



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 63213

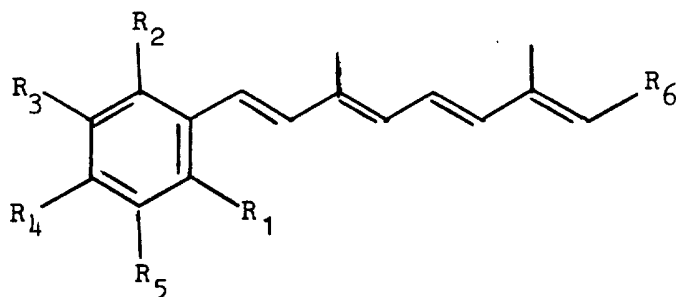
C (45) Patentti myönnetty 10.05.1983
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 C 57/42, 57/60,
69/618, 69/615, 103/76

(21) Patentihakemus — Patentansökan 2837/74
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 27.09.74
(23) Alkuperäinen — Giltighetsdag 27.09.74
(41) Tulnut julkiseksi — Blivit offentlig 28.03.76
(44) Nähtävissäpanon ja kuulujulkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 31.01.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet

- (71) F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Grenzacherstrasse
124-184, CH-4002 Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
(72) Werner Bollag, Basel, Rudolf Rüegg, Bottmingen, Gottlieb Ryser,
Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä uusien polyeeniyhdisteiden valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av nya polyenföreningar
(61) Lisäys patenttiin 62280 - Tillägg till patent 62280

Keksinnön kohteena on patenttihakemuksen 981/74 vaatimuksen 1 mukainen
menetelmä uusien polyeeniyhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on



I

jossa R_1 on halogeeni tai alempi alkyyliryhmä, R_2 on halogeeni tai alempi alkoksi,
 R_3 on vety, alempi alkyyliryhmä tai halogeeni, R_4 on alempi alkoksi, R_5 on vety tai
alempi alkyyliryhmä ja R_6 on karboksyyli, alkoksikarbonyyli, mono-alempi-alkyylikarba-
moyyli sekä niiden suolojen valmistamiseksi.

Edellä mainitut alemmat alkyyliryhmät sisältävät edullisesti enintään 6
hiiliatomia, ja tarkoittavat esim. metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-

tai 2-metyylipropyyliryhmää. Alemmat alkoksiryhmät sisältävät samoin edullisesti enintään 6 hiiliatomia ja tarkoittavat esim. metoksi-, etoksi- tai isopropoksi-ryhmää.

Suosittelavia halogeeniatomeja ovat fluori ja kloori.

Mainitut alkoksimetyyli- ja alkoksikarbonyyliryhmät sisältävät edullisesti enintään 6 hiiliatomia sisältäviä alkoksitähteitä. Nämä voivat olla haarautuneita tai suoraketjuisia, esim. metoksi-, etoksi- tai isopropoksitähteitä. Mutta lisäksi tulevat kysymykseen myös korkeammat, 7-20 hiiliatomia sisältävät alkoksitähteet, erityisesti setyylioksitähde. Mainittujen alkoksitähteiden substituentteina voivat olla reaktiokykyiset ryhmät kuten typpipitoiset ryhmät, esim. mahdollisesti alkyyli-substituoitu amino- tai morfolinoryhmä tai piperidyyli- tai pyridyyli-ryhmä.

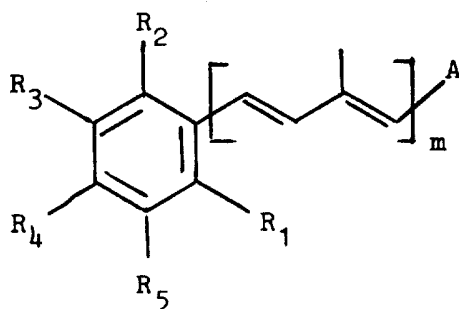
Karbamoyyliryhmän monosubstituentteina on haarautunut tai suoraketjuinen alempi alkyyli, esim. metyyli, etyyli tai isopropyli, esim. metyylikarbamoyli-ryhmä.

Keksinnön mukaisella menetelmällä voidaan valmistaa mm. seuraavia yhdisteitä:

- 9-(2-kloori-4-metoksi-3,5,6-trimetyylifenyyli)-3,7-dimetyyli-nona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliesteri,
- 9-(2,6-dikloori-4-metoksifenyyli)-3,7-dimetyyli-nona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliesteri,
- 9-(5-kloori-2,4-dimetoksi-6-metyylifenyyli)-3,7-dimetyyli-nona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliesteri,
- 9-(2,3,4,5,6-pentakloorifenyyli)-3,7-dimetyyli-nona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliesteri,
- 9-(6-metyyli-2,4-dimetoksifenyyli)-3,7-dimetyyli-nona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliesteri,
- 9-(2-kloori-4-metoksi-5,6-dimetyylifenyyli)-3,7-dimetyyli-nona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliesteri ja
- 9-(6-kloori-4-metoksi-2,5-dimetyylifenyyli)-3,7-dimetyyli-nona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliesteri.

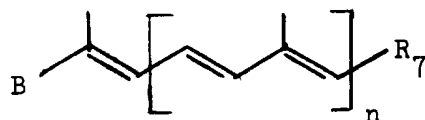
Ensin mainittu esteri on edullisin.

Keksinnölle on tunnusomaista, että yhdiste, jonka kaava on



II

saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



III

joissa kaavoissa $m = 0$ ja $n = 1$ tai $m = 1$ ja $n = 0$, toinen symboleista A ja B on formyyliryhmä ja toinen on kaavan $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{X})_3^+\text{Y}^-$ mukainen trifenyylifosfonium-metyyliryhmä, jossa X on fenyyliradikaali ja Y on orgaanisen tai epäorgaanisen hapon anioni, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_7 on alkoksikarbonyyli, ja että kaavan I mukainen karboksyylihappo haluttaessa saippuoidaan ja saatu happo haluttaessa muutetaan kaavan I mukaiseksi suolaksi tai amidiksi.

Epäorgaanisista happoanioneista Y on kloori-, bromi-, jodi- tai vetysulfaatti-ioni ja orgaanisista happoanioneista tosyylioksi-ioni suositeltava.

Kaavojen II ja III mukaiset lähtöaineet ovat osaksi uusia yhdisteitä. Niitä saadaan esim. DE-hakemusjulkaisussa 2542612 kuvatulla tavalla.

Wittigin ohjeiden mukaan annetaan kaavan II ja III mukaisten komponenttien reagoida happoa sitovan aineen, esim. alkalimetallialkoholaatin kuten natrium-metylaatin läsnäollessa tai mahdollisesti alkyyli-substituoidun alkyleenioksidin, erityisesti etyleenioksidin tai 1,2-butyleenioksidin läsnäollessa mahdollisesti liuottimessa, esim. klooratussa hiilivedyssä kuten metyleenikloridissa tai myös dimetyyli-formamidissa huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumapisteiden välisessä lämpötilassa.

Kaavan I mukainen karboksyylihappo-esteri voidaan hydrolysoida tunnetulla tavalla esim. käsittelemällä emäksillä, erityisesti natrium- tai kaliumhydroksidin vesi-alkoholiliuoksilla huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumapisteiden välisessä lämpötilassa ja saatu kaavan I mukainen karboksyylihappo esim. amidoidaan happohalogenidien kautta.

Kaavan I mukainen karboksyylihappo muodostaa suoloja emästen, erityisesti alkalimetallihydroksidien ja edullisesti natrium- tai kaliumhydroksidin kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan saada cis-transseoksina, jotka haluttaessa voidaan tunnetulla tavalla erottaa cis- ja transkomponenteiksi tai isomeroita kokonaan trans-yhdisteiksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita lääkeaineita. Niitä voidaan käyttää hyvänlaatuisten ja pahanlaatuisten uudiskasvujen ja esipahanlaatuisten vaurioiden paikallisessa ja systeemisessä lääkinnässä samoin kuin mainittujen sairaustilojen systeemisessä ja paikallisessa ennaltaehkäisyssä.

Lisäksi ne sopivat finniin, hilsetystaudin ja muiden voimistuneeseen tai sairaalloiseen sarveistumiseen liittyvien ihotautilien ja myös tulehduksellisten ja allergisten ihotautilien paikalliseen tai systeemiseen lääkintään. Lisäksi kaavan

I menetelmätuotteita voidaan käyttää torjuttaessa limakalvosairauksia, joihin liittyy tulehduksellisia, rappeuttavia tai muuntuvia muutoksia.

Uuden yhdisteryhmän myrkyllisyys on vähäinen. Annettaessa esim. 30 g painaville, raskaana oleville hiirille päivittäin vatsaonteloon 200 mg/kg 9-(2-kloori-4-metoksi-3,5,6-trimetyylifenyyli)-3,7-dimetyylinona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happo-etyyliesteriä neljäntoista vuorokauden (kaikkiaan kymmenen antovuorokauden) kuluttua ei voitu havaita A-hypervitamiinosisia.

Vasta päiväannoksen ollessa 400 mg/kg eläimissä esiintyy neljäntoista vuorokauden (kaikkiaan kymmenen antovuorokauden) kuluttua ensimmäisiä oireita lievää A-hypervitamiinosisia, mikä ilmenee 20 %:n painonalennuksena, vähäisenä karvkatona ja nahan vähäisenä hilseilyinä.

Menetelmätuotteiden kasvainten estovaikutus on selvä. Papilloomakokeessa dimetyylibentsantraseenilla ja krotonöljyllä synnyttetyt kasvaimet pienenevät. Papillooman halkaisija pienenee kahdessa viikossa 61 % annettaessa 400 mg/kg/viikko 9-(2-kloori-4-metoksi-3,5,6-trimetyylifenyyli)-3,7-dimetyylinona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliesteriä ja 45 % annettaessa samaa yhdistettä 200 mg/kg/viikko.

Sitten kaavan I yhdisteitä voidaan käyttää lääkkeinä esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa.

Systeemiseen käyttöön sopivat valmisteet voidaan valmistaa esim. lisäämällä kaavan I yhdisteeseen tehoaineena myrkyttömiä, reagoimattomia, tällaisissa valmisteissa tavanomaisia kiinteitä tai nestemäisiä kantajia.

Aineita voidaan antaa suolistoon tai sen ulkopuolelle. Suolistoaantoon aiheet voivat olla tabletteina, kapsleina, rakeina, siirappeina, suspensioina, liuoksina ja peräpuikkoina. Annettaessa suoliston ulkopuolitse aineiden sopivia antomuotoja ovat ruiskeliuokset.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen tuotteiden annostelu voi vaihdella käyttötavasta ja antotavasta sekä potilaiden tarpeista riippuen.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen tuotteiden päiväannos voi olla 5-200 mg yhtenä tai useampana annoksena. Suositeltava antomuoto on n. 10 - n. 100 mg tehoainetta sisältävät kapselit.

Valmisteet voivat sisältää inerttejä tai myös lääkkeellisiä lisäaineita. Esim. tabletit ja rakeet voivat sisältää sideaineita, täyteaineita, kantajia tai laimentimia. Esim. nestemäiset valmisteet voivat olla steriilinä, veteen sekoitettavana liuoksena. Tehoaineen lisäksi kapselit voivat sisältää täyteainetta tai sakeuttamisainetta. Lisäksi voidaan käyttää makua parantavia aineita, tavanomaisia säilöntä-, stabiloimis-, kosteuden ylläpito- ja emulgoimisaineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi, puskureita ja muita lisäaineita.

Yllä mainitut kantajat ja laimentimet voivat olla orgaanisia tai epäorgaanisia aineita, esim. vettä, gelatiinia, maitosokeria, tärkkelystä, magnesiumstearaattia, talkkia, arabikumia tai polyalkyleeniglykoleja. Edellytyksenä on,

että kaikki valmisteiden valmistuksessa käytetyt apuaineet ovat myrkyttömiä.

Paikallishoitoon keksinnön mukaisesti valmistettuja tuotteita käytetään mieluiten esim. salvoina, tinktuuroina, kauneusvoiteina, liuoksina, pesunesteinä, suihkeina tai suspensioina. Suositeltavia ovat salvat, kauneusvoiteet ja liuokset. Paikalliskäyttöön tarkoitetut valmisteet voidaan valmistaa sekoittamalla menetelmäaineet tehoaineina myrkyttömiin, reagoimattomiin, paikallishoitoon sopiviin, tällaisissa valmisteissa tavanomaisiin kiinteisiin tai nestemäisiin kantajiin.

Paikallishoitoon sopivat n. 0,01 ... 0,3, edullisesti 0,02 ... 0,1-prosenttiset liuokset ja n. 0,05 ... 5, edullisesti n. 0,1 ... 2,0-prosenttiset salvat ja kauneusvoiteet.

Haluttaessa voidaan valmisteisiin sekoittaa hapettumisen estoaineita, esim. tokoferolia, N-metyyli- γ -tokoferamiinia, butyloitua hydroksianisolia tai butyloitua hydroksitolueenia.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden vaikutus ihopapillooman kehittymiseen verrattuna retinoiinihappoanhydridijohdannaisiin.

Koemenetelmä

Neljän hiiren ryhmiä käsiteltiin tutkittavilla yhdisteillä ja jokaisen hiiren papillooman halkaisija määritettiin ja laskettiin halkaisijoiden summa ja laskettiin jokaisen ryhmän halkaisijoiden keskiarvo. Mittaus suoritettiin ennen lääkkityksen aloittamista (päivä nolla) ja 2 viikkoa ensimmäisen lääkkityksen jälkeen (päivä 14).

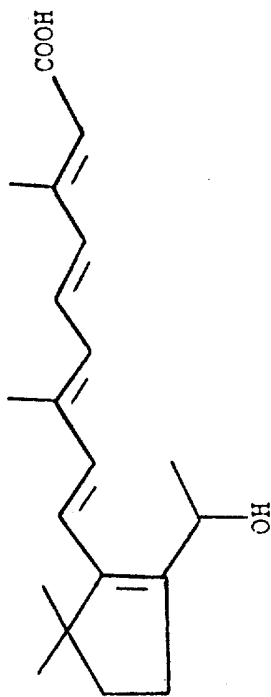
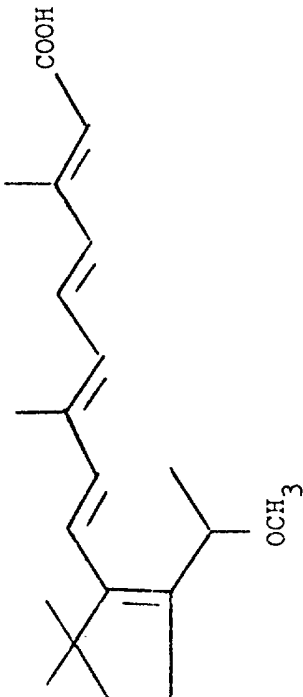
Papillooman keskimääräisen halkaisijan kasvu tai alenema laskettiin prosentteina 0-päivän arvosta.

Tulokset ilmenevät taulukosta I, jossa esitetyt parametrit hypervitaminosis A ja terapeuttilinen suhde T.R. = $\frac{\text{papillooman regressio: ED50 \%/viikko}}{\text{hypervitaminoosi A: min.annos/päivä}}$

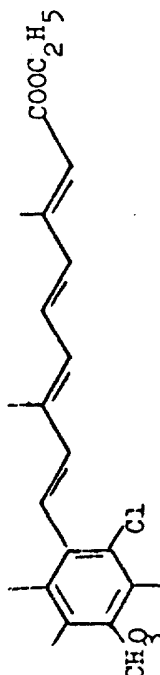
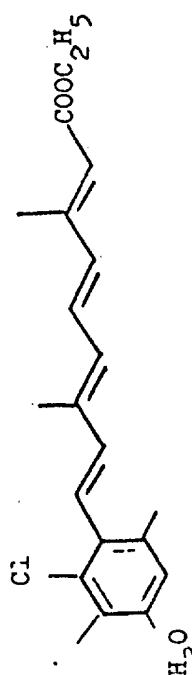
on esitetty julkaisussa Bollag. Europ. J. Cancer, vol. 10 (1974), p. 732-733.

Mitä alhaisempi T.R. on, sitä parempi on tutkittavan yhdisteen kasvaimen vastaisen vaikutuksen ja myrkyllisyyden välinen suhde.

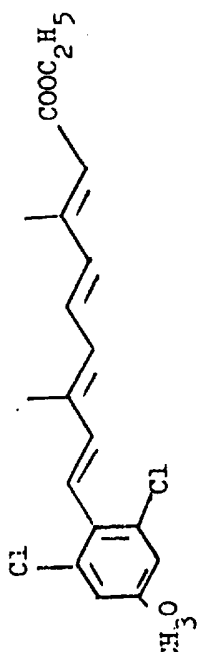
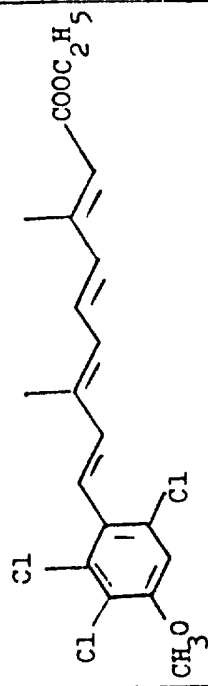
Taulukko I

Yhdiste	Hypervitaminoosi A vaikuttava annos mg/kg/d	Annos päi- vinä 1+8 mg/kg i.p.	Papillooman alenema %	T.R.
Tunnettu FI-hakemuksesta 1875/71  Tunnettu FI-hakemuksesta 3257/72 	100	200 100	- 17 - 16	$\geq \frac{200}{100} = \geq 2$
	12,5	50 35 25	-80	$\frac{35}{12,5} = 3$

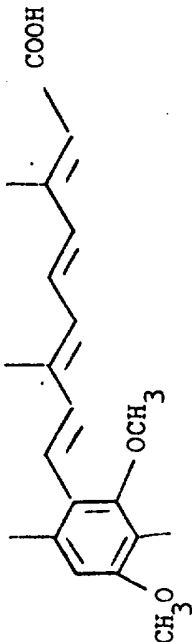
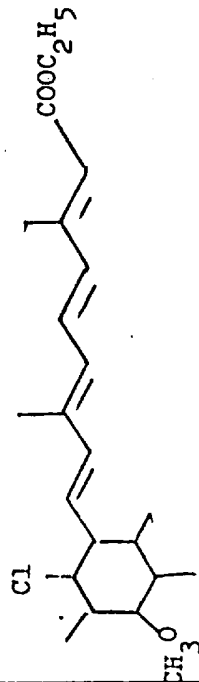
Taulukko I (jatkuu)

Yndiste	Hypervitaminoosi A vaikuttava annos mg/kg/d	Annos päi- vinä 1+8 mg/kg i.P.	Papillooman alenema %	T.R.
Tunnettu FI-hakemuksesta 2837/74 	200	400 200 100 50 25	- 61 - 45 - 43 - 28 - 15	$\frac{100}{200} = 0,5$
	12	12 6 3	- 65 - 46 - 31	$\frac{6}{12} = 0,5$

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste	Hypervitamiinosisi A vaikuttava annos mg/kg/d	Annos päi- vinä 1+8 mg/kg i.p.	Papillooman alენema %	T.R.
	50	50 25	- 46 - 30	$\frac{50}{50} = 1$
	25	25 12,5 6,25	- 48 - 44 - 39	1

Taulukko I (jatkuu)

Yhdiste	Hypervitaminoosi A vaikuttava annos mg/kg/ä	Annos päi- vinä 1+8 mg/kg i.p.	Papillooman alenema %	T.R.
	100	100	- 40	$\frac{100}{100} = 1$
	25	25 12,5 6,25	- 69 - 52 - 23	$\frac{12,5}{25} = 0,5$

Esimerkki 1

Liuotetaan 9,9 g 2-kloori-4-metoksi-3,5,6-trimetyyllibentsyyli-
 fosfoniumkloridia 50 ml:aan dimetyyliformamidia. Kun on lisätty 4,16 g 7-formyyli-
 3-metyyliokta-2,4,6-trieeni-1-happoetyyliesteriä liuokseen lisätään tiputtaen
 20°C:ssa 10 ml vastavalmistettua natriumetylaattiliuosta, joka on valmistettu
 0,460 g:sta natriumia ja 10 ml:sta absoluuttista etanolia. Reaktioseosta sekoite-
 taan 12 tuntia huoneenlämpötilassa, kaadetaan 100 ml:aan vettä ja uutetaan hek-
 saanilla. Heksaaniuutetta ravistellaan kolme kertaa metanoli-veden kera, kuiva-
 taan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös puhdis-
 tetaan absorboimalla silikageelillä (eluointiaineena metyleenikloridi-heksaani
 8:2). Eluaatista saadun 9-(2-kloori-4-metoksi-3,5,6-trimetyyllifenyyli)-3,7-di-
 metyylinona-2,4,6,8-tetraeni-1-happoetyyliesterin sulamispiste on heksaanista
 uudelleenkiteyttämisen jälkeen 90°C.

Lähtöyhdisteenä käytetty 2-kloori-4-metoksi-3,5,6-trimetyyllibentsyyli-
 trifenyylifosfoniumkloridi voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

Lisätään 189 g 3-kloori-4,6-dimetyyllibentsyylikloridia 1500 ml:aan 5-n
 natriumhydroksidiliuosta. Seokseen lisätään sekoittaen kahden tunnin aikana 195 g
 sinkkipölyä. Eksotermisen reaktion lämpötila pidetään jäädyttämällä 70°C:ssa.
 Reaktioseosta jälkisekoitetaan 12 tuntia 50°C:ssa ja suodatetaan. Suodosta uute-
 taan kolmasti 800 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridiuute pestään vedellä
 neutraaliksi, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Jäljelle
 jäävä 2-kloori-3,5,6-trimetyyllibentseeni puhdistetaan absorboimalla silikageelil-
 lä (eluointiaineena heksaani-metyleenikloridi 9:1). Yhdisteen kiehumapiste on
 81°C/9 torria.

Tiputetaan 30 minuutin aikana sekoittaen 70 g 2-kloori-3,5,6-trimetyyli-
 bentseeniä 400 ml:aan 0°C:een esijäädytettyä typpihappoa (70 % t/t). Seosta
 sekoitetaan neljä tuntia lämpötilan kohotessa hitaasti +20°C:een, kaadetaan jää-
 veteen ja uutetaan perusteellisesti eetterillä. Eetteriuutetta pestään kuusi ker-
 taa 1000 ml:lla vettä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin
 vakuuissa. Jäljelle jäävä 2-kloori-4-nitro-3,5,6-trimetyyllibentseeni puhdiste-
 taan absorboimalla silikageelillä (eluointiaineena heksaani-bentseeni 3:7).
 Matalalla kiehuvaasta petrolieetteristä uudelleenkiteytetyn yhdisteen sulamispis-
 te on 79°C.

Liuotetaan 114,5 g 2-kloori-4-nitro-3,5,6-trimetyyllibentseeniä 500 ml:aan
 etikkahappoetyyliesteriä. Liuosta laimennetaan 300 ml:lla etanolia ja hydrataan
 normaaliolosuhteissa lisäämällä 20 ml Raney-nikkeliä. Hydraus keskeytetään, kun
 43 l vetyä on kulunut. Katalyytti poistetaan suodattamalla hiilidioksidikehässä
 ja pestään etanolilla. Yhdistetyt utteet haihdutetaan kuiviin vakuuissa.
 Jäljelle jäävän 4-amino-2-kloori-3,5,6-trimetyyllibentseenin sulamispiste on hek-
 saanista uudelleenkiteyttämisen jälkeen 93°C.

63213

Lisätään sekoittaen ja jäähdyttään 65 g 4-amino-2-kloori-3,5,6-trimetyyli-bentseeniä hitaasti 250 ml:aan väkevää rikkihappoa. Tällöin lämpötila kohoaa $+60^{\circ}\text{C}$:een. Lisäämällä vähitellen 750 g jäätä seos jäähdytetään 0°C :een ja lisätään tiputtaen kolmen tunnin aikana 26,4 g natriumnitriittiä 80 ml:ssa vettä. Reaktioseosta sekoitetaan 90 minuuttia $0^{\circ} - +10^{\circ}\text{C}$:ssa ja suodatetaan. Suodos vesitislataan lisäämällä samalla tiputtaen 600 ml rikkihappoa (50 t-%). Tislettä uutetaan kolmasti 1000 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridiuute kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Jäljelle jäävän 2-kloori-4-hydroksi-3,5,6-trimetyyli-bentseenin sulamispiste on heksaanista uudelleenkiteyttämisen jälkeen 97°C .

Lisätään tiputtaen ja sekoittaen 256,5 ml kaliumhydroksidiliuosta (25 p/t-%) liuokseen, jossa on 76 g 2-kloori-4-hydroksi-3,5,6-trimetyyli-bentseeniä 400 ml:ssa metanolia ja 85,5 ml:ssa dimetyylisulfaattia. Tällöin kiehuva kuumenevaa reaktioseosta sekoitetaan neljä tuntia pystyjäähdyttään ja haihdutetaan sitten kuiviin. Jäännös liuotetaan 600 ml:aan vettä. Vesiliuosta uutetaan kolmasti 600 ml:lla eetteriä. Eetteriuute pestään vedellä neutraaliksi, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäljelle jäävän öljymäisen 2-kloori-4-metoksi-3,5,6-trimetyyli-bentseenin kiehumapiste on $77^{\circ}-79^{\circ}\text{C}/1$ torri.

Sekoitetaan 65,35 g 2-kloori-4-metoksi-3,5,6-trimetyyli-bentseeniä, 235 ml etikkahappoa, 446 ml suolahappoa (37 p/t-%) ja 107 ml formaldehydiä. Seosta sekoitetaan kolme tuntia 70°C :ssa ja kaadetaan jäähtymisen jälkeen 2000 ml:aan vettä. Vesiliuosta uutetaan kolmasti 1000 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridiuutetta pestään kolmasti 1000 ml:lla vettä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Jäljelle jäävä 2-kloori-4-metoksi-3,5,6-trimetyyli-bentsyylikloridi puhdistetaan adsorboimalla silikageelillä (eluoointiaineena matalalla kiehuva petrolieetteri). Uudelleenkiteyttämisen jälkeen matalalla kiehuva petrolieetteristä yhdisteen sulamispiste on $59^{\circ}-63^{\circ}\text{C}$.

Liuotetaan 70,8 g 2-kloori-4-metoksi-3,5,6-trimetyyli-bentsyylikloridia 500 ml:aan tolueenia. Liuokseen lisätään 77 g trifenyylifosfiinia ja sekoitetaan 18 tuntia 100°C :ssa. Valkoisina kiteinä saostuvaa 2-kloori-4-metoksi-3,5,6-trimetyyli-bentsyyli-trifenyylifosfoniumkloridia pestään eetterillä ja kuivataan vakuumissa. Fosfoniumsuolan sulamispiste on 215°C .

Kondensointikomponenttina käytetty 7-formyyli-3-metyyliokta-2,4,6-trieeni-1-happoetyyli-esteri voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

Lisätään pieni määrä rauta(III)nitraattia 2700 ml:aan nestemäistä ammoniakia ja sekoittaen ja jäähdyttään annoksittain 169,5 g kaliumia. Kun alkujaan sininen väri on hävinnyt, so. n. 30-45 minuutin kuluttua, johdetaan asetyleeni-kaasua 3 l/min niin kauan, että reaktioseoksen tumma väri vaalenee. Sitten kaasuvirtaus kuristetaan määrään 2 l/min. ja seokseen tiputetaan liuosta, jossa on

500 g metyleeniglyoksaalidimetyyliasettaalia 425 ml:ssa absoluuttista eetteriä. Asetyleenikaasua johdetaan sekoittaen vielä tunti. Sitten reaktioseokseen lisätään annoksittain 425 g ammoniumkloridia, lämmitetään vähitellen 12 tunnin aikana 30°C:een ammoniakkin haihtuessa ja uutetaan 1600 ml:lla eetteriä. Eetteriuute kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäljelle jäävän 4,4-dimetoksi-3-metyyli-1-in-3-olin kiehumapiste on tislauksen jälkeen 33°C/0,03 torria, $n_D^{25} = 1,4480$.

Liuotetaan 198 g 4,4-dimetoksi-3-metyyli-1-n-3-olia 960 ml:aan korkealla kiehuvaan petroliieetteriä ja hydrataan normaaliolosuhteissa lisäämällä 19,3 g 5 %:sta palladiumkatalyyttiä ja 19,3 g kinoliinia. Kun on kulunut 33,5 l vetyä hydraus keskeytetään. Katalyytti poistetaan suodattamalla. Suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäljelle jäävän 4,4-dimetoksi-3-metyyli-1-en-3-olin kiehumapiste on tislauksen jälkeen 70°-72°C/18 torria.

Johdetaan 195 ml fosgeenia -10°C:ssa 1670 ml:aan hiilitetrakloridia. Kun liuokseen on lisätty 213 g pyridiiniä lisätään tiputtaen -10° - -20°C:ssa 327 g 4,4-dimetoksi-3-metyyli-1-en-3-olia. Reaktioseos lämmitetään hitaasti ja sekoittaen 25°C:een, sekoitetaan lisää kolme tuntia huoneenlämpötilassa, jäähdytetään 15°C:een ja lisätään 895 ml vettä. Vesifaasi erotetaan ja hylätään. Orgaanista faasia seisotetaan 12 tuntia kylmässä, lisätään 448 ml 5 %:sta rikkihappoa, sekoitetaan viisi tuntia, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäljelle jäävän 2-formyyli-4-klooribut-2-eenin kiehumapiste on tislauksen jälkeen 37°-40°C/1,8 torria, $n_D^{25} = 1,4895$.

Liuotetaan 165,7 g 2-formyyli-4-klooribut-2-eenia 840 ml:aan ja lisätään 367 g trifenyylifosfiinia. Reaktioseos kuumennetaan pystyjäähdyttämällä 12 tuntia typpisuojaissa kiehuvaan ja sitten jäähdytetään 20°C:een. Saostuneen 2-formyyli-1-but-2-eeni-4-trifenyylifosfoniumkloridin sulamispiste on bentseenipesun ja kuivauksen jälkeen 250°-252°C.

Lisätään 212,6 g 2-formyyli-1-but-2-eeni-4-trifenyylifosfoniumkloridia ja 95 g 3-formyylikrotonhappoetyyliesteriä 1100 ml:aan butanolia ja lisätään 5°C:ssa liuosta, jossa on 57 g trietyyliamiinia 60 ml:ssa butanolia. Sitten reaktioseosta sekoitetaan kuusi tuntia 25°C:ssa, jäähdytetään, kaadetaan veteen ja uuteetaan perusteellisesti heksaanilla. Heksaanifaasi pestään useita kertoja metanoli-vedellä (6:4) ja vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja suodatetaan. Suodos isomeroidaan 12 tuntia ravistelemalla jodin kera. Jodi poistetaan lisäämällä natriumtiosulfaattia. Suodosta pestään uudelleen vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäljelle jäävä 7-formyyli-3-metyyliokta-2,4,6-trieeni-1-happoetyyliesteriä voidaan käyttää ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 2

Kuumennetaan pystyjäädyttään 82° - 85°C :ssa ja sekoittaen kaksi tuntia 39 g 2,6-dikloori-4-metoksibentsyyli-trifenyyli-fosfoniumkloridia, 16 g 7-formyyli-3-metyyliokta-2,4,6-trieeni-1-happoetyyli-esteriä ja 40 g 1,2-butyleenioksidia. Sitten reaktioseosta uutetaan perusteellisesti heksaanilla. Heksaaniuutetta pestään useita kertoja metanoli-vedellä (60:40), kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös puhdistetaan adsorboimalla silikaageelillä (eluointiaineena heksaani). Uutteesta saadun 9-(2,6-dikloori-4-metoksi-fenyyli)-3,7-dimetyyli-nona-2,4,6,8-tetraeni-1-happoetyyli-esterin sulamispiste on heksaanista uudelleenkiteyttämisen jälkeen 117° - 118°C .

Lähtöyhdisteenä käytetty 2,6-dikloori-4-metoksibentsyyli-trifenyyli-fosfoniumkloridi voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

Liutetaan 77 g 3,5-dikloorianisolia 250 ml:aan eetteriä. Kun liuokseen on lisätty 70 ml formaldehydiä (35 p/t-%), johdetaan kloorivetyä kahdeksan tuntia sekoittaen huoneenlämpötilassa. Sitten reaktioliuos kaadetaan jäihin ja uute-taan perusteellisesti eetterillä. Eetteriuute pestään vedellä neutraaliksi, kui-vataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäljelle jää-vän öljymäisen 2,6-dikloori-4-metoksibentsyylikloridin taitekerroin n_D^{24} on 1,5730.

Kuumennetaan pystyjäädyttään 12 tuntia 23,7 g 2,6-dikloori-4-metoksi-bentsyylikloridia, 26,2 g trifenyyli-fosfiinia ja 150 ml absoluuttista bentseeniä. Jäähtyessä saostuva 2,6-dikloori-4-metoksibentsyyli-trifenyyli-fosfoniumkloridi kuivataan vakuuissa ennen jatkokäyttöä.

Esimerkki 3

Esimerkeissä 1 ja 2 kuvatulla tavalla valmistetaan saattamalla 2-kloori-4-metoksi-5,6-dimetyyli-bentsyyli-trifenyyli-fosfoniumkloridi reagoimaan 7-formyyli-3-metyyliokta-2,4,6-trieeni-1-happokloridin kanssa 9-(2-kloori-4-metoksi-5,6-dimetyyli-fenyyli)-3,7-dimetyyli-nona-2,4,6,8-tetraeni-1-happoetyyli-esteri kel-taisina kiteinä, sp. 108 - 111°C .

Esimerkki 4

Esimerkeissä 1 ja 2 kuvatulla tavalla valmistetaan saattamalla 2,3,6-tri-kloori-4-metoksibentsyyli-trifenyyli-fosfoniumkloridi reagoimaan 7-formyyli-3-metyyliokta-2,4,6-trieeni-1-etyyli-esterin kanssa 9-(2,3,6-trikloori-4-metoksi-fenyyli)-3,7-dimetyyli-nona-2,4,6,8-tetraeni-1-happoetyyli-esteri, sp. 126 - 128°C .

Esimerkki 5

Esimerkeissä 1 ja 2 kuvatulla tavalla valmistetaan saattamalla 2,4-dimetok-si-3,6-dimetyyli-bentsyyli-trifenyyli-fosfoniumkloridi reagoimaan 7-formyyli-3-metyyliokta-2,4,6-trieeni-1-happoetyyli-esterin kanssa 9-(2,4-dimetoksi-3,6-di-metyyli-fenyyli)-3,7-dimetyyli-nona-2,4,6,8-tetraeni-1-happoetyyli-esteri, sp.

63213

79-80°C.

Saadusta esteristä saippuoimalla muodostettu 9-(2,4-dimetoksi-3,6-dimetyylifenyyli)-3,7-dimetyylinona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happo sulaa 214-215°C:ssa.

Esimerkki 6

Esimerkeissä 1 ja 2 kuvatulla tavalla valmistetaan saattamalla 6-kloori-4-metoksi-2,5-dimetyyllibentsyylitrifenyylifosfoniumkloridi reagoimaan 7-formyyli-3-metyyliokta-2,4,6-trieeni-1-happoetyyliesterin kanssa 9-(6-kloori-4-metoksi-2,5-dimetyylifenyyli)-3,7-dimetyylinona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliesteri, sp. 106-107°C.

Esimerkki 7

41 g 9-(6-kloori-4-metoksi-2,5-dimetyylifenyyli)-3,7-dimetyylinona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliesteriä liuotetaan 750 ml:aan etanolia. Liuokseen lisätään 41 g kaliumhydroksidia liuotettuna 63 ml:aan vettä. Seos kuumennetaan kiehuvaaksi 30 minuutin aikana typpiatmosfäärissä, jäädytetään, kaadetaan veteen ja tehdään happameksi suolahapolla. Saostunut 9-(6-kloori-4-metoksi-2,5-dimetyylifenyyli)-3,7-dimetyylinona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happo sulaa 231-234°C:ssa.

Esimerkki 8

15 g 9-(6-kloori-4-metoksi-2,5-dimetyylifenyyli)-3,7-dimetyylinona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoa liuotetaan 750 ml:aan tetrahydrofuraania. Liuokseen lisätään 2,64 ml (0,7 mol) fosforitrikloridia. 12 tunnin jälkeen seos väkevöidään alennetussa paineessa puoleen tilavuuteensa. Sitten seokseen tiputetaan 0-5°C:ssa 14,6 g etyyliamiinia sisältävä tetrahydrofuraaniliuos. Reaktioseosta sekoitetaan 1 h ajan huoneen lämpötilassa, sitten seos kaadetaan kyllästettyyn natriumkloridivesiliuokseen, minkä jälkeen uutetaan metyleenikloridilla. Uute pestään natriumkloridivesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös eli 9-(6-kloori-4-metoksi-2,5-dimetyylifenyyli)-3,7-dimetyylinona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliamidi puhdistetaan adsorboimalla pihappogeeliin (eluointiaine metyleenikloridi/metanoli. Etikkahappoetyyliesteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen tuote sulaa 202-203°C:ssa.

Esimerkki 9

Esimerkeissä 1 ja 2 kuvatulla tavalla valmistettiin saattamalla 2,4-dimetoksi-3-kloori-5,6-dimetyyllibentsyylitrifenyylifosfoniumkloridi reagoimaan 7-formyyli-3-metyyliokta-2,4,6-trieeni-1-happoetyyliesterin kanssa 9-(2,4-dimetoksi-3-kloori-5,6-dimetyylifenyyli)-3-dimetyylinona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliesteri, sp. 95-96°C.

Esimerkki 10

Esimerkeissä 1 ja 2 kuvatulla tavalla valmistettiin saattamalla 2,3-dimetyyli-4-metoksi-6-bromibentsyylitrifenyylifosfoniumkloridi reagoimaan 7-formyyli-3-metyyliokta-2,4,6-trieeni-1-happoetyyliesterin kanssa 9-(2,3-dimetyyli-4-

metoksi-6-bromifenyyli)-3,7-dimetyylinona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyli-
esteri, sp. 114-115°C.

Esimerkki 11

Esimerkeissä 1 ja 2 kuvatulla tavalla valmistettiin saattamalla 2-fluori-4-metoksi-5,6-dimetyyllibentsyyli-3,7-dimetyyllifosfoniumkloridi reagoimaan 7-formyyli-3-metyyliokta-2,4,6-trieeni-1-happoetyyliesterin kanssa 9-(2-fluori-5,6-dimetyyli-4-metoksifenyyli)-3,7-dimetyylinona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliesteri, sp. 106-107°C.

Esimerkki 12

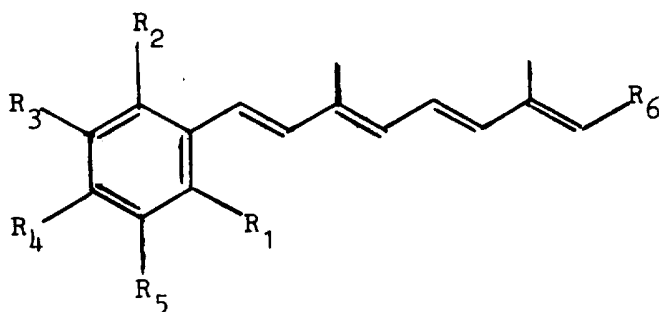
36,5 g etoksikarbonyyli-2,6-dimetyylihepta-1,3,5-trieeni-7-trifenyyli-fosfoniumbromidia liuotetaan 200 ml:aan dimetyyliformamidia. Liuokseen lisätään 14,0 g 4-metoksi-2,6-diklooribentsaldehydiä, jäädytetään 10°C:een, sitten lisätään tipoittain liuos, jossa on 1,64 g natriumia ja 40 ml abs. alkoholia, ja sekoitetaan 12 h ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan 500 ml:aan metanolin ja veden seosta 60:40. Metanoli/vesi-faasi uutetaan huolellisesti heksaanilla. Heksaaniuute pestään ensin metanolin ja veden seoksella 60:40 ja sitten vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös eli 9-(4-metoksi-2,6-dikloorifenyyli)-3,7-dimetyylinona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliesteri sulaa heksaanista suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen 117-118°C:ssa.

Esimerkki 13

228 g 5-(2-kloori-4-metoksi-3,5,6-trimetyyllifenyyli)-3-metyyllipenta-2,4-dieeni-1-trifenyyli-fosfoniumbromidia lisätään typpiatmosfäärissä 910 ml:aan dimetyyliformamidia. Seos jäädytetään 5-10°C:een ja siihen lisätään 20 min aikana 17,5 g natriumhydridin mineraaliöljysuspensiota (noin 50-prosenttista). Seosta sekoitetaan 1 h ajan noin 10°C:ssa, sitten siihen lisätään 61,8 g 3-formyylikrotonihappoetyyliesteriä, seos kuumennetaan 2 tunnissa 65°C:een, kaadetaan 8 l:aan jäävettä, lisätään 300 g natriumkloridia ja uutetaan perinpohjin yhteensä 18 l:lla heksaania. Uute pestään 5 kertaa kulloinkin 1 l:lla metanolin ja veden seosta (6:4) ja 2 kertaa kulloinkin 1,5 l:lla vettä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös eli 9-(2-kloori-4-metoksi-3,5,6-trimetyyllifenyyli)-3,7-dimetyylinona-2,4,6,8-tetraeeni-1-happoetyyliesteri sulaa heksaanista suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen 88-89°C:ssa.

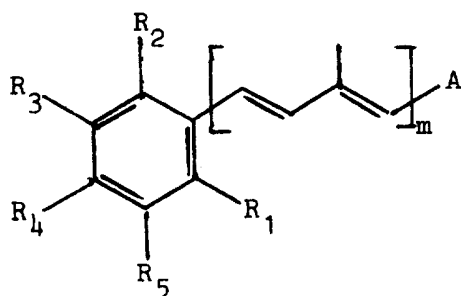
Patenttivaatimukset:

1. Patenttihakemuksen 981/74 vaatimuksen 1 mukainen menetelmä uusien polyeeniyhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on



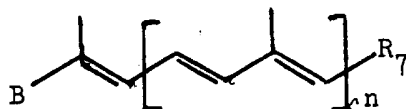
I

jossa R_1 on halogeeni tai alempi alkyylili, R_2 on halogeeni tai alempi alkoksi, R_3 on vety, alempi alkyylili tai halogeeni, R_4 on alempi alkoksi, R_5 on vety tai alempi alkyylili ja R_6 on karboksyyli, alkoksikarbonyyli, mono-alempi-alkyyli-karbamoyyli sekä niiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on



II

saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



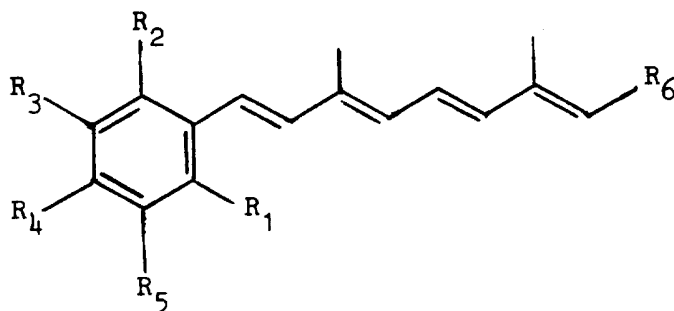
III

joissa kaavoissa $m = 0$ ja $n = 1$ tai $m = 1$ ja $n = 0$, toinen symboleista A ja B on formyyliryhmä ja toinen on kaavan $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{X})_3^{\oplus}\text{Y}^{\ominus}$ mukainen trifenyylifosfonium-metyyliryhmä, jossa X on fenyyliradikaali ja Y on orgaanisen tai epäorgaanisen hapon anioni, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_7 on alkoksikarbonyyli, ja että kaavan I mukainen esteri haluttaessa saip-puoidaan ja saatu happo haluttaessa muutetaan kaavan I mukaiseksi suolaksi tai amidiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9-(2-kloori-4-metoksi-3,5,6-trimetyylifenyyli)-3,7-dimetyyli-okta-2,4,6,8-tetraeni-1-happoetyyliesteri.

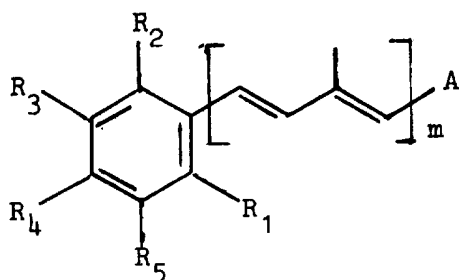
Patentkrav:

1. Förfarande enligt patentkrav 1 i patentansökan 981/74 för framställning av nya polyenföreningar med formeln



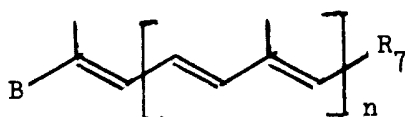
I

vari R_1 är halogen eller lägre alkyl, R_2 är halogen eller lägre alkoxi, R_3 är väte, lägre alkyl eller halogen, R_4 är lägre alkoxi, R_5 är väte eller lägre alkyl och R_6 är karboxyl, alkoxikarbonyl eller mono-lägre-alkylkarbamoyl, samt deras salter, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



II

omsättes med en förening med formeln



III

i vilka formler $m = 0$ och $n = 1$ eller $m = 1$ och $n = 0$, den ena av symbolerna A och B är en formylgrupp och den andra en trifenyfosfoniummetylgrupp med formeln $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{X})_3^+ \text{Y}^-$ vari X är en fenylradikal och Y är en anjon av en organisk eller oorganisk syra, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_5 har ovan angiven betydelse och R_7 är alkoxikarbonyl, och att, om så önskas, en ester med formeln I förtvålas och, om så önskas, den erhållna syran omvandlas till ett salt eller en amid med formeln I.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 9-(2-klor-4-metoxi-3,5,6-trimetylfenyl)-3,7-dimetyl-okta-2,4,6,8-tetraen-1-syraetyleter.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar:
2814/74.

Muita julkaisuja:-Andra publikationer: J. Chem. Soc. 1953, pp. 1571-1577,
J. Chem. Soc. 1958, pp. 1855-1861.