettiin typen alla $0- -5^\circ\text{C}$:seen, ja siihen lisättiin
pisaroittain 0°C :ssa 18 ml (167 mmol) titaanitetraklori-
dia. Tulokseksi saatua ruskeata seosta sekoitettiin 10
minuuttia, ja sen jälkeen siihen lisättiin pisaroittain
 0°C :ssa 8,3 ml (91,6 mmol) 1,1-dikloorimetyylimetyylieet-
teriä. Tämän lisäyksen aikana reaktioseos muuttui väril-
tään tummanpunaiseksi. Seoksen annettiin lämmetä huoneen

lämpötilaan, sitä sekoitettiin 2 tuntia, ja se kaadettiin hitaasti 2 litran dekantteriin, joka sisälsi 700 ml kylläistä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta. Tulokseksaatu seos suodatettiin piimaan läpi, ja kiintoaine pestiin metyleenidikloridilla. Erotettu orgaaninen kerros 5 kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljy (10 g, 81 %), jonka silikageeliohutkeroskromatografia (TLC), eluenttina etyyliasetaatin, heksaanin ja 5-%:sen etikkahapon seos tilavuussuhteessa 1:5:5, 10 osoitti homogeeniseksi. Massaspektri (m/e): 148 (M^+), 147, 119.

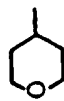
Esimerkki 2

Seuraavat aldehydit (IV) valmistettiin myös yleismenetelmällä A.



16

89268

$\underline{n}$	$\underline{X}$	$\underline{R_1}$	$\underline{R_2}$	$\underline{R_3}$	$\underline{R_4}$	Saanto (%)	Fysikaaliset ominaisuudet
0	O	n-butyylä	H	H	H	97	Öljy, $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$: 9,7.
0	O	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H	39(a)	Sp: 82-85° C.; IR (KBr) cm^{-1} : 1687 (s), 1676 (s), 1605 (s).
0	O	2-FC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H	49(a)	Öljy, M.S. 256 (M+).
0	O		H	H	H	58	Sp: 107-111° C.
0	O	C ₆ H ₁₁	H	H	H	33(a)	Sp: 91-93° C.; M.S. 230 (M+); IR(KBr) cm^{-1} : 2768, 2648, 1719, 1676, 1665, 1603, 1390.

$\underline{n}$	$\underline{X}$	$\underline{R_1}$	$\underline{R_2}$	$\underline{R_3}$	$\underline{R_4}$	<u>Saanto (%)</u>	<u>Fysikaaliset ominaisuudet</u>
0	O	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	44,5 (a)	öljy M.S. 244 (M+).
0	O		H	H	H	59 (a)	S_D . 53-56° C.; M.S. 244 (M+).
0	O	H	H	C_6H_5	H	72	öljy, 1H -NMR($CDCl_3$)ppm(delta): 9,7
0	O	H	H	$C_6H_4CH_2$	H	99	öljy, 1H -NMR($CDCl_3$)ppm(delta): 9,8 (d), 10,2 (s).
1	O	H	H	spiro-sykloneksyyli	47 (a)		viskoosi öljy
0	S	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	93 (b,c)	öljy
0	S	CH_3	H	H	H	79	öljy
0	S	H	H	H	H	36 (b)	keltainen öljy
1	S	H	H	H	H	---	---

(a) Sen jälkeen kun raakatuote oli puhdistettu silikageelikromatografian avulla sen erottamiseksi 7-formyyli-isomeerista

(b) Saanto puhdistamattomana, sisältää 9-formyyli-isomeerin

(c) Reaktio toteutettu -5°C :ssa

Esimerkki 3

6-formyyli-2,2-dimetyyli-3-fenyyli-3,4-dihydro-
2H-bentsopyraani

5 Liuos, joka sisälsi 4,6 g (20 mmol) 2-(2-fenyyli-
prop-2-yyli)-2,3-dihydrobentsofuraania 75 ml:ssa mety-
leenidikloridia, jäähdytettiin typen alla 0°C:seen, ja
siihen lisättiin yhdessä erässä 7,6 g (40 mmol) titaani-
tetrakloridia ja sen jälkeen pisaroittain 2,5 g (22 mmol)
dikloorimetyylimetyylieetteriä. Tulokseksi saatua seosta
10 sekoitettiin 0°C:ssa 45 minuuttia, ja se kaadettiin 100
ml:aan vettä. Seosta sekoitettiin 10 minuuttia, ja se
uutettiin kolmesti 125 ml:n erillä etyyliasetaattia. Yh-
distetyt utteet pestiin kahdesti kylläisellä natrium-
kloridiliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄), ja liuotin haih-
15 dutettiin alipaineessa, jolloin saatiin meripihkanväri-
nen viskoosi öljy (5,3 g, 100 %), jonka NMR osoitti ole-
van isomeeristen aldehydien seos. Öljylle suoritettiin
flash-kromatografiakäsittely 60 mm:n pylväässä, johon
oli pakattu 18 cm:n kerros silikageeliä, käyttäen elu-
20 enttina heksaani-etyylieetteriseosta (10:1). Samaa tuo-
tetta sisältävien jakeiden kokoaminen yhteen ja liuotti-
men haihdutus antoi tulokseksi tuotetta A (1,7 g), sp
88-92°C, ja tuotetta B (2,1 g) öljynä. Jälkimmäinen tuo-
te tunnistettiin otsikon mukaiseksi yhdisteeksi NMR-spek-
25 troskopian avulla.

Tuote A on otsikon mukaisen yhdisteen 8-formyyli-
isomeeri.

Esimerkki 4

30 Yleismenetelmä B kaavaa (IV) vastaavien aldehydi-
esiasteiden valmistamiseksi vastaavia primaarisia alkoho-
leja hapettamalla

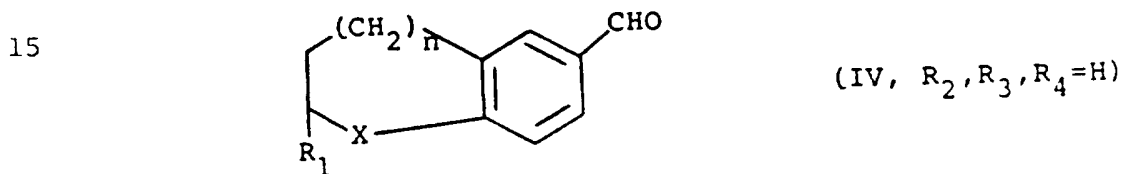
5-formyyli-2-metyyli-2,3-dihydrobentsofuraani

35 Liuokseen, joka sisälsi 680 mg (4,14 mmol) 5-hydr-
oksimetyyli-2-metyyli-2,3-dihydrobentsofuraania 100 ml:
ssa metyleenidikloridia ja jota sekoitettiin magneetti-

sesti, lisättiin yhdessä erässä 5,44 g mangaanidioksidia, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli tai siihen asti, että ohutkerroskromatografia osoitti reaktion menneen loppuun. Sen jälkeen seos suodatettiin ja liuotin
 5 haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä kvantitatiivisella saannolla. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,6 (d, 3H), 2,7-3,6 (m, 1H), 5,1 (m, 2H), 6,8 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 9,8 (s, 1H).

Esimerkki 5

10 Samalla tavalla hapetettiin asianmukaiset primaariset alkoholiesiasteet vastaaviksi, kaavan (IV) mukaisiksi aldehydeiksi esimerkin 4 mukaista menettelyä noudattaen.



20	<u>n</u>	<u>X</u>	<u>R¹</u>	<u>Saanto (%)</u>	<u>$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm(delta):</u>
	0	O	CH_3OCH_2	95	3,2 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,6 (d, 2H), 5,08 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 10,2 (s, 1H).
25	0	O	CH_2OH	95	yksi ainoa piikki kohdassa 9,8 ei piikkiä 4.6 (CH_2OH). kohdassa
	1	O	H	100 (puhdistamattomana)	9.8 (s, 1H).
30	2	O	H	92	öljy, 9,8 (s, 1H).

Esimerkki 6

35 Yleismenetelmä C kaavaa (IV) vastaavien aldehydi-esiasteiden valmistamiseksi antamalla n-butyylilitiumin ja DNF:n reagoida bromidin kanssa.

2-bentsyyli-5-formyyli-2,3-dihydrobentsofuraani

A. 2-bentsyyli-5-bromi-2,3-dihydrobentsofuraani

Liuos, joka sisälsi 1,9 g (9 mmol) 2-bentsyyli-
2,3-dihydrobentsofuraania 25 ml:ssa hiilitetrakloridia,
5 jähdytettiin 0°C:seen, ja siihen lisättiin 0°C:ssa liuos,
joka sisälsi 0,46 ml (9 mmol) bromia 5 ml:ssa hiilitetra-
kloridia. Seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja pestiin
vedellä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja uudelleen ve-
dellä. Sen jälkeen liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin
10 2,5 g raakatuotetta, joka puhdistettiin pylväskromato-
grafian avulla käyttäen absorbenttina silikageeliä ja
eluenttina heksaania, jolloin saatiin 1,0 g (38,5 %) ha-
luttua yhdistettä, sp 70-72°C.

B. Liuos, joka sisälsi 3,7 g (12,8 mmol) edellä
15 saatua bromiyhdistettä ja 50 ml tetrahydrofuraania, jäh-
dytettiin -70°C:seen, ja siihen lisättiin pisaroittain
-65°C:ssa 8,7 ml 1,6 M n-butyylilitiumin heksaaniliuosta.
Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin -65 - -70°C:ssa 30
minuuttia. Tähän seokseen lisättiin -65°C:ssa 1,5 ml (20
20 mmol) dimetyyliformamidia, ja jähdytys haude poistettiin.
Seoksen lämpötilan kohottua 10°C:seen lisättiin 50 ml
vettä ja 50 ml etyylietteriä, ja seosta sekoitettiin.
Eetterikerros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin
(MgSO₄), ja liuotin haihdutettiin alipaineessa. Jäljelle
25 jäänyttä öljyä trituroitiin heksaanin kanssa, jolloin
saatiin 2,5 g (82 %) tuotetta, sp 77-80°C.

Esimerkki 7

A. Esimerkin 6 osan A mukaista menettelytapaa ja
1,2,3,4,4a,9b-heksahydrobentsofuraania*) 0,08 moolin mit-
30 takaavassa käyttäen saatiin 19,8 g epäpuhdasta ainetta,
joka puhdistettiin silikageelikromatografian avulla käyt-
tään eluenttina heksaania, jolloin saatiin 7,1 g (35 %)
värittömiä 6-bromijohdannaiskiteitä, sp 54-56°C. Massa-
spektri (m/e): 252 (M⁺), 254 (M⁺ + 2).

35 Annettaessa 7,0 g:n (27,6 mmol) edellä saatua bro-

miyhdistettä reagoida n-butyylilitiumin ja dimetyyliformamidin kanssa esimerkin 6 osan B mukaista menettelytapaa käyttäen saatiin 5,65 g (100 %) 6-bromi-1,2,3,4,4a,9b-heksahydrobentsofuraania öljynä. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): CHO-singletti kohdassa delta 9,8.

B. Bromattaessa 5,76 g (0,03 mol) 2-etoksietyyli-2,3-dihydrobentsofuraania esimerkin 6 osan A mukaista menetelmää noudattaen saatiin 7,8 g raakatuotetta (öljy), josta silikageelikromatografian avulla käyttäen eluenttina heksaanietyyliasetaatitiseosta (10:1) saatiin 2,7 g (33 %) 5-bromi-2-etoksietyyli-2,3-dihydrobentsofuraania. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 6,5-6,65 (d, 2H); 7,1-7,4 (m, 2H).

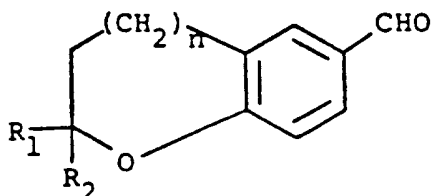
Tämän yhdisteen annettiin reagoida esimerkin 6 osan B mukaista menetelmää noudattaen, jolloin saatiin 5-formyyli-2-etoksietyyli-2,3-dihydrobentsofuraania öljynä 91-%:lla saannolla. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 9,9 (s, 1H, CHO).

C. Tiakromaanin bromaus julkaisun Compt. Rend. 231 (1950) 1508-1510 mukaista menetelmää noudattaen tuotti tulokseksi 6-bromitiakromaania, jonka annettiin reagoida esimerkin 6 osan B mukaista menetelmää noudattaen, jolloin saatiin 6-formyyli-2-etoksietyyli-2,3-dihydrobentsofuraania 98-%:lla saannolla.

*) Valmistettu hydraamalla dibentsofuraania Raney-nikkeli-katalyysaattoria käyttäen etanolissa 105 kg/cm^2 :n paineessa $80-100^\circ\text{C}$:ssa ja puhdistamalla tuote kromatografisesti silikageelipylväässä. Massaspektri (m/e): 174 (M^+).

Esimerkki 8

Antamalla asianmukaisen bromiyhdistelähtöaineen reagoida esimerkin 6 osan B mukaista menetelmää noudattaen saatiin vastaavalla tavalla seuraavat yhdisteet:



5

<u>n</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Saanto (%)</u>	<u>Fysikaaliset ominaisuudet</u>
10	0	C ₆ H ₅	96	öljy, massaspekttri (m/e): 224 (M+).
	0	— — (CH ₂) ₅ —	95	öljy, massaspekttri (m/e): 216 (M+).
15	1	C ₆ H ₅ CH ₂	100	öljy
	1	C ₆ H ₁₁	89	öljy, ¹ H-NMR(CDCl ₃) ppm (delta): 9.8 (s, 1H) <u>CHO</u> .
	1	sykloneksyyli- metyyli	100	öljy

20

Esimerkki 9

6-formyyli-2-fenyyli-3,4-dihydro-2H-bentso-
pyraani

25

Liuosta, joka sisälsi 4,7 g (22 mmol) 2-fenyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania^{x)} ja 3,2 g (23 mmol) heksametyleenitetramiinia 50 ml:ssa trifluorietikkahappoa, refluksoitiin (84-88°C) 3,5 tuntia. Tulokseksi saatu seos väkevöitiin alipaineessa punaiseksi öljyksi ja laimennettiin 125 ml:lla vettä, ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia. Seos tehtiin emäksiseksi kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella, seosta sekoitettiin 10 minuuttia, ja se suodatettiin. Kiinteä suodatuskakku uutettiin etyylietterillä, uutteen kuivattiin (MgSO₄) ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 1,6 g (30 %) epäpuhdasta aldehydiä kumimaisena keltaisena aineena. Puhdistus kromatografisesti silikageeli-

35

pylväässä käyttäen eluenttina heksaani-etyyliasetaat-tiseosta (4:1) antoi tulokseksi 391 mg puhdasta aldehydiä värittömänä kiinteänä aineena (TLC: Rf 0,3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 9,8 (s, 1H).

5

*) Tämä lähtöaine saatiin hydraamalla kaupallista 2-fenyyli-4-kromanonia katalyyttisesti Pd/C-katalysaattoria käyttäen etikkahapossa $3,5 \text{ kg/cm}^2$:n paineessa 50°C :ssa 5 tuntia. Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti
10 silikageelipylväässä, jolloin saatiin tuotetta valkoisina kiteinä 77-%:lla saannolla.

Esimerkki 10

A. DL-5-/(2-bentsyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyran-6-yyli)metyleeni/-tiatsolidiini-2,4-dioni

15

Seosta, joka sisälsi 1,5 g (5,9 mmol) DL-2-bentsyyli-6-formyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 1,2 g (14,8 mmol) vedetöntä natriumasetaattia ja 867 mg (7,4 mmol) 2,4-tiatsolidiini-2,4-dionia, kuumennettiin öljyhauteessa 140°C :ssa sekoittaen sitä samalla. Seos sulii
20 ja alkoi jähmettyä uudelleen 5-10 minuutin kuluessa. Kuumentamista jatkettiin vielä 5-10 minuuttia, ja tulokseksi saatu seos jäädytettiin huoneen lämpötilaan. Lisättiin 50 ml vettä, ja seosta sekoitettiin 20 minuuttia ja se suodatettiin. Keltaista kiinteätä ainetta kuivattiin ilmassa yön yli ja trituroitiin 25 ml:n kanssa
25 asetonia, ja se suodatettiin ja pestiin etyylietteerillä, jolloin saatiin 1,75 g (83 %) tuotetta keltaisena kiinteänä aineena. TLC: Rf 0,34 (heksaani-etyyliasetaat-tiseos tilavuussuhteessa 2,5:1); sp $183-184^\circ\text{C}$.

30

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$:

Laskettu: C 68,35, H 4,88, N 3,99 %

Saatu: C 67,93, H 4,87, N 3,87 %

B. Vasemmalle kiertävä isomeeri

35

Käyttämällä edellä menettelyssä lähtöaineena esi-merkissä 25 aikaansaatua vasemmalle kiertävää 2-bents-

yyli-6-formyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, $[\alpha]_D = -123,6^\circ$, saadaan (-)-5- $\angle$ (2-bentsyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyran-6-yyli)metyleenit/atsolidiini-2,4-dionia keltaisena kiinteänä aineena, sp 255°C, puhdistamattomana yli 100-%:lla saannolla.

C. Oikealle kiertävä isomeeri

Käyttämällä lähtöaineena esimerkissä 24 aikaansaattua D-2-bentsyyli-6-formyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, $[\alpha]_D = +124,5^\circ$, saadaan vastaavasti otsikon mukaisen yhdisteen oikealle kiertävää isomeeria, sp 257°C $[\text{MS}: 351 (\text{M}^+)]$, keltaisena kiinteänä aineena puhdistamattomana yli 100-%:lla saannolla.

Esimerkki 11

A. DL-5- $\angle$ (2-bentsyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyran-6-yyli)metyyli-/atsolidiini-2,4-dioni ja sen natriumsuola

Liuokseen, joka sisälsi 1,75 g (5,0 mmol) DL-5- $\angle$ (2-bentsyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyran-6-yyli)metyleenit/atsolidiini-2,4-dionia 225 ml:ssa jääetikkaa, lisättiin 1,7 g katalysaattoria, joka sisälsi 10 % palladiumia hiilikantoaineella (rikkiä kestävä), ja seosta hydrattiin 3,5 bar:n (50 psi) paineessa ja huoneen lämpötilassa yön yli. Seos suodatettiin, suodos väkevöitiin alipaineessa, ja jäännös laimennettiin etyyliasetaatilla. Tulokseksi saatu liuos pestiin kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Liuottimen haihdutus alipaineessa antoi tulokseksi haluttua tuotetta värittömänä vaahtona (1,0 g, 57 %).

Edellä saatu tuote liuotettiin 30 ml:aan etyyliasetaatia, ja siihen lisättiin 2,0 ml (2,8 mmol) natrium-2-etyyliheksanoaattia. Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli, liuotin haihdutettiin alipaineessa, tulokseksi saatua väritöntä tahnaa trituroitiin etyylietterin kanssa ja se suodatet-

tiin ja pestiin heksaanilla, jolloin saatiin 840 mg
(84 %) haluttua natriumsuolaa, sp 295-300°C. Massa-
spektri (m/e): 353 ($M^+ + 1$), 237 (peruspiikki). $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6) ppm (δ): 1,5-1,6 (m, 1H), 1,9 (m, 1H),
5 2,5 (dd, 1H), 2,6-2,7 (m, 2H), 2,9 (dd, 1H), 3,0 (dd,
1H), 3,3 (dd, 1H), 4,1 (dd, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 6,6
(d, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 5H).

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{SNa}$:

Laskettu: C 63,99, H 4,83, N 3,73 %

10 Saatu: C 63,75, H 4,85, N 3,61 %

B. Vasemmalle kiertävä isomeeri

Hydraamalla (-)-5- $\bar{\text{L}}$ (2-bentsyyli-3,4-dihydro-2H-
bentsopyran-6-yyli)metyleenijtiatsolidiini-2,4-dioni
edellä esitetyllä menetelmällä saatiin silikageelipyl-
15 väässä suoritettun kromatografisen puhdistuksen jälkeen
68-%:sella saannolla otsikon mukaisen yhdisteen vasem-
malle kiertävää isomeeria, $[\alpha]_D = -69,8^\circ$ (20 mg/ml me-
tanolissa).

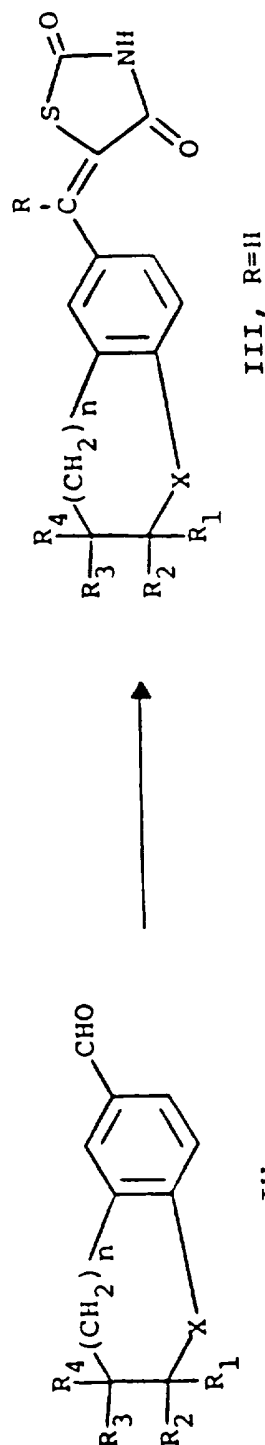
C. Oikealle kiertävä isomeeri

20 Hydraamalla esimerkissä 10 osassa C saatu (+)-iso-
meeri vastaavalla tavalla saatiin kromatografiapylvääs-
sä puhdistuksen jälkeen 65-%:sella saannolla vastaavaa
oikealle kiertävää isomeeria, $[\alpha]_D = +64,5^\circ$ (20 mg/ml
metanolissa).

30

Esimerkki 12

Samalla tavalla käyttäen esimerkin 10 mukaisessa menettelyssä sopivaa aldehydiä (IV) saatiin tulokseksi vastaava kaavan (III) mukainen yhdiste



jossa X on C ja n on O:

Öljyhautteen lämpötila, °C	R ₁ — R ₂ — R ₃ — R ₄			Saanto (%)	Lisähuomautuksia*)
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
180	CH ₃	H	H	H	2 erää
200	H	H	H	H	Sp. >265°; M.S. 247 (M+), 176, 163, 147, 131, 115.
190	n-butyyl	H	H	H	NMR 0,8-2,1 (m, 9H), 2,8-3,3 (m, 4H), 4,8 (m, 1H), 6,7-7,1 (m, 3H), 7,7 (s, 1H).
155	syklheksyyli	H	H	H	Sp. >300°; M.S. 329 (M+).

Esimerkki 12 (jatkoa)

Öljyhauteen lämpötila, °C	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Saanto (%)	Lisähuuautuksia *
150	C ₆ H ₅	H	H	H	62	Sp. 290-292°; M.S. 323 (M+).
180-200	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	79	M.S. 337 (M+).
150	sykloneksyyli- metyyli	H	H	H	99	Sp. 289-293° (haj.); M.S. 343 (M+), 272; I.R. 1693, 1598, 1589.
150-155	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H	97	Sp. 279-283° (haj.); I.R. 1688, 1641, 1599, 1567.
155	2-FC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H	93	Sp. 269-273° (haj.); M.S. 355 (M+), 284; I.R. 1693, 1593, 1571.
155	1-metyylisyklo- heksyyli	H	H	H	83	Sp. >300°; M.S. 343 (M+); I.R. 1671, 1610, 1579.
140		H	H	H	75	Keltainen kiinteä aine 274-277° sp.
180-200	HOCH ₂	H	H	H	90	Valkoinen kiin-M.S. 277 (M+). teä aine
185-190	C ₂ H ₅ OCH ₂ CH ₂	H	H	H	61	Kiin-, Rf 0.35 1:5 (etyyliase- teä aine taatti/heksaaniseos suht. 1:5+5 % etikahappoa)

Esimerkki 12 (jatkoa)

Öljyhautteen lämpötila, °C	R ₁ —	R ₂	R ₃ —	R ₄	Saanto (%)	Lisähuuautuksia ^{*)}	
190	H	H	C ₆ H ₅	H	50	SG, heksaani-etyyliaset.-seos, M.S. 323 (M+), 252; NMR 4,2-5,0 (m, 3H), 6,7-7,3 (m+s, 8H), 7,5 (s, 1H).	
190	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H	79	TLC, Rf 0,2.	
180	CH ₃ OCH ₂	H	H	H	52	Kiinteä TLC, Rf 0,4. aine	28
180-185	—R ₁ + R ₃ = (CH ₂) ₄ , R ₂ =R ₄ =H—				100+ (puhdistamat- tonana)	TLC, Rf 0,35; M.S. 301 (M+), NMR 1,1-2,2 (m, 8H), 3,2 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 6,7-7,6 (m, 4H).	
150	—(CH ₂) ₅ —		H	H	69	Kelt.kiinteä aine, sp: 283-287° (haj.); M.S. 315 (M+).	89268
jossa X on S ja n on O:							
190	H	H	H	H	63	M.S. 263 (M+); NMR 3,3 (t, 4H), 5,3 (br. s, 2H), 7,3 (d, 4H). Keltainen kiinteä aine, NMR 1,4 (d, 3H),	
190	CH ₃	H	H	H	39	3,0-4,2 (m, 3H), 7,3 (m, 3H), 7,7 (s, 1H).	

Esimerkki 12 (jatkoa)

Öljynäuteen lämpötila, °C	R ₁ —	R ₂	R ₃ —	R ₄	Saanto (%)	Lisähuomautuksia ^x
190-195	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	70	Keltaisia kiteitä, TLC Rf 0,35.
jossa X on O ja n on 1:						
180	H	H	H	H	38	Sp. >250°; M.S. 261 (M+) 190; NMR 1,9 (m, 2H), 2,7 (t, 2H), 4,1 (t, 2H), 6,7-7,4 (m, 3H), 7,5 (s, 1H). Keltainen, kiinteä aine, TLC Rf 0.39;
140	C ₆ H ₅	H	H	H	66	M.S. 337 (M+), 104; NMR 1,9-2,3 (m, 2H), 2,7-3,1 (m, 2H), 5,2 (dd, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,2-7,5 (m, 8H). Keltainen kiinteä aine,
190-195	sykloheksyyli	H	H	H	85	Keltainen kiinteä aine,
140	sykloheksyyli- metyyli	H	H	H	44	Keltainen kiinteä aine, M.S. 357 (M+), 55.
140	H	H	— (CH ₂) ₅ —	—	85	Keltainen kiinteä aine, 310-314°; M.S. 329 (M+), 43.

Esimerkki 12 (jatkoa)

Öljyhautteen lämpötila °C	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Saanto (%)	Lisähuomautuksia*)
180°	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H	--	Sp. 100-110° (haj.)
180°	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H	--	Sp. 210-215° (haj.)
180°	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H	--	Sp. 227-229° (haj.)
jossa X on O ja n on 2:						
180	H	H	H	H	50	Sp. >250°; TLC, R _f 0,5

*) IR = infrapunaspektri

Sp = sulamispiste, °C

MS = massaspektri (m/e); (M⁺), molekyyli-ioni

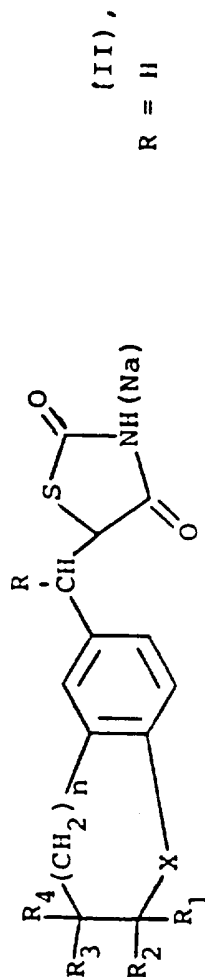
NMR = ¹H-NMR (CDCl₃) ppm (delta)

SG = puhdistettu kromatografisesti silikageelipylväässä

TLC = ohutkerroskromatografia

Esimerkki 13

Hydraamalla sopiva, edellisessä esimerkissä saatu metyleeniyhdiste, joka vastaa kaavaa (III) saadaan esimerkin 11 mukaisella menettelytavalla vastaava tyydytetty yhdiste, joka vastaa kaavaa (II), tai sen natriumsuola



jossa X on O ja n on 0:

R_1 —	R_2	R_3 —	R_4 —	Saanto (%)	Lisähuomautuksia ^{x)}
CH_3	H	H	H	43	Sp. 165–166° (etyylieetteristä), M.S. 263 (M+).
H	H	H	H		Sp. 162–164°, S.G. (a)
n-butyyl	H	H	H		M.S. 305 (M+), 189, 121; NMR 0,8– 2,1 (m, 9H), [2,8(q), 3,0(q), 3,3(m), 4H], 4,75 (m, 1H), 4,85 (q, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,1 (s, 1H). (i)

Esimerkki 13 (jatkoa)

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	Saanto (%)	Lisähuomautuksia*)
Sykloheksyyli	H	H	H	65	I.R. 1758, 1696; M.S. 331 (M+); Na-suolan sp. >300°.
C ₆ H ₅	H	H	H	42	Sp. 143-147°; M.S. 325 (M+); I.R. 1758, 1673.
C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	29	S.G.; m.p. 130-136° (eetteri-heksaani-seksesta) M.S. 339 (M+), 223(b); Na-suolan sp. >290°.
Syklheksyyli-metyyli	H	H	H	67	Sp. 165-172°; M.S. 345 (M+); Na-suolan sp. 284° (haj.) (c)
4-FC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H	65	M.S. 357 (M+), 241; NMR 2,8-3,6 (m, 6H), 4,4 (dd, 1H), 4,9 (m, 1H), 6,5-7,2 (m, 7H), 9,0 (bs, 1H).
2-FC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H	67	vaahto, M.S. 357 (M+); I.R. 1756, 1694, 1490; Na-suolan sp. 288-292° (haj.)

Esimerkki 13 (jatkoa)

R_1 —	R_2 —	R_3 —	R_4 —	Saanto (%)	Lisähuomautuksia ^{*)}
1-netyylisyklo- heksyyli	H	H	H	89	Kelt.vaahto, M.S. 345 (M+), 229; I.R. 1757, 1694; Na-suolan sp. 291-293° (haj.)
	H	H	H	70	Kelt.kiinteä aine, (haj.) Na-suolan sp. 310-312°
HOCH ₂	H	H	H	20	S.G.; sp. 137-142°; M.S. 279 (M+), 163. (d)
C ₂ H ₅ OCH ₂ CH ₂	H	H	H	52	Sp. 93-100°; M.S. 321 (M+), 205. (e)
H	H	C ₆ H ₅	H	31	Hydrattu käyttäen liuottimena etikkahappo- tetrahydrofuraani (1:1), sp. 68-74°. (h)
H	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H	5	Sama liuotin kuin edellä, M.S. 339 (M+), 223, 133; S.G.; Na-suolan sp. 198° (haj.)

Esimerkki 13 (jatkoa)

R_1 —	R_2	R_3 —	R_4 —	Saanto (%)	Lisähuomautuksia [*]
CH_3OCH_2	H	H	H	55	M.S. 294 (M+ + 1), 177; NMR 2,8-3,8 (m, 9H), 4,4 (dd, 1H), 4,9 (m, 1H), 6.6-7.0 (m, 3H).
— $\text{R}_1 + \text{R}_3 = (\text{CH}_2)_4$, $\text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$ —				61	öljy, M.S. 303 (M+); S.G. (f)
— $(\text{CH}_2)_5$ —		H	H	55	S.G.; sp. 157-160°; M.S. 317 (M+), I.R. 1761, 1672. (g)
jossa X on O ja n on 1:					
H	H	H	H	40	S.G.; sp. 167-168°C (etyyliasetatti-hek- saaniseksesta), M.S. 263 (M+), 147; NMR 1.3-1.7 (m, 2H), 2,3 (t, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 4,2 (m, 1H), 6,1-6,6 (m, 3H).
C_6H_5	H	H	H	56	sp, 131-134°. (j)
syklheksyyli	H	H	H	34	sp. 155-157°; M.S. 345 (M+), 229; Na-suola (k)

Esimerkki 13 (jatkoa)

<u>R₁</u> —	<u>R₂</u>	<u>R₃</u> —	<u>R₄</u> —	Saanto (%)	Lisähuomautuksia ^{x)}	
Sykloheksyyli- metyyli	H	H	H	88	Sp. 107-112°C (CH ₂ Cl ₂ -heksaaniseoksesta), M.S. 359 (M+), 243; Na-suolan sp. 300- 305° (haj.)	
H	H	—(CH ₂) ₅ —		49	sp. 122-124°; M.S. 331 (M+), 215; I.R. 1680.	
2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H	81	Na-suola, sp. 250-260° (haj.)	35
2-HOC ₆ H ₄ CH ₂ **	H	H	H	81	Na-suola, sp. 230° (haj.)	
3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H	62	Na-suola, sp. 260° (haj.)	
3-HOC ₆ H ₄ CH ₂ **	H	H	H	62	Na-suola, sp. 220-240° (haj.)	
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H	83	Na-suola, sp. 245-255° (haj.)	89
4-HOC ₆ H ₄ CH ₂ **	H	H	H	83	Na-suola, sp. 260-265° (haj.)	268
jossa X on O ja n on 2:						
H	H	H	H	49	S.G.; sp. 176-177°; M.S. 277 (M+)	

*) HPC: puhdistettu suurpaine-kromatografiolla absorbenttina silikageeli

IR = infrapunaspektri (KBr) cm^{-1}

Sp = sulamispiste, $^{\circ}\text{C}$

5 MS = massaspektri (m/e), (M^+), molekyyli-ioni

SG = puhdistettu kromatografisesti silikageelipylväässä

10 **) Hydroksisubstituoidut bentsyyliyhdisteet saatiin vastaavista metoksibentsyyliyhdisteistä refluksoimalla niitä 48 % vetybromidia sisältävässä jääetikassa noin 2 tuntia, haihduttamalla seos kuiviin alipaineessa, suorittamalla jäännökselle partitio etyyliasetaatin ja kylläisen natriumvetykarbonaattiliuoksen kesken, pesemällä orgaaninen faasi vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, haihduttamalla se kuiviin, ja käsittelemällä jäännöksen metanoliliuos hiilellä. Metanolisuodos muutettiin sitten natriumsuolaksi yhdellä ekvivalentilla natriummetoksidia.

20 (a) Analyysi:

Laskettu $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{NS:11e}$: C, 57,83; H, 4,45; N, 5,62 %

Todettu: C, 57,71; H, 4,69; N, 5,60 %

(b) Analyysi:

Laskettu $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NS:11e}$: C, 67,25; H, 5,05; N, 4,13 %

25 Todettu: C, 67,21; H, 5,07; N, 4,03 %

(c) Analyysi:

Laskettu $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NSNa}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 60,61; H, 6,16; N, 3,72 %

Todettu: C, 61,03; H, 6,48; N, 3,27 %

(d) Analyysi:

30 Laskettu $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{NS:11e}$: C, 55,91; H, 4,70; N, 5,02 %

Todettu: C, 55,73; H, 4,79; N, 4,78 %

(e) Analyysi:

Laskettu $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{NS:11e}$: C, 59,80; H, 5,96; N, 4,35 %

35 Todettu: C, 59,65; H, 6,07; N, 4,35 %

(f) Analyysi:

Laskettu $C_{16}H_{17}O_3NS \cdot 0,25H_2O$:lle: C, 62,43; H, 5,73; N, 4,55 %

Todettu: C, 62,31; H, 5,63; N, 4,35 %

5 (g) Analyysi:

Laskettu $C_{17}H_{19}O_3NS$:lle: C, 64,03; H, 6,03; N, 4,41 %

Todettu: C, 63,96; H, 6,07; N, 4,24 %

(h) Analyysi:

Laskettu $C_{18}H_{15}O_3NS$:lle: C, 66,44; H, 4,65; N, 4,31 %

10 Todettu: C, 66,73; H, 4,78; N, 4,08 %

(i) Analyysi:

Laskettu $C_{16}H_{19}NO_3S$:lle: C, 62,92; H, 6,23; N, 4,59 %

Todettu: C, 62,46; H, 6,15; N, 4,47 %

15 (j) Analyysi:

Laskettu $C_{19}H_{17}O_3NS$:lle: C, 67,24; H, 5,05; N, 4,13 %

Todettu: C, 67,08; H, 5,03; N, 4,11 %

(k) Analyysi:

Laskettu $C_{19}H_{23}O_3NS$:lle: C, 66,05; H, 6,72; N, 4,06 %

20 Todettu: C, 66,23; H, 6,64; N, 4,00 %

Esimerkki 14

25 Natrium-5-[(2,2-dimetyyli-3-fenyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyran-6-yyli)metyyli]-tiatsolidiini-2,4-dioni (II, $R = R_4 = H$, $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = C_6H_5$, $X = O$, $n = 1$)

30 A. 6-formyyli-2,2-dimetyyli-3-fenyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraani (IV, $R = R_4 = H$, $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = C_6H_5$, $X = O$, $n = 1$)

35 Liuokseen, joka sisälsi 4,6 g (20 mmol) 2-(1,1-dimetyylibentsyyli)-2,3-dihydrobentsofuraania 75 ml:ssa metyleenidikloridia ja jonka lämpötila oli $0^\circ C$, lisättiin vedettömissä olosuhteissa typpi-atmosfäärissä yhdessä erässä 7,6 g (4,4 ml, 40 mmol) titaanitetrakloridia.

Tulokseksi saatuun liuokseen lisättiin pisaroittain 2,5 g (2,0 ml, 22 mmol) 1,1-dikloorimetyylimetyylieetteriä, ja sekoittamista jatkettiin 0°C:ssa 45 minuuttia. Reaktioseoksesta otetun näytteen ohutkerroskromatografia (heksaani-etyylieetteriseos suhteessa 12:1) osoitti, että seos ei sisältänyt lähtöainetta (R_f 0,62) vaan kahta tuotetta (R_f 0,14 ja 0,25). Reaktioseos kaadettiin 100 ml:aan vettä, seosta sekoitettiin 10 minuuttia, ja se uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 125 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin kahdesti kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin ($MgSO_4$), ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 5,3 g meripihkanväristä viskoosia öljyä. Öljylle suoritettiin flash-kromatografiakäsittely silikageelipylväässä (halkaisija 0,6 cm, korkeus 17 cm) käyttäen eluenttina heksaanietyylieetteriseosta (10:1), jolloin saatiin 1,7 g vähemmän polaarista tuotetta (8-formyyli-isomeeria), sp 88-92°C, ja 2,1 g haluttua vähemmän polaarista tuotetta (6-formyyli-isomeeria) vaaleankeltaisena öljynä. 1H -NMR ($CDCl_3$) ppm (δ): 1,3 (d, 6H), 2,95-3,1 (m, 2H), 3,2-3,3 (q, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,7 (d, 2H), 9,85 (s, 1H). MS (m/e): 2,66 (kanta), 131 (perus).

B. 5-[(2,2-dimetyyli-3-fenyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyran-6-yyli)metyleen]-tiatsolidiini-2,4-dioni (III, $R = R_4 = H$, $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = C_6H_5$, $X = O$, $n = 1$)

Seosta, joka sisälsi 1,7 g (6,4 mmol) 6-formyyli-2,2-dimetyyli-3-fenyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraania, 1,4 g (16,5 mmol) vedetöntä natriumasetaattia 970 mg (8,3 mmol) 2,4-tiatsolidiinidionia, kuumennettiin öljyhauteessa 140°C:ssa 35 minuuttia sekoittaen sitä samalla. Reaktioseos jäähdytettiin, lisättiin 50 ml vettä, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Keltainen kiinteä aine kerättiin talteen suodattamalla ja kuivattiin ilmassa, ja sitä trituroitiin asetonin (50 ml) kanssa 30 minuuttia. Suodatus ja kerätyn kiinto-

aineen pesu etyylietterillä antoi tulokseksi haluttua tuotetta keltaisena kiinteänä aineena (910 mg, 40 %), sp 231-235°C. Emäliuoksen uudelleen käsittely antoi tulokseksi 400 mg lisää tuotetta. MS (m/e): 365 (kanta), 131 (perus).

C. 5- ζ (2,2-dimetyyli-3-fenyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyran-6-yyli)metyyli ζ -tiatsolidiini-2,4-dioni

Hydrattaessa seosta, joka sisälsi 1,5 g (4,1 mmol) edellä osassa B saatua tuotetta, 1,5 g katalysaattoria, joka sisälsi 10 % palladiumia hiilikantoaineella, ja 230 ml jääetikkaa, 3,5 bar:n paineessa 25°C:ssa 18 tuntia, poistettaessa katalysaattori suodattamalla seos piimaan läpi ja haihdutettaessa etikkahappo saatiin epäpuhdasta öljyä. Öljy liuotettiin 200 ml:aan etyyliasettaattia, liuos pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella (kolmesti) ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella (kolmesti) ja kuivattiin (MgSO₄), ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 1,2 g (80 %) haluttua tuotetta, sp 53-68°C. MS (m/e): 367 (kanta), 131 (perus).

D. Liuokseen, joka sisälsi 1,14 g (3,1 mmol) edellä saatua tuotetta 35 ml:ssa etyyliasettaattia, lisättiin 2,23 ml (3,1 mmol) 1,391 M natrium-2-etyyliheksanoaattia, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 50 tuntia. Seos väkevöitiin alipaineessa valkoiseksi tahnaksi, sitä trituroitiin heksanietyyliasettaattiseoksen (3:1) kanssa, ja se suodatettiin. Valkoista suodatuskakkua trituroitiin pelkän heksaanin kanssa ja se suodatettiin, jolloin saatiin 730 mg (60 %) otsikon mukaista natrium-suolaa, sp. 195-210°C. ¹H-NMR (D₂O) ppm (delta): 1,2 (d, 6H), 2,5 (m, 2H), 2,85 (d, 1H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,3-3,4 (d, 2H), 4,1-4,2 (m, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,9-7,0 (d, 2H), 7,2-7,4 (s, 5H).

Esimerkki 15

5- ζ (2-bentsyyli-2,3-dihydrobentsotiofen-5-yyli)-metyyli ζ -tiatsolidiini-2,4-dioni (II, R = R₂ = R₃ = R₄ = H, X = S, n = 0)

Liuokseen, joka sisälsi 2,0 g (5,6 mmol) esimer-
 kissä 12 aikaansaatua 5-/(2-bentsyyli-2,3-dihydrobentso-
 tiofen-5-yyli)metyleeni/-tiatsolidiini-2,4-dionia 75 ml:
 ssa palautusjäähdyttäjän alla kiehuva jäätikkoa, li-
 5 sätettiin pienissä erissä 15 minuutin aikana 10 g sinkki-
 pölyä. Sen jälkeen seos jäähdytettiin ja suodatettiin,
 ja suodos haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin
 jäljelle jäi öljy. Öljy puhdistettiin kromatografisesti
 10 silikageelipylvässä käyttäen eluenttina heksaani-etyyli-
 asetaattiseosta (4:1). Yhdistetyt tuotefakeet haihdutet-
 tiin kuiviin, ja jäljelle jäänyttä öljyä trituroitiin
 heksaanin kanssa, jolloin saatiin 212 mg (10 %) kiteitä,
 sp 90-94°C. Massaspektri (m/e): 3,55 (M⁺), 264, 239.
 Analyysi yhdisteelle C₁₉H₁₇O₂NS₂:
 15 Laskettu: C 64,22, H 4,82, N 3,94 %
 Todettu: C 63,99, H 4,96, N 3,73 %

Osa edellä saadusta tuotteesta (98 mg, 0,28 mmol)
 käsiteltiin 10 ml:ssa etyyliasetaattia ekvivalentti-
 sella moolimäärällä natrium-2-etyyliheksanoaattia (1,39 M).
 20 Sen jälkeen kun seosta oli seisotettu huoneen lämpötilas-
 sa 1,5 tuntia, se haihdutettiin kuiviin, jäännöstä tri-
 turoitiin 10 ml:n kanssa lämmintä heksaania, ja seos
 jäähdytettiin ja suodatettiin, jolloin saatiin 90 mg
 natriumsuolaa valkoisena kiinteänä aineena.

25 Esimerkki 16

5-/(2-bentsyyli-2,3-dihydro-1,1-dioksobentsotio-
 feeni-5-yyli)metyyli/-tiatsolidiinidioni ja sen nat-
 riumsuola

30 Liuokseen, joka sisälsi 330 mg (0,92 mmol) 5-/(2-
 bentsyyli-2,3-dihydrobentsotiofen-5-yyli)metyyli/-tiat-
 solidiini-2,4-dionia 20 ml:ssa jäätikkoa, lisättiin
 5 ml (50 mmol) 30-%:sta vetyperoksidia, ja seosta sekoit-
 tettiin huoneen lämpötilassa 20 tuntia^{x)}. Seos kaadet-
 tiin 50 ml:aan vettä, seosta sekoitettiin 2 tuntia ja
 35 se suodatettiin, ja saostunut kiinteä aine kuivattiin
 80°C:ssa, jolloin saatiin 146 mg tuotetta, sp 100-130°C,

joka muodosti yhden ainoan täplän ohutkerroskromatografiassa (SiO_2) käytettäessä liuottimena etyyliasetat-in (1 osa), heksaanin (2 osaa) ja etikkahapon (5 %) seosta. Massaspektri (m/e): 387 (M^+).

- 5 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{NS}$:
Laskettu: C 58,91, H 4,42, N 3,62 %
Todettu: C 58,61, H 4,73, N 3,39 %

Edellä saatu sulfoni (121 mg) muutettiin kvantitatiivisella saannolla natriumsuolaksi antamalla sen reagoida natrium-2-etyyliheksanoaatin kanssa.

*) Reaktioajan ollessa lyhyempi (esim. 6 tuntia) tuotteen todettiin olevan sulfoksidin (R_f 0,2) ja halutun sulfo-

15 nin (R_f 0,3) seos.

Esimerkki 17

A. Annettaessa 1,6 g:n (5,77 mmol) esimerkissä 12 aikaansaattua 5- $\angle$ (2-metyyli-2,3-dihydrobentsotiofen-5-yyli)metyyleeni γ -tiatsolidiini-2,4-dionia reagoida 50 ml:ssa etikkahappoa 3,77 g:n (57,7 mmol) kanssa sinkkipö-
20 lyä esimerkin 15 mukaista menettelytapaa noudattaen saatiin 200 mg 5- $\angle$ (2-metyyli-2,3-dihydrobentsotiofen-5-yyli)-metyyli γ -tiatsolidiini-2,4-dionia öljynä, joka kiteytettiin etyylietteristä, sp 137-139°C. Massaspektri
25 (m/e): 279 (M^+), 163.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{SO}_2$:
Laskettu: C 55,88, H 4,69, N 5,01 %
Todettu: C 55,73, H 4,65, N 4,84 %

B. Hapetettaessa 75 mg osan A tuotetta etikkahapossa vetyperoksidilla esimerkin 16 mukaista menetelmää käyttäen saatiin 20 mg vastaavaa sulfonia, 5- $\angle$ (2-metyyli-2,3-dihydro-1,1-dioksobentsotiofen-5-yyli)metyyli γ -tiatsolidiini-2,4-dionia. Massaspektri (m/e): 3,11 (M^+).

Natriumsuola valmistettiin antamalla edellä saadun tuotteen reagoida etyyliasetaatissa ekvivalenttisen

35

moolimäärän kanssa natrium-2-etyyliheksanoaattia sekoittamalla tulokseksi saatua seosta 1 tunti, haihduttamalla liuotin alipaineessa ja trituroimalla jäännöstä lämpimän heksaanin kanssa. Natriumsuola saatiin 88-%: 5 sella saannolla värittömänä kiinteänä aineena, joka oli veteen ja dimetyylisulfoksidiin liukeneva.

Esimerkki 18

5- $\angle$ (2,3-dihydrobentsotiofen-5-yyli)metyyli $\angle$ tiatsolidiini-2,4-dioni ja sen sulfoksidi

10 A. Esimerkissä 12 aikaansaadun 5- $\angle$ (2,3-dihydrobentsotiofen-5-yyli)metyleeni $\angle$ tiatsolidiini-2,4-dionin pelkistys 2,24 mmoolin mittakaavassa esimerkin 15 mukais- ta menetelmää käyttäen tuotti tulokseksi otsikon mukais- ta dihydrobentsotiofeeniyhdistettä keltaisena öljynä, 15 joka puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylvääs- sä käyttäen eluenttina heksaani-etyyliasetaatista (2:1), sp 167-169°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 3,0 (d), 3,2 (m, H_2O :n peittämä), 4,9 (q), 7,0 (d), 7,5 (m). Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}_2 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: 20 Laskettu: C 53,41, H 4,29, N 5,19 % Todettu: C 53,72, H 4,19, N 5,03 %

B. Liuokseen, joka sisälsi 260 mg (1,0 mmol) edel- lä osassa A saatua tuotetta 20 ml:ssa etikkahappoa (ja jota lämmitettiin liukenemisen aikaansaamiseksi ja joka 25 sitten jäähdytettiin huoneen lämpötilaan), lisättiin 1 ml (10 mmol) 30-%:sta vetyperoksidia, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 minuuttia. Reaktio tukah- dutettiin lisäämällä jäätä ja kiinteätä natriumvetykar- bonaattia, kunnes tärkkelyspaperi osoitti negatiivista 30 (peroksiditestin). Tulokseksi saatu seos haihdutettiin kuiviin alipaineessa, kiinteätä jäännöstä sekoitettiin 25 ml:n kanssa vettä 30 minuuttia, ja valkoinen kiinteä aine kerättiin talteen suodattamalla ja kuivattiin 80°C: ssa 0,1 mm:n paineessa, jolloin saatiin 224 mg tuotetta, 35 joka tunnistettiin 1-oksidiksi (sulfoksidiksi), sp 228-231°C (haj.) Massaspektri (m/e): 281 (M^+), 165 (100 %).

Esimerkki 19

6-formyyli-1,1-dioksotiakromaani

5 Liuos, joka sisälsi 10,3 g (57,8 mmol) 6-formyyli-
tiakromaania 300 ml:ssa metyleenikloridia, jäähdytettiin
-10°C:seen, ja siihen lisättiin erissä 25,8 g (127,2
mmol) 85-%:sta 3-klooriperbentsoehappoa pitäen seoksen
lämpötila samalla -5°C:n alapuolella. Seosta sekoitettiin
sen lämmitessä huoneen lämpötilaan, ja sen annettiin pyö-
riä yön yli. Kiintoaine poistettiin suodattamalla, ja
10 suodos laimennettiin metyleenikloridilla, pestiin vedel-
lä, natriumvetykarbonaatilla, uudelleen vedellä ja kyl-
läisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄).
Liuottimen haihdutus tuotti tulokseksi 6,04 g (50 %) ha-
luttua sulfonia, sp 185-187°C. MS (m/e): 210 (M⁺).

15 Esimerkki 20

2-bentsyyli-6-formyyli-1,1-dioksotiakromaani

A. 6-(1,3-dioksolan-2-yyli)-1,1-dioksotiakromaani

Seokseen, joka sisälsi 3,0 g (14,3 mmol) 6-formyy-
li-1,1-dioksotiakromaania ja 140 ml tolueenia, lisättiin
20 15,9 ml etyleeniglykolia ja 0,66 g (3,5 mmol) p-tolueeni-
sulfonihappohydraattia. Seosta refluksoitiin 18 tuntia
tai siihen asti, että vettä ei enää kerääntynyt kiinnitet-
tyyn veden erottimeen (Dean-Stark-loukku). Reaktioseos
jäähdytettiin, laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin
25 vedellä, natriumvetykarbonaatilla, uudelleen vedellä ja
kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄).
Haihdutettaessa liuotin alipaineessa jäljelle jäi 3,73 g
öljyä, joka jähmettyi seisoessaan. Massaspektri (m/e):
254 (M⁺).

30 B. Liuos, joka sisälsi 254 mg (1,0 mmol) 6-(1,3-
dioksolan-2-yyli)-1,1-dioksotiakromaania 10 ml:ssa tetra-
hydrofuraania, jäähdytettiin 0°C:seen, ja siihen lisät-
tiin pisaroittain 1,15 mmol 2,3 M n-butyylilitiumia. Tu-
lokseksi saatua punaista liuosta sekoitettiin 0°C:ssa
35 30 minuuttia, siihen lisättiin 137,ul (1,15 mmol) bents-

yylibromidia, ja sekoittamista jatkettiin 0°C:ssa 1 tunti ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Reaktio tu-
kahdutettiin sitruunahappoa lisäämällä. Seokseen lisät-
tiin etyylietteriä, se pestiin kylläisellä natriumklori-
5 diliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄), ja liuottimet haihdu-
tettiin. Jäännös liuotettiin 15 ml tetrahydrofuraania,
liuokseen lisättiin 10 ml 3,5 %:sta perkloorihapon vesi-
liuosta, ja seosta sekoitettiin yön yli. Uutto etyyliet-
terillä, pesu kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kui-
10 vaus (MgSO₄) ja liuottimen haihdutus tuottivat tulokseksi
otsikon mukaista yhdistettä öljynä, R_f 0,6 silikageeli-
TLC:ssä (metyleenikloridi-etyylietteriseos suhteessa 9:1).

Esimerkki 21

DL-2-bentsyylikromaani-6-karboksyylihappo

15 Pulloon, joka sisälsi 600 ml kuivaa tetrahydrofu-
raania (THF), lisättiin 108 ml (165 mmol) 1,6 M n-butyylili-
tiumin heksaaniliuosta, ja seos jäähdytettiin -70°C:seen.
Seokseen lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana liuos,
joka sisälsi 25 g (82,5 mmol) 2-bentsyyli-6-bromikromaa-
20 nia 200 ml:ssa kuivaa THF:ä. Sen jälkeen jäähdytys pois-
tettiin, ja seoksen läpi johdettiin hiilidioksidikaasua
15 minuuttia. Seos kaadettiin 1200 ml:aan kylmää vettä,
joka sisälsi 60 ml 6N suolahappoa. Tulokseksi saatu seos
uutettiin etyyliasetaatilla, uutteen kuivattiin (Na₂SO₄),
25 ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin haluttua karb-
oksyylihappoa (17,3 g, saanto 78 %), sp 177-179°C.

Esimerkki 22

DL-2-bentsyylikromaani-6-karboksyylihapon reso- luutio

30 A. Liuos, joka sisälsi 25,0 g (93 mmol) DL-2-bents-
yylikromaani-6-karboksyylihappoa 800 ml:ssa metanolia,
kuumennettiin kiehuvaan ja jäähdytettiin 40°C:seen, ja
siihen lisättiin 12,4 g (102 mmol) R-(+)-alfa-metyyli-
bentsyyliamiinia. Seisotuksen aikana ei muodostunut sak-
35 kaa. Metanoli haihdutettiin alipaineessa, kiinteätä ainet-

ta trituroitiin 200 ml:n kanssa heksaania, ja liukene-
mattomat aineosat poistettiin suodattamalla, jolloin
saatiin 36 g valkoista kiinteätä ainetta, sp 172-175°C.
 $[\alpha]_D^{23} = +52,3^\circ$ (20 mg/ml, metanoli).

- 5 Emäliuoksen haihdutus alipaineessa tuotti tulok-
seksi 9,5 g kiinteätä ainetta, sp 141-150°C. $[\alpha]_D^{23} =$
-24,6° (19,9 mg/ml, metanoli).

- Edellä saatu oikealle kiertävä isomeeri (36 g) yh-
distettiin muista valmistuseristä peräisin olleisiin vas-
10 taaviin jakeisiin, jolloin kokonaisainemääräksi saatiin
50,9 g. Tämä kiteytettiin uu-elleen 3200 ml:sta etyyli-
asetaattia ja sen jälkeen kun liuoksen oli annettu sei-
soa huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia, saostunut valkoinen
aine kerättiin talteen suodattamalla, jolloin saanto oli
15 29,4 g, sp 176-178°C, $[\alpha]_D^{23} = +69,3^\circ$. Kaksi lisäkitey-
tystä samalla tavalla tuotti tulokseksi 17,3 g puhdasta
isomeeria, sp 179-180°C, $[\alpha]_D^{23} = -84,66^\circ$ (20,5 mg/ml,
metanoli).

- B. Edellä esitetyn menettelyn toistaminen S-(-)-
20 alfa-metyyllibentsyyliamiinia käyttäen tuotti tulokseksi
8,6 h vasemmalle kiertävää suolaa, $[\alpha]_D^{23} = -88,6^\circ$ (20 mg/ml,
metanoli).

Analyysi yhdisteelle $C_{25}H_{27}NO_3$:

Laskettu: C 77,09, H 6,99, N 3,60 %

- 25 Todettu: C 76,92, H 6,96, N 3,52 %

- C. 5,0 g (13 mmol) oikealle kiertävää suolaa,
 $[\alpha]_D^{23} = +86,66^\circ$, lietettiin 200 ml:aan vettä, ja siihen
lisättiin 150 ml etyyliasetaattia. Seosta sekoitettiin,
samalla kun siihen lisättiin 6N suolahappoa, kunnes pH:
30 ksi tuli noin 2. Seosta sekoitettiin muutama minuutti
lisää, ja kerrokset erotettiin. Vesifaasi uutettiin 100
ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaniset kerrokset yhdistet-
tiin, pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja
kuivattiin (Na_2SO_4), ja liuotin haihdutettiin alipainees-
35 sa, jolloin saatiin 3,3 g (94 %) D-2-bentsyylikromaani-

6-karboksyylimahappoa, $[\alpha]_D^{23} = +113,70^\circ$ (20 mg/ml, asetoni).

5 D. Samalla tavalla saatiin 2,0 g:sta (5,12 mmol) vasemmalle kiertävää suolaa, $[\alpha]_D^{23} = -88,66^\circ$, 1,37 g L-2-bentsyylikromaani-6-karboksyylimahappoa, $[\alpha]_D^{23} = -113,1^\circ$ (20 mg/ml, asetoni).

Esimerkki 23

D-(+)-6-formyyli-2-bentsyylikromaani

A. D-(+)-2-bentsyyli-6-hydroksimetyylikromaani

10 Lietteeseen, joka sisälsi 934 g (24,6 mmol) litium-alumiinihydridiä 50 ml:ssa tetrahydrofuraania (THF), lisättiin pisaroittain liuos, joka sisälsi 3,3 g (12,3 mmol) D-(+)-2-bentsyylikromaani-6-karboksyylimahappoa, $[\alpha]_D^{23} = +113,7^\circ$, 30 ml:ssa THF. Kehittyi vetykaasua, ja reaktio
15 oli lievästi eksoterminen. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, se jäähdytettiin jäässä, ja siihen lisättiin varovasti vettä ylimääräisen hydridin hajottamiseksi. Sen jälkeen seos laimennettiin 200 ml:lla vettä, tehtiin happamaksi ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uut-
20 teet pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivatettiin (Na_2SO_4), ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 3,3 g öljyä, $[\alpha]_D^{23} = +80,3^\circ$ (20,13 mg/ml, asetoni), joka käytettiin seuraavassa vaiheessa.

25 B. Liuokseen, joka sisälsi 3,2 g (12,5 mmol) edellä saatua tuotetta 200 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin 33 g mangaanidioksidia, ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1 tunti. Seos suodatettiin piimaan läpi, ja suodos haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin
30 3,1 g haluttua aldehydiä keltaisena öljynä, $[\alpha]_D^{23} = +124,50^\circ$ (20,53 mg/ml, asetoni).

Esimerkki 24

L-(-)-6-formyyli-2-bentsyylikromaani

A. L-(-)-2-bentsyyli-6-hydroksimetyylikromaani

35 Esimerkin 23 osan A mukaisen menettelyn toistaminen 1,35 g:lla L-(-)-2-bentsyylikromaani-6-karboksyyli-

hapolla, $[\alpha]_D^{23} = -113,1^\circ$, antoi tulokseksi 1,30 g tuotetta, $[\alpha]_D^{23} = -79,25^\circ$ (20 mg/ml, asetoni), joka muutettiin seuraavassa vaiheessa aldehydiksi.

5 B. Seosta, joka sisälsi 2,45 g (9,63 mmol) edellä osassa A saatua tuotetta, 24,5 g mangaanidioksidia ja 200 ml metyleenikloridia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia, ja tuote eristettiin kuten esimerkin 22 osassa B, jolloin saatiin 2,23 g otsikon mukaista yhdistettä, $[\alpha]_D^{23} = -123,6^\circ$ (20 mg/ml, asetoni).

10 Esimerkki 25

1-(2,3-dihydrobentsofuran-5-yyli)-1-(tiatsolidiini-2,4-dion-5-yyli)etaani (II, R = CH₃, R₁-R₄=H)

A. 5-asetyyli-2,3-dihydrobentsofuraani

15 Liuokseen, joka sisälsi 12 g (100 ml) 2,3-dihydrobentsofuraania 80 ml:ssa rikkihiiltä ja jota sekoitettiin, lisättiin erissä 30 g (225 mmol) vedetöntä alumiinikloridia. Seosta refluksoitiin, ja siihen lisättiin hitaasti 18,9 ml (200 mmol) etikkahappoanhydridiä. Refluksointia jatkettiin 1 tunti lisäyksen päättymisen jälkeen. Sen
20 jälkeen rikkihiili poistettiin tislamalla, ja jäännös jäähdytettiin jäissä. Lisättiin hitaasti jäämurskaa (100 ml), reaktioseoksen pH säädettiin arvoon 1 happoa lisäämällä, ja se laimennettiin vedellä (100 ml) ja uutettiin etyylietterillä (2 x 250 ml). Uutteet kuivattiin (Na₂SO₄),
25 ja eetteri haihdutettiin. Jäljelle jäänyt öljy puhdistettiin silikageelipylväässä (600 ml) käyttäen eluenttina heksaani-etyyliasetaatista tilavuussuhteessa 4:1, sen jälkeen samojen liuottimien seosta tilavuussuhteessa 4:1 ja lopuksi seosta suhteessa 2:1. Tuotetta sisältävät ja-
30 keet yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin haluttua tuotetta öljynä. ¹H-NMR (CDCl₃) ppm (delta): 2,4 (s, 3H), 3,2 (t, 2H), 4,6 (t, 2H), 6,7 (d, 1H), 7,7 (m, 2H).

35 B. 5-[1-(2,3-dihydrobentsofuran-5-yyli)etylideeni]-tiatsolidiini-2,4-dioni (III, R=CH₃, R₁-R₄=H)

Seosta, joka sisälsi 1,9 g (11,7 mmol) 5-asetyyli-2,3-dihydrofuraania, 1,37 g (11,7 mmol) tiatsolidiini-2,4-dionia ja 1,92 g (23,4 mmol) vedetöntä natriumasettaattia ja jota sekoitettiin, kuumennettiin öljyhauteessa 160°C:ssa 20 minuuttia ja sen jälkeen 190°C:ssa 40 minuuttia. Sen jälkeen kun seosta oli seisotettu huoneen lämpötilassa yön yli, sitä sekoitettiin 75 ml:n kanssa vettä 30 minuuttia, vesi dekantoitiin pois ja jäännöstä sekoitettiin 75 ml:n kanssa etyyliasetaattia 18 tuntia. Seos suodatettiin, jolloin saatiin 1,2 g haluttua tyydyttymätöntä yhdistettä.

C. Osassa B saadun tyydyttämättömän yhdisteen hydroaus esimerkin 11 mukaisella menetelmällä tuottaa tulokseksi otsikon mukaista yhdistettä vastaavalla tavalla.

Käytettäessä edellä osassa A esitetyssä menetel-lyssä propionihappoanhydridiä tai propionyylikloridia saadaan 5-propionyyli-2,3-dihydrobentsofuraania. Tämä vuoro- rosta muutetaan 5-(1-(2,3-dihydrobentsofuran-5-yyli)prop-ylideeni)-tiatsolidiini-2,4-dioniksi (III, $R=C_2H_5$, $R_1-R_4=H$), josta hydrattaessa saadaan vastaava tyydytetty yhdiste: 1-(2,3-dihydrobentsofuran-5-yyli)-1-(tiatsolidiini-2,4-dion-5-yyli)propani (II, $R=C_2H_5$, $R_1-R_4=H$).

Farmakologisia koostumuksia

Tabletit

Tablettipohja valmistetaan sekoittamalla seuraavat aineosat ilmoitetussa painosuhteessa:

Sakkaroosi, US-farmakopeia	80,3
Tapioka-tärkkelys	13,2
Magnesiumstearaatti	6,5

Tähän tablettipohjaan sekoitetaan riittävä määrä natrium-DL-5-(2-bentsyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyran-6-yyli)metyyli)-tiatsolidiini-2,4-dionia tablettien, jotka sisältävät 50 mg, 100 mg tai 250 mg vaikuttavaa lääkeainetta (= vapaata happoa), muodostamiseksi. Sekoituk- sen suhde vaikuttavaan lääkeaineeseen on rajojen 1:0,167

ja 1:1 välillä, esimerkiksi ääritapauksissa 62,0 mg natriumsuoladihydraattia ja 300 mg sekoitusta 50 mg:n tabletissa tai 310,0 mg natriumsuoladihydraattia ja 250 mg sekoitusta 250 mg:n tabletissa.

5 Injektoitava valmiste

 Steriiliä natrium-D-5- β -(2-bentsyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyran-6-yyli)metyyli-7-tiatsolidiini-2,4-dionia pakataan kuivana pieniin lääkepulloihin niin, että kukin pullo sisältää 571,0 mg natriumsuolaa (joka vastaa 10 550 mg vapaata happoa). Ennen käyttöä lisätään steriiliä, ruiskeisiin soveltuvaa vettä (11 ml), ja seosta sekoi- tetaan liuokseen, joka sisältää 50 mg/ml vaikuttavaa lääkeainetta ja joka soveltuu laskimonsisäiseen, intra- muskulaariseen tai subkutaaniseen injektointiin, muodos- 15 tamiseksi.

 Vaihtoehtoisesti pullot täytetään kylmäkuivaus- menettelyä käyttäen. Kuhunkin pulloon laitetaan 2 ml steriiliä vesiliuosta, joka sisältää 286 mg/ml natrium- suolaa. Pullot kylmäkuivataan lautasilla.

20 Valmistus A

 5-hydroksimetyyli-2-metoksimetyyli-2,3-dihydro- bentsofuraani

 (i) Etyyli-4-allyloksibentsoaatti

 Liuokseen, joka sisälsi 66,4 g (0,4 mol) etyyli-4- 25 hydroksibentsoaattia 100 ml:ssa asetonia ja jota sekoi- tettiin typen alla, lisättiin 55,3 g (0,40 mol) hienoksi- jauhettua kaliumkarbonaattia ja 53,2 g (0,44 mol) allyy- libromidia, ja tulokseksi saatua seosta refluksoitiin yön yli. Huoneenlämpötilaan jäähdyttämisen jälkeen seos 30 suodatettiin ja pesu suoritettiin etyylietterillä. Suodos ja pesuliuokset pestiin vedellä ja kylläisellä natriumklo- ridiliuoksella ja kuivattiin ($MgSO_4$). Haihdutettaessa liuotin alipaineessa saatiin 82,3 g tuotetta kirkkaana öljynä. 1H -NMR ($CDCl_3$) ppm (delta): 5,0-5,5 (m), 5,8 (m), 35 6,8 (m), 8,0 (m).

(ii) Etyyli-3-allyyli-4-hydroksibentsoaatti

Seosta, joka sisälsi 82,3 g (0,899 mol) etyyli-4-allyloksibentsoaattia 100 ml:ssa N,N-dimetyylianiilinia, sekoitettiin typen alla 2 vuorokautta refluksoiden sitä samalla. Tulokseksi saatu seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, liuotin tislattiin alipaineessa, jäänös liuotettiin etyylietteriin, ja liuos pestiin kolmesti 1N suolahapolla ja uutettiin 1N natriumhydroksidiliuoksella. Emäksisen uutteen pH säädettiin arvoon 3,0, se uutettiin etyylietterillä, ja uutteen kuivatettiin (MgSO_4). Haihdutettaessa liuotin saatiin 47,1 g haluttua tuotetta kiinteänä aineena; TLC:ssä (eluenttina isopropyylieetteri-heksaaniseos suhteessa 1,5:1) näkyi yksi täplä, R_f 0,2.

15 (iii) Etyyli-2-hydroksimetyyli-2,3-dihydrobentsofuraani-5-karboksylaatti

Seosta, joka sisälsi 47,1 g (0,228 mol) etyyli-3-allyyli-4-hydroksibentsoaattia, 350 ml kloroformia ja 79,7 g (0,462 mol) m-klooriperbentsoehappoa, refluksoitiin typen alla 3,5 tuntia sekoittaen sitä samalla. Tulokseksi saadun seoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan, liuotin haihdutettiin, jäännös liuotettiin etyylietteriin, ja liuos pestiin 1N natriumhydroksidilla ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivatettiin (MgSO_4). Haihdutettaessa eetteri saatiin 32,07 g tuotetta värittömänä kiinteänä aineena, sp 72-77°C, joka käytettiin seuraavassa vaiheessa.

(iv) Etyyli-2-metoksimetyyli-2,3-dihydroksibentsofuraani-5-karboksylaatti

Liuos, joka sisälsi 2,5 g (11,26 mmol) etyyli-2-hydroksimetyyli-2,3-dihydrobentsofuraani-5-karboksylaattia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytettiin typen alla 0°C:seen, ja siihen lisättiin erissä 595 mg (12,38 mmol) 50 %sta natriumhydridin öljydispersiota. Seosta sekoitettiin 0°C:ssa 15 minuuttia, ja sen jälkeen siihen lisättiin pisaroittain liuos, joka sisälsi 1,756 g (12,38

mmol) metyylijodidia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania. Tulokseksi saadun seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin yön yli. Seos väkevöitiin alipaineessa, ja jäännökselle suoritettiin partitio etyylietterin ja veden kesken. Eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivatettiin (MgSO_4), ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 2,28 g tuotetta öljynä. ^1H -NMR-spektrissä (CDCl_3) esiintyi singletti kohdassa 3,4 ppm, joka vastasi CH_2OCH_3 -ryhmää.

(v) Vedettömään liuokseen, joka sisälsi 2,66 (11,26 mmol) etyyli-2-metoksimetyyli-2,3-dihydrobentsofuraani-5-karboksylaattia 15 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin erissä ja samalla seosta typen alla sekoittaen 426 mg (11,26 mmol) litiumalumiinihydridiä, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2,4 tuntia. Reaktio tukahdutettiin lisäämällä varovasti pisaroittain vettä, ja sen jälkeen seos tehtiin happamaksi 1N suolahapolla. Haihtuvat aineosat haihdutettiin, jäännös liuotettiin veteen, liuos uutettiin etyylietterillä, ja uutteen pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaattilla kuivaamisen ja liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin 1,674 g öljyä. Tämä raakatuote liuotettiin pieneen määrään metyleenikloridia ja puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylväässä, jolloin saatiin 1,40g tuotetta, jota käytettiin lähtöaineena esimerkin 5 mukaisessa menettelyssä.

Valmistus B

Pelkistettäessä 444 mg (2 mmol) etyyli-2-hydroksimetyyli-2,3-dihydrobentsofuraani-5-karboksylaattia, valmistus A, osaa (iii), 15 ml:ssa tetrahydrofuraania 155 mg:lla (4 mmol) litiumalumiinihydridiä valmistuksen A osan (v) mukaista menetelmää käyttäen saatiin 0,3 g 2,5-bis-(hydroksimetyyli)-2,3-dihydroksibentsofuraania öljynä; TLC (etyyliasetaatti-heksaaniseos suhteessa 1:2) R_f 0,2,

jodi-positiivinen. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 3,6 (2-asemassa sijaitseva CH_2OH), 4,6 (5-asemassa sijaitseva CH_2OH).

Valmistus C

5 5-hydroksimetyyli-2-metyyli-2,3-dihydrobentsofuraani

(i) Etyyli-2-bromimetyyli-2,3-dihydrobentsofuraani-5-karboksylaatti

10 Liuokseen, joka sisälsi 5,0 g (22,5 mmol) etyyli-2-hydroksimetyyli-2,3-dihydrobentsofuraani-5-karboksylaattia 80 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin typen alla yhdessä erässä 6,5 g (24,7 mmol) trifenyylifosfiinia, ja tulokseksi saatua liuosta sekoitettiin 10 minuuttia. Tähän liuokseen lisättiin erissä 10 minuutin aikana 4,39 g (24,7
15 mmol) N-bromisukkinimidiä, tulokseksi saatua seosta sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa. Seos laimennettiin metyleenikloridilla, uutettiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Haihdutus alipaineessa tuotti tulokseksi öljyn, jota tri-
20 turoitiin etyyliasetaatin kanssa, ja seos suodatettiin liukenemattoman trifenyylifosfiinioksidin poistamiseksi. Haihdutettaessa suodos saatiin 8,4 g raakatuotetta, joka laitettiin pylvääseen, joka sisälsi 200 g silikageeliä, ja eluoitiin metyleenikloridilla, jolloin saatiin 5,29 g
25 puhdistettua tuotetta; TLC Rf 0,85. Massaspektri (m/e): 286 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 3,2 (CH_2Br), 3,6 (bentsyyli- CH_2).

(ii) Etyyli-2-metyyli-2,3-dihydrobentsofuraani-5-karboksylaatti

30 Liuokseen, joka sisälsi 1,18 g (4,1 mmol) edellä saatua bromimetyyliyhdistettä 15 ml:ssa vedetöntä bentseeniä, lisättiin typen alla 1,96 ml (7,45 mmol) tri-n-butyylitinahydridiä, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 45 minuuttia ja sen jälkeen $60-65^\circ\text{C}$:ssa lisä-
35 ten samalla lisää tri-n-butyylitinahydridiä (1 ml) ja

toinen erä (1,9 ml) 4 tunnin kuluttua. Sekoittamista jatkettiin 70 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin alipaineessa, ja jäljelle jäänyt puhdistettiin kromatografisesti käyttäen absorbenttina silikageeliä ja eluenttina heksaania, jolloin saatiin 1,09 g tuotetta. TLC:ssä (eluenttina heksaani-etyyliasetaatiseos suhteessa 4:1) näkyi tuote, jonka Rf-arvo oli 0,4, ja jäljellä ollut tribu-
5 tyylitinabromidi (Rf 0,8).

(iii) Liuokseen, joka sisälsi 853 mg (4,14 mmol) etyyli-2-metyyli-2,3-dihydrobentsofuraani-5-karboksylaattia 9 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin erissä
10 typen alla 157 mg (4,14 mmol) litiumalumiinihydridiä, ja tulokseksi saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Seos käsiteltiin tuotteen eristämiseksi valmistuksen A osassa (v) kuvatulla tavalla, jolloin saatiin
15 752 mg tuotetta. NMR-spektrissä esiintyi huippu kohdassa 4,5 ppm, joka on karakteristinen bentsyylialkoholin CH₂-ryhmälle. TLC:ssä (eluenttina heksaani-etyylieetteriseos suhteessa 1:1) näkyi yksi täplä Rf-arvolla 0,2 (vanilliini-
20 ruiskutus).

Valmistus D

3-bentsyyli-2,3-dihydrobentsofuraani

(i) 2,3-dibromi-2,3-dihydrobentsofuraani

Liuokseen, joka sisälsi 55,6 g (348 mmol) bromia
25 150 ml:ssa rikkihiiltä, lisättiin liuos, joka sisälsi 40,8g (345 mmol) 2,3-bentsofuraania 180 ml:ssa rikkihiiltä ja jota pidettiin typen alla -12 - -15°C:ssa, riittävän hitaasti, jotta lämpötila pysyi -5°C:n alapuolella. Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin -10°C:ssa 30 minuuttia,
30 ja sen jälkeen se lämmitettiin huoneen lämpötilaan. Tuote kerättiin talteen suodattamalla ja pestiin heksaanilla, jolloin saatiin ensimmäisenä eränä 37,2 g tuotetta. Emäliuosten haihdutus antoi tulokseksi 50,3 g lisää kiinteätä tuotetta. ¹H-NMR (CDCl₃) ppm (delta): 5,7 (s, 1H),
35 6,9-7,6 (m, 5H). Kokonaissaanto 87,5 g (91 %).

(ii) 3-bromi-2,3-bentsofuraani

Jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi 21,6 g (327 mmol) 85 %:sta kaliumhydroksidia 145 ml:ssa etanolia, lisättiin neljässä erässä 0°C:ssa 50,3 g 2,3-dibromi-
5 2,3-dihydrobentsofuraania. Seos lämmitettiin 30 minuutin aikana huoneen lämpötilaan, sitä sekoitettiin 80°C:ssa (hauteen lämpötila) 2 tuntia, ja sen jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Reaktioseos suodatettiin, pesu suoritettiin etanolilla, suodos väkevöitiin alipaineessa, jäänös liuotettiin 200 ml:aan vettä, ja liuos
10 uutettiin etyylietterillä. Uute kuivattiin (Na_2SO_4) ja eetteri haihdutettiin, jolloin saatiin 18 g (50 %) haluttua tuotetta, joka käytettiin seuraavassa vaiheessa.

(iii) 3-bentsyyli-2,3-bentsofuraani

15 Liuos, joka sisälsi 18 g (91,4 mmol) edellä saatua 3-bromiyhdistettä 175 ml:ssa kuivaa etyylietteriä, jäähdytettiin typen alla -70°C:seen, ja siihen lisättiin pisaroittain 64,8 ml (100 mmol) 1,55 M n-butyylilitiumin heksaaniliuosta. Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin
20 -70°C:ssa 30 minuuttia, ja sen jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan tunnin aikana. Seos jäähdytettiin uudelleen -70°C:seen, siihen lisättiin pisaroittain liuos, joka sisälsi 11,6 g (91,4 mmol) bentsyylikloridia 25 ml:ssa etyylietteriä, seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan, ja sen jälkeen sitä refluksoitiin 20 tuntia.
25 Seos jäähdytettiin, reaktio tukahdutettiin vedellä, lisättiin 100 ml vettä, ja seos uutettiin etyylietterillä. Eetterikerrokset kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin, jolloin saatiin 19,5 g tuotetta öljynä, joka käytettiin
30 seuraavassa vaiheessa.

(iv) Liuokseen, joka sisälsi 19,5 g (91,4 mmol) 3-bentsyylibentsofuraania 75 ml:ssa trifluorietikkahappoa, lisättiin 31,8 g (273 mmol) trietyylisilaania, ja seosta refluksoitiin 6 tuntia. Seos väkevöitiin alipaineessa, ja
35 jäänös laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliette-

rillä. Eetteriuutteet käsiteltiin hiilellä, suodos kuivattiin (Na_2SO_4), ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin tumma öljy. Öljy puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylväässä käyttäen eluenttina heksaania ja siten sen ja etyyllieetterin seoksia. Yhdistetyt tuotetta sisältävät jakeet haihdutettiin, jolloin saatiin 3,9 g (20 %) otsikon mukaista yhdistettä keltaisena öljynä. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 3,2 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,6 (t, 1H), 6,7-7,5 (m, 9H).

10

Valmistus E

2-bentsyyli-2,3-dihydrobentsotiofeeni

(i) 2-bentsyyli-2,3-bentsotiofeeni

Liuokseen, joka sisälsi 26,8 g (0,20 mol) tianafteenia 250 ml:ssa etyyllieetteriä, lisättiin 15°C :ssa 130 ml (0,208 mol) 1,6M n-butyylililitiumin heksaaniliuosta. Lisäyksen päätyttyä seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan, sitä sekoitettiin 1 tunti, se jäähdytettiin 0°C :seen, ja siihen lisättiin pisaroittain $0-2^\circ\text{C}$:ssa 23 ml (0,20 mol) bentsyylikloridia. Sen jälkeen seosta sekoitettiin 1 tunti huoneen lämpötilassa ja refluksoitiin 5 tuntia. Sen jälkeen lisättiin hitaasti vettä jäähdyttäen seosta samalla, eetterikerros erotettiin ja pestiin vedellä, ja eetteri haihdutettiin, jolloin saatiin 50 g öljyä. Öljy tislattiin 12-15 mmHg:n paineessa, jolloin 160°C :n alapuolella saatiin kaksi jaetta, jotka sisälsivät tianaftenilähtöainetta. Jäännös (20 g) kiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 3,9 g tuotetta, sp $82-84^\circ\text{C}$. Emäliuoksista saatiin 3,4 g lisää tuotetta.

20

25

30

35

(ii) Suspensiota, joka sisälsi 605 mg (2,7 mmol)

2-bentsyyli-2,3-bentsotiofeeniä, 4 ml trifluorietikkahappoa ja 2,15 ml trietyylisilaania, kuumennettiin $58-60^\circ\text{C}$:ssa (hauteen lämpötila) 6 tuntia. Haihtuvat aineosat tislattiin 12-15 mm:n paineessa lämpötilan astiassa ollessa korkeintaan 110°C . Jäännös liuotettiin etyyllieetteriin, liuos pestiin vedellä (10 ml), 0,5 N natriumhydroksidilla

(5 ml) ja uudelleen vedellä (10 ml), ja orgaaninen kerros väkevöitiin alipaineessa, jolloin jäljelle jäi öljy.

MS (m/e): 226 (M^+), 224, 135 (perus).

Toisella valmistuskerralla, jolloin lähtöaineena
5 käytettiin 7,3 g (0,035 mol) 2-bentsyyli-2,3-bentsotiofeenia ja epäpuhtas jäännös puhdistettiin silikageelikromatografian avulla käyttäen eluenttina heksaania, saatiin 5,96 g haluttua tuotetta. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta):
2,8-3,3 (m, 2H), 3,8-4,3 (m, 1H).

10 (iii) 2-etyyli-2,3-dihydrobentsotiofeeni

Toistettaessa edellä osassa (i) esitetty menettely mutta käytettäessä bentsyylikloridin tilalla metyyli-p-tolueenisulfonaattia saatiin 2-metyyli-2,3-bentsotiofeenia keltaisena öljynä, joka jähmettyi seisoessaan.
15 Tislaus tuotti tulokseksi valkoista kiinteätä ainetta, jonka puhtausaste oli NMR:n perusteella 90 %, saannon ollessa 89,5 %.

Tämä pelkistettiin osan (ii) mukaisella menetelmällä, jolloin saatiin 2-metyyli-2,3-dihydrobentsotiofeenia
20 tämän vaiheen saannon ollessa silikageelipylväässä puhdistamisen (eluenttina heksaani) jälkeen 77 %. Rf 0,35 (TLC, heksaani).

(iv) 2-sykloheksyylimetyyli-2,3-dihydrobentsofuraani

25 Käytettäessä edellä osassa (i) esitetyssä menetelyssä ekvivalenttisia moolimääriä (0,141 mol) 2,3-bentsofuraania, n-butyylilitiumia ja sykloheksyylimetyylibromidia saatiin 2-sykloheksyylimetyyli-2,3-bentsofuraania keltaisena nesteenä, kp 111-115°C 0,8 torrin paineessa, 26-%:
30 sella saannolla. MS (m/e): 214 (A^+), 131 (perus).

Tämä pelkistettiin edellä osassa (ii) esitetyllä menetelmällä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä keltaisena öljynä 99 %:lla saannolla.

(v) 2-(4-fluorifenyyli)metyyli-2,3-dihydrobentsofuraani
35

Vastaavasti käytettäessä ekvivalenttisia moolimää-

riä 4-fluorifenyyylimetyyli-bromidia, 2,3-bentsofuraania ja n-butyylilitiumia saatiin 2-(4-fluorifenyyli)-metyyli-2,3-bentsofuraania vaaleanpunaisena nesteenä, kp 130-132°C 0,7 torr:n paineessa, 40 %:sella saannolla. MS (m/e): 226 (M⁺). Tämän annettiin reagoida trietyylisilaanin kanssa trifluorietikkahapossa edellä osassa (ii) esitettyä menetelmää käyttäen, jolloin saatiin haouttua dihydrobentsofuraania 98 %:sella saannolla. MS (m/s): 228 (M⁺), 119 (perus).

10 Valmistus F

5-bromi-2-etoksietyyli-2,3-dihydrobentsofuraani

(i) 2-etoksietyyli-2,3-bentsofuraani

Liukseen, joka sisälsi 11 ml (0,1 mol) 2,3-bentsofuraania 150 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 27-32°C:ssa 30 minuutin aikana 71 ml (0,11 mol) 1,55 M n-butyylilitiumin heksaaniliuosta, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Lisättiin 27-35°C:ssa liuos, joka sisälsi 12,4 ml (0,11 mol) 2-bromietyyli-2,3-etyyli-2,3-bentsofuraania 20 ml:ssa etyyli-2,3-bentsofuraania, ja tulokseksi saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Siihen lisättiin hitaasti 100 ml vettä, ja seos uutettiin etyyli-2,3-bentsofuraanilla, uute pestiin vedellä, ja eetterikerros väkevöitiin alipaineessa, jolloin jäljelle jäi 18,8 g öljyä, joka tislattiin 10-12 torr:n paineessa, jolloin saatiin 10,7 g tuotetta, kp 135°C. TLC R_f 0,30 (heksaani-etyyli-2,3-bentsofuraani suhteessa 10:1). MS (m/e): 190 (M⁺).

(ii) 2-etoksietyyli-2,3-dihydrobentsofuraani

Liukseen, joka sisälsi 10,6 g (0,056 mol) osassa

(i) saatua tuotetta 100 ml:ssa etikkahappoa, lisättiin 2 g katalysaattoria, joka sisälsi 10 % palladiumia hiilikantoaineella, ja seosta hydrattiin 3 bar:n paineessa yön yli. Sen jälkeen seos suodatettiin, ja suodos haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin 10,6 g haluttua tuotetta öljynä. ¹H-NMR (CDCl₃) ppm (delta): 4,6-5,1 (m, 1H).

(iii) Liuos, joka sisälsi 5,76 g (0,03 mol) edellä saatua tuotetta 75 ml:ssa hiilitetrakloridia, jäähdytettiin 0°C:seen, ja siihen lisättiin 0°C:ssa 1,55 ml (0,03 mol) bromia 5 ml:ssa samaa liuotinta. Tulokseksi
5 saatua seosta sekoitettiin 20 minuuttia, sen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, se pestiin vedellä ja natriumvetykarbonaattiliuoksella, ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 7,8 g otsikon mukaista yhdistettä öljynä. Öljy puhdistettiin laskemalla se sili-
10 kageelipylvään läpi käyttäen eluenttina heksaanietyyli-asetaatiseosta (10:1), jolloin saatiin 2,7 g puhdasta tuotetta. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 6,5-6,65 (d, 1H), 7,1-7,4 (m, 2H).

Valmistus G

15 Spiro-(5-bromi-2,3-dihydrobentsofuraani-2,1'-sykloheksaani)

(i) (5-bromi-2-hydroksifenyyli)sykloheksyylimetanoli

Liuos, joka sisälsi 3,35 g (0,0167 mol) 5-bromi-2-
20 hydroksibentsaldehydiä 15 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania (THF), jäähdytettiin -78°C:seen. Tähän liuokseen lisättiin pisaroittain 7 minuutin aikana liuos, joka sisälsi 9,37 g (0,50 mol) sykloheksyylimagnesiumbromidia (valmistettu antamalla sykloheksyylibromidin reagoida ekvivalent-
25 tisen moolimäärän kanssa magnesiumlastuja THF:ssä vedetömissä olosuhteissa) 50 ml:ssa THF:ä. Reaktioseosta sekoitettiin -78°C:ssa 1,5 tuntia ja sen jälkeen -10°C:ssa vielä tunti. Reaktio tukahdutettiin lisäämällä 3,0 g (0,050 mol) etikkahappoa, seoksen annettiin lämmetä hi-
30 taasti huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin 70 tuntia. Liuottimen haihdutus tuotti tulokseksi viskoosin öljyn, jolle suoritettiin partitio etyyliasetaatin (500 ml) ja 1 N suolahapon (300 ml) kesken. Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä natriumvetykarbonaatilla (2 x 300 ml)
35 ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin

(MgSO₄) ja suodatettiin, ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 7,0 g tuotetta viskoosina öljynä. Öljy puhdistettiin silikageelikromatografian avulla käyttäen eluenttina heksaani-etyyliasetaatista, jolloin
5 saatiin 3,7 g (78 %) tuotetta, joka kiteytyi seisoessaan, sp 110-113°C. MS (m/e): 286, 284, 268, 266, 201 (perus).

(ii) Seosta, joka sisälsi 3,4 g (0,012 mol) (5-bromi-2-hydroksifenyyli)-sykloheksyylimetanolia, 100 ml etikkahappoa ja 1 ml väkevää rikkihappoa, kuumennettiin 90°C:ssa 16 tuntia. Seos väkevöitiin alipaineessa, ja jäljelle jääneelle öljylle suoritettiin partitio etyyliasetatin ja kylläisen natriumvetykarbonaattiliuoksen kesken. Orgaaninen kerros pestiin uudelleen vetykarbonaattiliuoksella ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivatettiin
10 (MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Jäljelle jäi 3,1 g (97 %) öljyä, joka kiteytyi seisoessaan.

Valmistus H

3-fenyyli-2,3-dihydrobentsofuraani

20 (i) 3-fenyyli-2,3-dihydrobentsofuran-2-oni

Jäillä jäähdytettyyn hienoksi jauhetun fenolin (26,5 g, 0,282 mol) ja DL-mantelihapon (30,45 g, 0,200 mol) seokseen lisättiin 80 ml 70-%:sta (V/V) rikkihappoa, ja seosta sekoitettiin 0°C:ssa 5 minuuttia ja kuumennettiin sitten 115°C:ssa 45 minuuttia. Reaktioseos jäähdytettiin, kaadettiin 400 ml:aan jäävettä ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaniset kerrokset pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella, kuivatettiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin, jolloin saatiin kirkas öljy, joka kiteytyi värttömäksi kiinteäksi aineeksi (15,1 g, saanto 36 %),
25 109-111°C. ¹H-NMR (CDCl₃) ppm (delta): 4,8 (s, 1H), 7,2 (m, 9H),

(ii) 2-(2-hydroksi-1-fenyylietyyli)fenoli

Jäillä jäähdytettyyn suspensioon, joka sisälsi
35 3,55 g (88,9 mmol) 95 %:sta litiumalumiinihydridiä 200

ml:ssa kuivaa etyylicetteriä, lisättiin hitaasti liuos, joka sisälsi 15 g (71,4 mmol) osan (i) tuotetta 100 ml:ssa kuivaa eetteriä, ja tulokseksi saatua seosta sekoitettiin 25°C:ssa 30 minuuttia. Se jäähdytettiin 0-5°C:
5 seen, reaktio tukahdutettiin lisäämällä pisaroittain 4 ml vettä, 4 ml 15 %:sta (m/V) natriumhydroksidiliuosta ja 12 ml vettä. Tulokseksi saatu seos suodatettiin piimaan läpi, ja orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja
10 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 2,0 g öljyä. Suodatuskakkua sekoitettiin 400 ml:n kanssa etyyliasetaattia 1 tunti, seos suodatettiin uudelleen, ja suodos väkevöitiin, jolloin saatiin 8,1 g öljyä, joka yhdistettiin edellä saatuun 2 g:aan seuraavassa vaiheessa käyttöä varten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 4,2 (m, 3H), 6,8 (m, 4H),
15 7,1 (s, 5H).

(iii) Liuos, joka sisälsi 10 g (46,7 mmol) osassa (ii) saatua öljyä ja 12,24 g (46,7 mmol) trifenyylifosfiinia 125 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania (THF), jäähdytettiin jäähauteessa. Lisättiin 10°C:ssa liuos, joka
20 sisälsi 7,35 ml (8,13 g, 46,7 mmol) dietyyliatsodikarboksylaattia ($d = 1,106$) 20 ml:ssa THF:ä. Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti, liuotin haihdutettiin alipaineessa, ja jäännöstä sekoitettiin 100 ml:ssa etyylicetteriä 90 minuuttia. Seos suodatettiin ja suodos väkevöitiin, jolloin saatiin öljymäinen jäännös, joka puhdistettiin silikageelikromatografian avulla käyttäen eluenttina 5 % etyyliasetaattia sisältävää heksaania. Tuotetta sisältävistä jakeista saatiin 6,4 g (saanto 70 %) kirkasta öljyä.
30

Valmistus I

2-bentsyyli-2,3-dihydrobentsofuraani

Natriumetoksidiliuokseen, joka oli valmistettu 28 g:sta natriummetallia ja 500 ml:sta absoluuttista etanolia, lisättiin 122 g (1 mol) salisyylialdehydiä ja 200
35

ml dimetyyliformamidia. Seos kuumennettiin 80°C :seen. Senjälkeen lisättiin pienissä erissä 200 g (1 mol) alfa-bromiasetofenonia. Seosta refluksoititiin 1,5 tuntia, jonka jälkeen etanoli tislattu pois. Jäännös jäädytettiin, ja
5 sille suoritettiin partitio veden (750 ml) ja etyyliasettaatin (750 ml) kesken. Orgaaninen kerros pestiin kahdesti 400 ml:n erillä 1 N natriumhydroksidia ja kahdesti 300 ml:n erillä vettä, kuivattiin (Na_2SO_4), väkevöitiin kolmasosaan tilavuudesta ja suodatettiin saostuneen
10 tuotteen poistamiseksi, joka tuote pestiin etyylietteerillä, jolloin saatiin 75,8 g 2-bentsoyylibentso(b)furaania vaaleanpunaisina kiteinä, sp $88-90^{\circ}\text{C}$.

Liukseen, joka sisälsi 22 g (0,1 mol) 2-bentsoyylibentso(b)furaania 250 ml:ssa etikkahappoa, lisättiin
15 3 g katalyysaattoria, joka sisälsi 10 % palladium hiilikantoaineella, ja seosta hydrattiin 3 atm:n paineessa 70 tuntia ravistaen sitä samalla. Seos suodatettiin, ja suodos haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 19,4 g (92 %) haluttua tuotetta.

20 Valmistus J

2-n-butyryli-2,3-dihydrobentsofuraani

(i) 2-n-butyrylibentso(b)furaani

Seosta, joka sisälsi 25 g (217 mmol) bentso(b)furaania, 32,9 g (208 mmol) n-voihappoanhydridiä, 20,8 g
25 (216 mmol) n-voihappoa ja 6,25 g fosforihappoa (85 %:sta $d = 1,685$), sekoitettiin 4 tuntia refluksoiden (130°C) sitä samalla, ja sen annettiin seisoa yön yli. Kylmä seos tehtiin emäksiseksi 1 N natriumhydroksidilla (1200 ml) ja uutettiin metyleenikloridilla, uutteen kuivattiin
30 (Na_2SO_4), ja liuotin haihdutettiin. Jäännös tislattiin alipaineessa, jolloin saatiin 19,6 g tuotetta, kp $170-175^{\circ}\text{C}$ 15 torrin paineessa, joka tuote jähmettyi jäädytettäessä.

(ii) 2-n-butyrylibentso(b)furaani

35 Seosta, joka sisälsi 34,7 g (184 mmol) 2-n-butyryy-

libentso(b)furaania, 47,8 g hydratsiinihydraattia ja 90 ml dietyleeniglykolia, kuumennettiin 100°C:ssa 5 minuuttia, lisättiin 31,1 g (471 mmol) kaliumhydroksidia, ja seosta refluksoitiin 2 tuntia. Seos laimennettiin 5 300 ml:lla vettä ja uutettiin etyylietterillä, uutteen pestiin 1 N suolahapolla ja vedellä ja kuivattiin, ja liuotin haihdutettiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy (25,1 g) puhdistettiin silikageelikromatografian avulla käyttäen eluenttina heksaania, jolloin saatiin 10 16,3 g tuotetta. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 0,9 (t, 3H), 1,5 (m, 4H), 2,4 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,9-7,5 (m, 3H).

(iii) Pelkistettäessä 15 g (86,0 mmol) edellä saatua tuotetta trifluorietikkahapossa trietyylisilalla valmistuksen D osan (iv) mukaista menetelmää käyttäen ja puhdistettaessa raakatuote silikageelipylväässä 15 käyttäen eluenttina heksaania ja 5 % etyyliasetaattia sisältävää heksaania sekä tislaamalla yhdistetyt, tuotetta sisältävät jakeet saatiin 15,5 g otsikon mukaista yhdistettä kirkkaana öljynä, kp 114-120°C 15 torrin paineessa. MS (m/e): 176 (M^+). TLC Rf 0,55 (heksaani). 20

Valmistus K

6-bromi-2-sykloheksyyli-3,4-dihydro-2H-bentso-pyraani

(i) 6-bromi-2-kromanoni

25 Liuokseen, joka sisälsi 74,08 g (0,50 mol) 2-kromanonia 140 ml:ssa rikkihiiltä, lisättiin pisaroittain 0°C:ssa 15 minuutin aikana 79,91 g (0,50 mol) bromia. Sekoittamista jatkettiin 0°C:ssa 10 minuuttia ja huoneen lämpötilassa 2 vuorokautta. Tulokseksi saatu seos suodattiin ja kiteet kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 30 96,8 g (85 %) väritöntä ainetta, sp 103-105°C (2 erää).

(ii) 6-bromi-2-kromanoli

35 Seokseen, joka sisälsi 16,4 g (72,2 mmol) 6-bromi-2-kromanonia ja 60 ml kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin typen alla -70°C:ssa 30 minuutin aikana samea liuos, joka

sisälsi 18,4 g (72,2 mmol) litiumhydridotri(t-butoksi)-aluminaattia (kaupallista). Seosta sekoitettiin antaen sen samalla lämmitä 90 minuutin aikana huoneen lämpötilaan, ja sen jälkeen se kaadettiin 250 ml:aan jäävettä.

5 Tulokseksi saatu seos suodatettiin, kakku pestiin etyylietterillä ja sen jälkeen etyyliasetaatilla, ja orgaaninen faasi erotettiin. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla, orgaaniset kerrokset yhdistettiin ja kuivattiin (Na_2SO_4), ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 9,5 g

10 raakatuotetta. 4 g lisää tuotetta saatiin käsittelemällä edellä saatu suodatuskakku uudelleen. Yhdistetyt raakatuotteet puhdistettiin silikageelipylväässä käyttäen eluenttina heksaani-etyyliasetaattiseosta (9:1) ja sen jälkeen samojen liuottimien seosta suhteessa 4:1, jolloin

15 saatiin puhdistettua tuotetta öljynä (5,6 g).

(iii) Valmistettiin sykloheksyylimagnesiumbromidia etyylietterissä (55 ml) sisältävä liuos 15,6 g:sta (96 mmol) sykloheksyylibromidia ja 2,56 g:sta magnesiumia. Tämä liuos lisättiin typen alla -70°C :ssa pisaroitain liuokseen, joka sisälsi 5,5 g (24 mmol) 6-bromi-2-kromanolia 55 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin -78°C :ssa 2 tuntia ja sen jälkeen 0°C :ssa 1 tunti, ja reaktio tukahdutettiin lisäämällä

20 4,1 ml etikkahappoa. Liuottimet haihdutettiin alipaineessa, ja jäljelle jäänyt valkoinen hyytelö laimennettiin 250 ml:lla etyyliasetaattia, pestiin 1 N suolahapolla (100 ml) ja kylläisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kuivattiin (Na_2SO_4). Liuottimen haihdutus tuotti tulokseksi öljyn, joka jähmettyi tritutoitaessa sitä heksaanin kanssa, sp 124-126 $^\circ\text{C}$ (5,3 g). Tämä tuote tunnistettiin dioliksi, 1-sykloheksyyli-3-(2-hydroksi-5-bromifenyyli)propanoliksi. Dioli liuotettiin 125 ml:aan etikkahappoa, liuokseen lisättiin 2,5 ml väkevää rikkihappoa, ja seosta refluksoitiin 16 tuntia. Alipainehaihdutuksen

30 jälkeen jäännös laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin

35

kylläisellä natriumvetykarbonaatilla, kuivattiin (Na_2SO_4) ja käsiteltiin hiilellä, ja liuos haihdutettiin ja las-
kettiin silikageelipylvään läpi käyttäen eluenttina hek-
saania, jolloin saatiin 1,45 g otsikon mukaista yhdis-
5 tettä öljynä. Rakenne vahvistettiin ^1H -NMR-spektroskopian avulla.

(iv) 6-bromi-2-fenyylimetyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraani

Toistettaessa osan (iii) mukainen menettely mutta
10 käytettäessä sykloheksyylimagnesiumbromidin tilalla bentsyylimagnesiumkloridia ja liuottimena tetrahydrofuraania saatiin 96 %:lla saannolla epäpuhdasta 1-fenyyl-4-(5-bromi-2-hydroksifenyyli)-2-butanolia, joka puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylväessä, jolloin saatiin 4,3 g
15 (34 %) puhdistettua diolia valkoisena kiinteänä aineena. Käsittely rikkipapolla/etikkipapolla kuten edellä antoi tulokseksi 4,2 g tuotetta epäpuhtaana öljynä, joka puhdistettiin silikageelipylväessä, jolloin saatiin 2,1 g (vaiheen saanto 54 %) haluttua bentsopyraania meripihkan-
20 värisenä öljynä. ^1H -NMR-spektri vastasi otsikon mukaisen yhdisteen rakennetta.

(v) 6-bromi-2-sykloheksyylimetyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraani

Käytettäessä osan (iii) mukaisessa menettelyssä
25 sykloheksyylimetyylimagnesiumbromidia saatiin 25 %:sella saannolla (2,2 g) puhdistettua diolia, 1-sykloheksyyl-4-(5-bromi-2-hydroksifenyyli)-2-butanolia, valkoisena kiinteänä aineena, joka syklisoitiin kuten edellä, jolloin saatiin 1,15 g (55 %) haluttua bentsopyraania keltaisena
30 öljynä, jota käytettiin lähtöaineena vastaavan bentsopyraani-6-karboksaldehydin valmistuksessa.

Valmistus L

Spiro- $\sqrt{\text{bentsopyraani-3(2H)-1'}$ -sykloheksaani/

(i) 2-bentsyloksibentsyylikloridi

35 Liuokseen, joka sisälsi 46,5 g (0,217 mol) 2-bents-

yloksibentsyylialkoholia (valmistettu antamalla 2-hydrok-
sibentsyylialkoholin reagoida bentsyylikloridin kanssa
etanolissa, joka sisälsi ekvivalenttisen moolimäärän ka-
lium-t-butoksidia, 100°C:ssa) 100 ml:ssa kloroformia, li-
sättiin 17,2 g (0,217 mol) pyridiiniä ja sen jälkeen pi-
saroittain liuos, joka sisälsi 25,8 g (0,217 mol) tionyy-
likloridia 60 ml:ssa kloroformia. Tulokseksi saatua seos-
ta refluksoitiin 1,5 tuntia, ja se jäähdytettiin, pestiin
vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja kui-
vattiin (MgSO₄). Liuottimen haihdutus tuotti tulokseksi
45,8 g epäpuhdasta öljyä, joka tislattiin alipaineessa,
jolloin saatiin 40,7 g (81 %) tuotetta värittömänä öljynä,
kp 141°C 1 torrin paineessa.

(ii) Metyyli-1-(2-bentsyloksifenyyli)metyylisyklo-
heksaani-1-karboksylaatti

Liuos, joka sisälsi 8,7 g (0,086 mol) di-isopropyy-
liamiinia 250 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytettiin
vedettömissä olosuhteissa typpi-atmosfäärin alla -78°C:seen,
ja siihen lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana 53,75
ml (0,086 mol) 1,6 M n-butyylilitiumia. Seosta sekoitet-
tiin 45 minuuttia, sen annettiin lämmetä 0°C:seen, ja sii-
hen lisättiin 12,2 g (0,086 mol) metyyli(sykloheksaani-
karboksylaattia). Sekoittamista jatkettiin 45 minuuttia,
ja sen jälkeen lisättiin pisaroittain 20 g (0,086 mol)
2-bentsyloksibentsyylikloridia 20 ml:ssa tetrahydrofuraa-
nia. Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpö-
tilassa 24 tuntia, reaktio tukahdutettiin lisäämällä 150
ml 3 M etikkahappoa, ja seosta sekoitettiin huoneen läm-
pötilassa 1 viikko. Seos laimennettiin etyylietterillä,
pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kylläisellä
natriumkloridiliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöi-
ttiin keltaiseksi öljyksi (29,3 g). Tämä tislattiin, jol-
loin saatiin 20,33 g (70 %) viskoosia öljyä, kp 135-140°C
0,4 torrin paineessa.

(iii) 1-hydroksimetyyli-1-(2-hydroksifenyyli)metyylisykloheksaani

Liuos, joka sisälsi 10 g (0,030 mol) osassa (ii) saatua metyyliesteriä 100 ml:ssa tolueenia, jäähdytettiin 5 jäissä, ja siihen lisättiin pisaroittain 7 minuutin aikana 10,6 ml 3,4 M natriumbis(2-metoksietoksi)alumiinihydridin tolueeniliuosta, ja tulokseksi saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Reaktio tukahdutettiin lisäämällä varovasti vettä (12 ml), ja seos suodatettiin ja suoritettiin pesu tolueenilla. Suodos laimennettiin yhtä suurella tilavuusmäärällä etyyliasetaatia, pestiin 1 N natriumhydroksidilla ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin alipaineessa keltaiseksi öljyksi (9,3 g), joka tunnistettiin 10 1-hydroksimetyyli-1-(2-bentsyloksifenyyli)metyylisykloheksaaniksi. Tämä liuotettiin 150 ml:aan kuivaa etanolia, liuokseen lisättiin 600 mg katalysaattoria, joka sisälsi 10 % palladiumia hiilikantoaineella, ja seosta hydrattiin samalla sekoittaen 3,5 kg/cm²:n paineessa 18 tuntia. Katalysaattori poistettiin suodattamalla, ja suodos haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 5,4 g (83 %) haluttua diolia vaaleanpunaisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR-spektri vastasi otsikon mukaisen yhdisteen rakennetta.

(iv) Liuokseen, joka sisälsi 4,73 g (0,0215 mol) 25 175 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin typen alla 0°C:ssa 5,63 g (0,0215 mol) trifenyylifosfiinia ja 3,74 g (0,0215 mol) etyyliatsodikarboksylaattia, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Liuottimen haihdutus ja jäännöksen kromatografinen käsittely käyttäen 30 adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina heksaani-etyyliasetaatiseosta (14:1) tuotti tulokseksi 4,0 g (92 %) otsikon mukaista spiroyhdistettä, jonka rakenne vahvistettiin ¹H-NMR-spektroskopian avulla.

Valmistus M

35 6-hydroksimetyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraani

(i) 3-bromipropyli(2,4-dibromifenyyli)etteri

Seosta, joka sisälsi 15,1 g (60 mmol) 2,4-di-
bromifenolia, 16,1 g (80 mmol) 1,3-dibromipropaania ja
2,6-natriumhydroksidia 46 ml:ssa vettä, refluksoitiin
5 2 vuorokautta, seos laimennettiin etyyliasetaatilla, ja
erotettu orgaaninen faasi pestiin vedellä ja kylläisellä
natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Haihdu-
tettaessa liuotin saatiin 22 g raakatuotetta, joka puh-
distettiin silikageelipylvässä käyttäen eluenttina me-
10 tyleenikloridia, jolloin saatiin 18,3 g haluttua tribro-
mieetteriä. Massaspektri (m/e): 372 (M^+).

(ii) Metyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyraani-6-karb-
oksylaatti

Liuos, joka sisälsi 17,2 g edellä saatua tribromi-
15 eetteriä 305 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania ja 77 ml:
ssa heksaania, jäähdytettiin -90°C :seen, ja siihen li-
sättiin 32,8 ml 1,6 M n-butyylilitiumin heksaaniliuosta.
Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin $-90 - -85^\circ\text{C}$:ssa
2 tuntia, sen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, ja
20 sen jälkeen sitä refluksoitiin 1 tunti. Seos jäähdytettiin
uudelleen -85°C :seen, ja siihen lisättiin toiset 32,8 ml
n-butyylilitiumia. Sen jälkeen seokseen johdettiin hiilidi-
oksidia 10 minuuttia. Huoneen lämpötilaan lämmittämisen
jälkeen reaktio tukahdutettiin 10 %:sella natriumkarbo-
25 naatin vesiliuoksella, kerrokset erotettiin, vesifaasin
pH säädettiin hapolla arvoon 3,0 ja se uutettiin etyyli-
asetaatilla, jolloin saatiin 9,1 g epäpuhdasta karboks-
yylihappoa, joka puhdistettiin silikageelipylvässä käyt-
tämällä eluenttina metyleenikloridia, jolloin saatiin 7,5 g
30 puhdasta happoa. Tämä esteröitiin liuottamalla se metano-
liin, johtamalla liuokseen kuivaa vetykloridia 30 sekun-
tia ja sekoittamalla syntynyttä liuosta 18 tuntia. Liuot-
timen haihdutus ja jäljelle jääneen öljyn tislauk-
se tuottivat tulokseksi 5,1 g haluttua esterä, joka tunnistettiin
35 ^1H -NMR-spektrinsä perusteella.

(iii) Liuokseen, joka sisälsi 2,0 g (10 mmol) edellä saatua metyyliesteriä 75 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 374 mg litiumalumiinihydridiä, ja seosta sekoitettiin typen alla 30 minuuttia. Lisättiin 5 1 ml vettä, seokselle suoritettiin partitio etyylietterin ja veden kesken, ja orgaaninen faasi pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Haihdutettaessa liuotin saatiin 1,85 g epäpuhdasta öljyä, joka puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylväässä käyttäen eluenttina etyylietteri-heksaaniseosta (1:1). 10 Tuotetta sisältävistä jakeista saatiin 1,19 g tuotetta. Massaspektri (m/e): 164 (N^+).

(iv) Toistettaessa edellä esitetyt menettelyt mutta käytettäessä osassa (i) lähtöaineena 1,3-dibromipropaanin sijasta 1,4-dibromibutaania saatiin 7-hydroksimetyylibentso(b)-2,3,4,5-tetrahydro-1-oksepiinia. Vaiheessa (i) 15 tribromieetteri saatiin 89 %:sella saannolla; vaiheessa (ii) vapaa happo saatiin 72 %:sella saannolla, sp 163-165°C, puhdistettu silikageelipylväässä, sp 168-169°C. 20 Happoa ei esteröity, vaan se pelkistettiin suoraan osan (iii) mukaisella menetelmällä 94 %:sella saannolla, jolloin saatiin edellä mainittu bentsoksepiini öljynä. Massaspektri (m/e): 178 (M^+).

Valmistus N

25 2-sykloheksyyli-2,3-dihydrobentsofuraani

(i) o-hydroksibentsyyli-trifenyylifosfoniumbromidi
Liuosta, joka sisälsi 26,33 g (0,10 mol) trifenyylifosfiinia 100 ml:ssa tolueenia, perfusoiitiin 0-5°C:ssa HBr-kaasulla 20 minuuttia, lisättiin 250 ml etyylietteriä, ja seosta sekoitettiin 20 minuuttia. Seos suodatettiin, valkoinen kiinteä suodatuskakku lietetettiin eetteriin (500 ml), suodatettiin uudelleen ja kuivattiin ilmasa, jolloin saatiin 33,2 g (97 %) trifenyylifosfoniumbromidia, sp 203-205°C (hajooa). Eri pullossa yhdistettiin 35 33 g (0,096 mol) tätä suolaa, 11,9 g (0,096 mol) o-hydrok-

sibentsyylialkoholia ja 100 ml kuivaa asetonitriiliä, ja seosta refluksoitiin 2 tuntia. Tulokseksi saatu liuos jäähdytettiin ja suodatettiin, ja kakku pestiin 100 ml:lla asetonitriiliä ja kuivattiin alipaineessa 120°C:ssa, jolloin saatiin 26,2 g (61 %) haluttua tuotetta, sp 223-225°C. Massaspektri (m/e): 368, 291, 262, 107.

(ii) 2-sykloheksyylibentsofuraani

Seosta, joka sisälsi 13 g (0,0289 mol) edellä saatua tuotetta, 8,77 g trietyyliamiinia, 4,66 g (0,0318 mol) sykloheksyylikarbonyylikloridia ja 120 ml tolueenia, refluksoitiin typen alla 6 tuntia, seos jäähdytettiin ja suodatettiin liukenemattoman aineen poistamiseksi, ja suodosta väkevöitiin alipaineessa. Jäljelle jääneelle öljylle suoritettiin flash-kromatografiakäsittely käyttäen eluentina heksaania, jolloin saatiin 4,7 g (81 %) valkoisia kiteitä, sp 32-34°C. Massaspektti (m/e): 200 (M^+).

(iii) Liuokseen, joka sisälsi 4,7 g (0,0235 mol) osan (ii) tuotetta 10,7 g:ssa (0,094 mol) trifluorietikkahappoa, lisättiin 5,46 g (17,5 ml, 0,047 mol) trietyylisilaania, ja seosta kuumennettiin 65°C:ssa 4 tuntia. Sen jälkeen kun seos oli kaadettu veteen (500 ml) ja uutettu etyylietterillä (3 x 200 ml), yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin 1 N natriumhydroksidilla ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin ($MgSO_4$). Haihdutettaessa liuotin saatiin 5,37 g pehmeätä väritöntä kiintoainetta, joka kiteytyi seisoessaan, sp 56-59°C. Massaspektri (m/e): 202 (M^+), 107.

(iv) a. Toistettaessa edellä esitetyt vaiheet mutta käytettäessä vaiheessa (ii) 1-metyylisykloheksyylikarbonyylikloridia saatiin 2-(1-metyylisykloheksyyli)-bentsofuraania kirkkaana öljynä vaiheen saannon ollessa 55 %. Massaspektri (m/e): 214 (M^+), 119. Tämä pelkistettiin vaiheen (iii) mukaisella menetelmällä, jolloin saatiin 2-(1-metyylisykloheksyyli)-2,3-dihydrobentsofuraania tämän vaiheen saannon ollessa 99 %, sp 60-63°C. Massaspektri (m/e): 216 (M^+).

b. Vastaavasti o-fluorifenyyliasetyylikloridin käyttäminen vaiheessa (ii) tuotti silikageelikromatografian avulla puhdistuksen jälkeen 17 %:sella saannolla 2-(2-fluorifenyyylimetyyli)bentsofuraania viskoosina öljynä. Massaspektri (m/e): 226 (M^+), 131. Tämä pelkistettiin vaiheen (iii) mukaisella menetelmällä 99 %:sella saannolla, jolloin saatiin 2-(2-fluorifenyyylimetyyli)-2,3-dihydrobentsofuraania viskoosina öljynä. Massaspektri (m/e): 228 (M^+), 119.

10 c. Vastaavasti 4-tetrahydro-2H-pyranikarbonyylikloridin käyttäminen tuotti 71 %:sella saannolla 2-tetrahydro-2H-pyran-4-yylibentsofuraania, sp 64-68°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,8 (m, 1H), 3,5 (m, 4H), 4,0 (m, 2H), 6,3 (s, 2H), 7,4 (m, 1H). Pelkistys tuotti kvantitatiivisella saannolla vastaavaa 2,3-dihydrobentsofuraania valkoisena kiinteänä aineena.

d. Vastaavasti 2-metyyli-2-fenyylipropionyylikloridin käyttäminen edellä kuvatussa vaiheessa (ii) tuotti flash-kromatografiapuhdistuksen jälkeen 62 %:sella saannolla 2-(1-metyyli-1-fenyyli)etyylibentsofuraania. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,7 (s, 6H), 6,4 (s, 1H), 7,2 (m, 9H). Tämä pelkistettiin kuten edellä, jolloin saatiin kvantitatiivisella saannolla 2-(1-metyyli-1-fenyyli)etyyli-2,3-dihydrobentsofuraania meripihkanvärisenä öljynä.

25 Valmistus O

2,3-dihydro-1-bentsotiofeeni

(i) 1,1-dioksi-1-bentsotiofeeni

Liuos, joka sisälsi 40 g (0,298 mol) 1-tianafteenia 240 ml:ssa etikkahappoa, sekoitettiin 180 ml:n kanssa 30 %:sta vetyperoksidia, ja seosta refluksoitettiin tehokasta jäähdyttäjää käyttäen. Reaktio oli muutaman minuutin ajan eksoterminen. Kuumennusta jatkettiin 15-20 minuuttia, seos laimennettiin 800 ml:lla vettä, ja sitä jäähdytettiin jäissä 1 tunti. Saostunut tuote kerättiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 32,8 g (66 %) haluttua sulfonia, sp 139-140°C.

(ii) 2,3-dihydro-1,1-diokso-1-bentsotiofeeni

Liukseen, joka sisälsi 22,8 g 1,1-diokso-1-bentsotiofeenia 100 ml:ssa etanolia ja 150 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 800 mg katalysaattoria, joka sisälsi 10 % palladiumia hiilikantoaineella, ja seosta hydrattiin, kunnes vedyn kulutus lakkasi (noin 1 tunti). Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin pelkistetty sulfoni (22,3 g, 97%), sp 89-90°C.

10 (iii) Seokseen, joka sisälsi 5,81 g (145 mmol) litiumalumiinihydridiä (95 %:sta) 400 ml:ssa kuivaa etyylietteriä, lisättiin liuos, joka sisälsi 22,3 g (132 mmol) osan (ii) tuotetta 200 ml:ssa tetrahydrofuraania, pisa-

15 roittain riittävän suurella nopeudella lievän refluksoitumisen ylläpitämiseksi ja samalla sekoittaen. Refluksointia jatkettiin 30 minuuttia. Seos jäähdytettiin jäässä, ja reaktio tukahdutettiin lisäämällä varovasti 6 ml vettä ja sen jälkeen 6 ml 15 %:sta (m/V) natriumhydroksidia ja 18 ml vettä. Tulokseksi saatu seos suodatettiin, ja

20 orgaaninen faasi pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin keltainen öljy, joka tislattiin, jolloin saatiin 10,4 g (58 %) tuotetta, kp 129-131°C. Rakenne vahvistettiin ^1H -NMR-spektroskopian avulla.

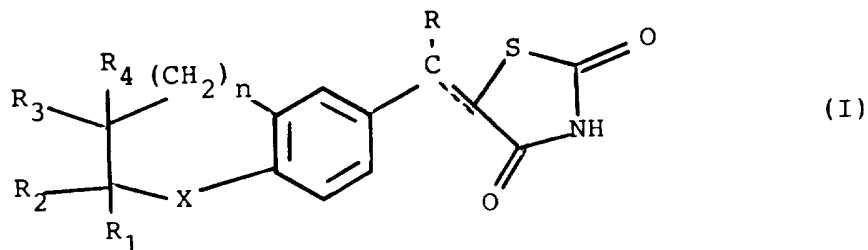
25 Valmistus P
Tiokromaani

Tiokroman-4-onin pelkistys litiumalumiinihydridillä valmistuksen O osan (iii) mukaisella menetelmällä tuottaa vastaavasti tulokseksi tiokroman-4-olia. Tämä liuotetaan etikkahappoon, joka sisältää moolisesti ylimäärin etikkahappoanhydridiä, seosta refluksoidaan 3 tuntia ja se jäähdytetään, lisätään etanolia ylimääräisen anhydridin tuhoamiseksi, ja seosta hydrataan esimerkin ll mukaisella menetelmällä.

30

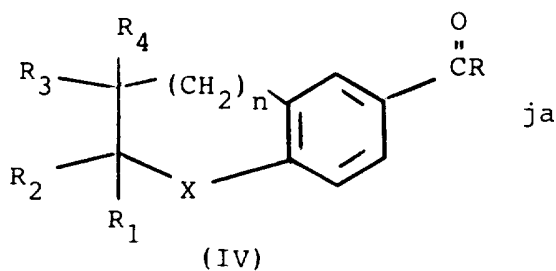
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisen hypoglykeemisesti
vaikuttavan tiatsolidiinidioniyhdisteen tai sen farma-
seuttisesti hyväksyttävän kationisuolan valmistamiseksi,

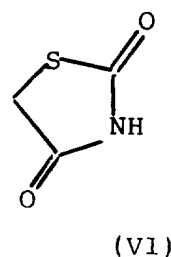


jossa kaavassa katkoviiva edustaa mahdollista lisäsidosta, n on 0, 1 tai 2; X on O, S, S tai S=O, R on H, CH₃

tai C₂H₅; ja R_1 on H, C₅₋₇-sykloalkyyli, 6-8 C-atomia sisältävä metyyliisubstituoitu sykloalkyyli, tetrahydropyranyyli, C₆H₄W₁ tai alk-W₁, joissa alk on C₁₋₆-alkyleeni, W₁ on H, OH, C₁₋₄-alkoksyyl, C₅₋₇-sykloalkyyli tai C₆H₄W₂ ja W₂ on H, OH, F, Cl, Br, C₁₋₄-alkyyli tai C₁₋₄-alkoksyyl; R_2 on H tai CH₃; R_3 on H, C₆H₄W₂ tai bentsyyli; ja R_4 on H; tai R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä C₄₋₆-alkyleenin ja kumpikin substituentaista R_3 ja R_4 on H; R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä C₄₋₆-alkyleenin ja kumpikin substituentaista R_1 ja R_2 on H; tai R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä C₃₋₄-alkyleenin ja kumpikin substituentaista R_1 ja R_4 on H, t u n n e t t u siitä, että ekvi-molaariset määrät kaavan (IV) ja kaavan (VI) mukaista yhdistettä,



ja



joissa kaavoissa n , R , R_1 - R_4 ja X merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan heikon emäksen, edullisesti natriumasetaatin läsnäollessa, 100-250 °C:n lämpötilassa, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa katkoviiva edustaa lisäsidosta, ja haluttaessa näin saatu kaavan (I) mukainen yhdiste pelkistetään reaktiolle inertin liuottimen ja hiili-hiilikaksoissidosten pelkistykseen tavanomaisesti käytetyn pelkistimen läsnäollessa, pelkistimen ollessa edullisesti vety jalometallikatalysaattorin läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa katkoviiva ei edusta lisäsidosta, ja haluttaessa näin saatu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X on S , hapetetaan, jolloin saadaan vastaava kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X on S tai $S=O$.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että heikkona emäksenä käytetään natriumasetaattia ja lämpötila on 140-200 °C.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että pelkistys suoritetaan jää-etikan läsnäollessa liuottimena vedyn ja palladiumkatalysaattorin läsnäollessa.

4. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X on O , R on H , n on 0 tai 1 , kukin substituentista R_2 , R_3 ja R_4 on H ja R_1 on H , sykloheksyyli, $C_6H_4W_2$ tai alk- W_1 , joissa alk on C_{1-4} -alkyleeni, W_1 on H , OH , C_{1-4} -alkoksyyli, sykloheksyyli tai $C_6H_4W_2$ ja W_2 on H , F , Cl , Br , CH_3 tai OCH_3 .

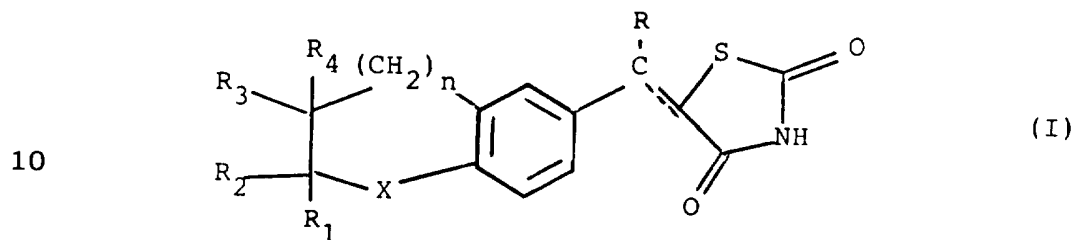
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 5-[(2-bentsyyli-2,3-dihydrobentsofuran-5-yyli)metyyli]tiatsolidiini-2,4-dioni tai sen natriumsuola, tai 5-[(3-bentsyyli-3,4-dihydro-2H-bentsopyran-6-yyli)metyyli]tiatsolidiini-2,4-dioni tai sen natriumsuola.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mu-
kainen yhdiste, jossa X on S tai $\begin{array}{c} \text{S}=\text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, n on O ja

5 R_1 on H, CH_3 tai bentsyyli.

Patentkrav

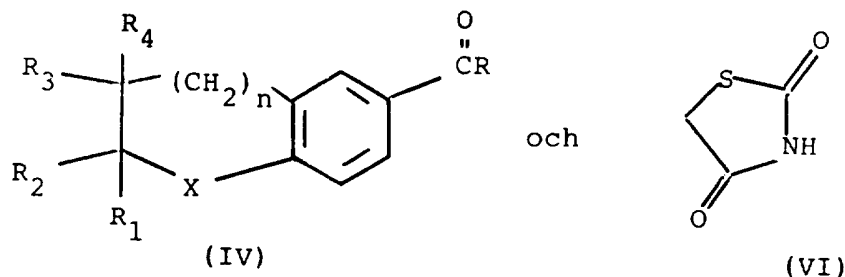
1. Förfarande för framställning av en hypoglykemiskt verkande tiazolidindionförening med formeln (I) eller ett farmaceutiskt godtagbart katjonsalt därav,



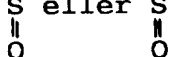
15 i vilken formel den streckade linjen står för en eventuell ytterligare bindning, n är 0, 1 eller 2; X är O, S, S eller S=O; R är H, CH₃ eller C₂H₅; och R₁ är H, C₅₋₇-cyk-

loalkyl, en metylsubstituerad cykloalkyl med 6-8 C-atomer, tetrahydropyranyl, C₆H₄W₂ eller alk-W₁, där alk är C₁₋₆-alkylen, W₁ är H, OH, C₁₋₄-alkoxyl, C₅₋₇-cykloalkyl eller C₆H₄W₂ och W₂ är H, OH, F, Cl, Br, C₁₋₄-alkyl eller C₁₋₄-alkoxyl; R₂ är H eller CH₃; R₃ är H, C₆H₄W₂ eller bensyl; och R₄ är H; eller R₁ och R₂ tillsammans bildar C₄₋₆-alkylen och båda substituenterna R₃ och R₄ är H; R₃ och R₄ tillsammans bildar C₄₋₆-alkylen och båda substituenterna R₁ och R₂ är H; eller R₂ och R₃ tillsammans bildar C₃₋₄-alkylen och båda substituenterna R₁ och R₄ är H, k ä n n e t e c k n a t därav, att ekvimolära mängder av föreningar med formeln (IV) och (VI)

30



där n, R, R₁-R₄ och X betecknar samma som ovan, reageras i närvaro av en svag bas, företrädesvis natriumacetat, vid en temperatur av 100-250°C, varvid erhålls en förening med formeln (I), där den streckade linjen står för en ytterligare bindning, och om så önskas, reduceras den så erhållna föreningen med formeln (I) i närvaro av ett reaktionsinert lösningsmedel och ett reduceringsmedel, som konventionellt används vid reducering av kol-koldubbelbindningar, varvid reduceringsmedlet företrädesvis är väte i närvaro av en ädelmetallkatalysator, varvid erhålls en förening med formeln (I), där den streckade linjen ej står för en ytterligare bindning, och om så önskas, oxideras den så erhållna föreningen med formeln (I), där X är S, varvid erhålls motsvarande förening med formeln (I), där X är S eller S=O.



2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att som svag bas används natriumacetat och temperaturen är 140-200 °C.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reduceringen utförs i närvaro av isättika som lösningsmedel i närvaro av väte och en palladiumkatalysator.

4. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), där X är O, R är H, n är 0 eller 1, var och en av substituenterna R₂, R₃ och R₄ är H och R₁ är H, cyklohexyl, C₆H₄W₂ eller alk-W₁, där alk är C₁₋₄-alkylen, W₁ är H, OH, C₁₋₄-alkoxyl, cyklohexyl eller C₆H₄W₂ och W₂ är H, F, Cl, Br, CH₃ eller OCH₃.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 5-[(2-bensyl-2,3-dihydrobensofuran-5-yl)metyl]thiazolidin-2,4-dion eller ett natriumsalt därav, eller 5-[(3-bensyl-3,4-dihydro-2H-bensopyran-6-yl)metyl]thiazolidin-2,4-dion eller ett natriumsalt därav.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer en förening med
formeln (I), där X är S eller $\text{S}=\text{O}$, n är 0 och R_1 är H,
||
O

5 CH_3 eller bensyl.