



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**  
**UTLÄGGNINGSSKRIFT 66833**

C (45) Patenti myönnetty 10 12 1934  
Patentmodellat  
(51) Kv.Kk./Int.Cl.<sup>3</sup> C 07 C 51/00, 67/00, 15/40

**SUOMI-FINLAND**  
**(FI)**

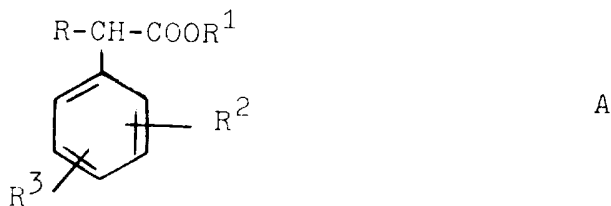
Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknng 761833  
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 23.06.76  
(23) Alkuperäivä — Giltighetsdag 23.06.76  
(41) Tulit julkaistui — Blivit offentlig 25.12.76  
(44) Nähtävökalpanon ja kuul.julkaisun pvm. —  
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 31.08.84  
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 24.06.75  
12.12.75 Unkari-Ungern(HU) CI-1595, 16143

- (71) CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.,  
1-5, Tó utca, Budapest IV, Unkari-Ungern(HU)
- (72) Endre Pálosi, Budapest, Gergely Héja, Budapest,  
Dezsö Korbonits, Budapest, Csaba Gönczi, Budapest,  
Pál Kiss, Budapest, Rudolf Szebeni, Budapest,  
Erzsébet Molnár née Bakó, Sződliget, Unkari-Ungern(HU)
- (74) Berggren Oy Ab
- (54) Menetelmä ja välituote fenyylialkyylikarboksylihappojen johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande och mellanprodukt för framställning av fenyylalkylkarboxylsylderivat

Tämä keksintö koskee uutta menetelmää fenyylialkyylikarboksylihappojohdannaisten valmistamiseksi ja menetelmässä käytettävää uutta välituotetta.

On ennestään tunnettua, että yhdisteitä, joilla on kaava

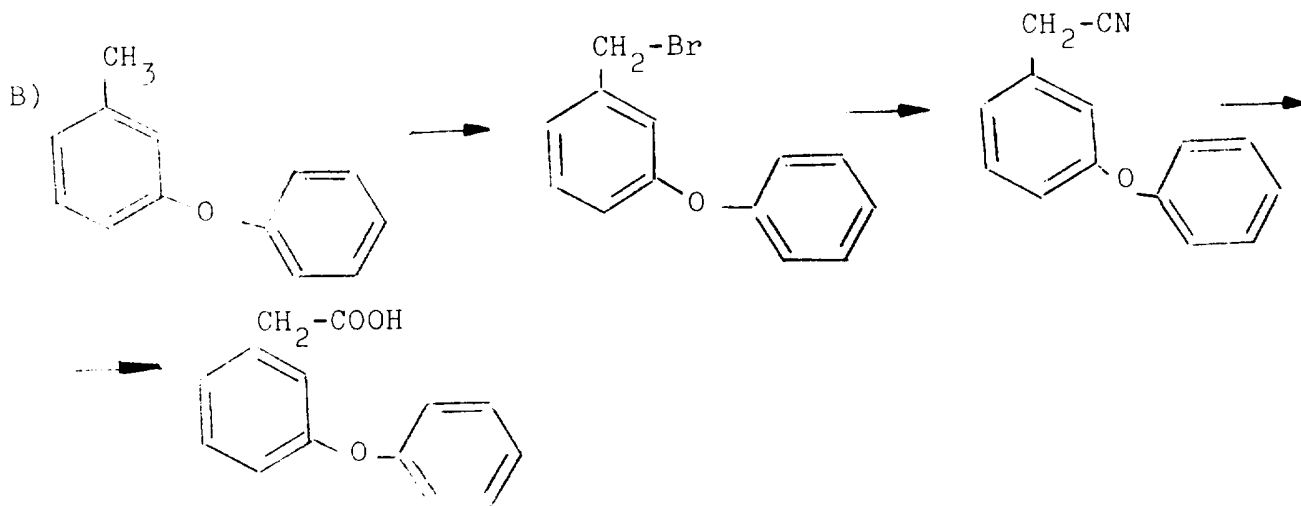
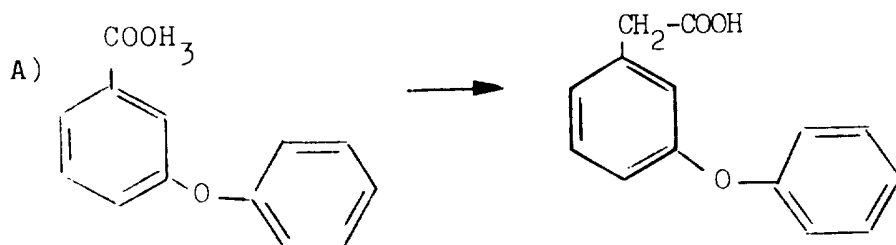


jossa R on vety, alkyyli tai aralkyyli, R<sup>1</sup> on vety tai alkyyli, R<sup>2</sup> on vety tai halogeeni ja R<sup>3</sup> alkyyli, aralkyyli, aryyli, aryylioksi tai aroyyli (aryyli on fenyylitai tienyyli), voidaan käyttää terapiassa niiden erinomaisten tulehdustenvastaisten ominaisuuksien vuoksi.

Menetelmiä yllä olevien yhdisteiden valmistamiseksi on esitetty seuraavissa julkaisuissa: US-patentti 3 600 437, DE-patentti 1 941 625, BE-patentit 737 417 ja 621 225, GB-patentti 971 700, FR-patentit 549 728 ja 1 545 270 ja HU-patenttihakemukset RO-687 ja JA-691.

Kaavan A mukaisten yhdisteiden sopivia valmistusmenetelmiä esitetään seuraavassa:

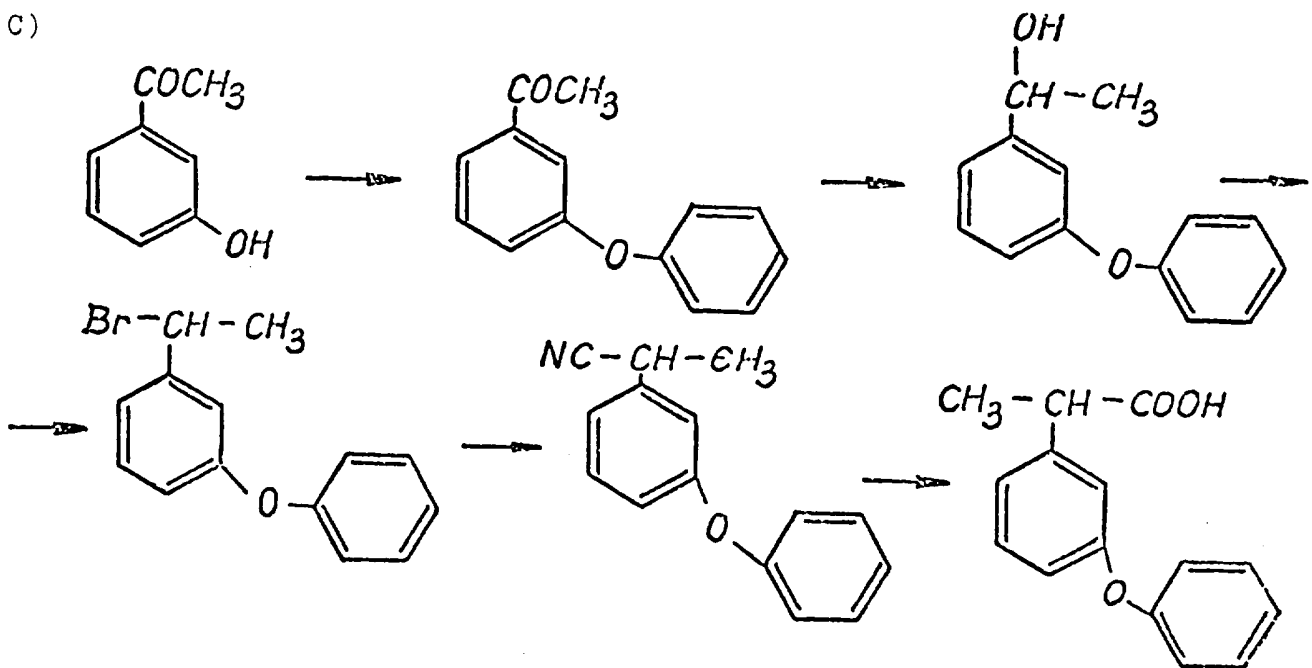
a) yhdisteet, joissa R, R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> on vety, R<sup>3</sup> on C<sub>1-6</sub>-alkyyli- tai aroyyli- tai aroyylioksi- tai aroyylioksi-, voidaan valmistaa reaktiokaavojen A ja B mukaan;



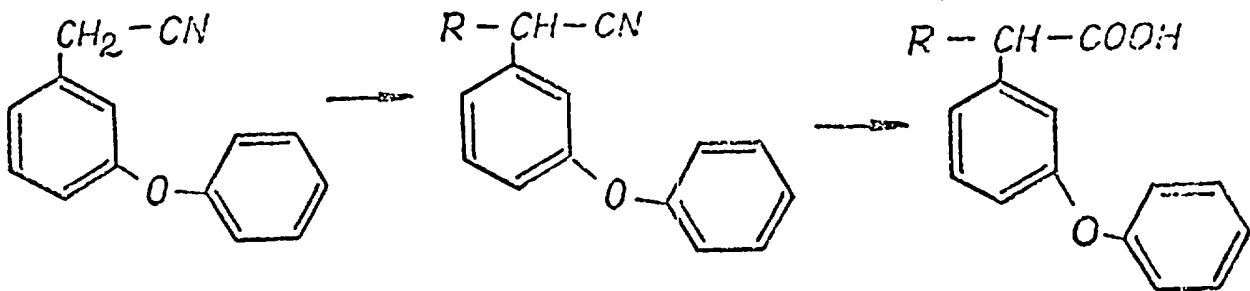
b) yhdisteet, joissa R on alkyyli- tai aroyylioksi-, R<sup>2</sup> on vety, R<sup>3</sup> on aroyyli- tai aroyylioksi-, voidaan valmistaa reaktiokaavojen C, D ja E mukaan;

66833

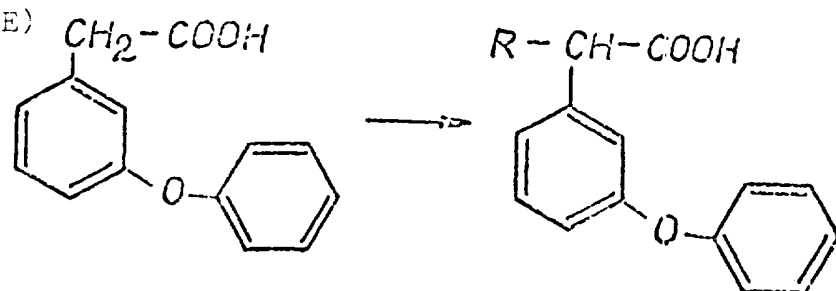
c)



D)

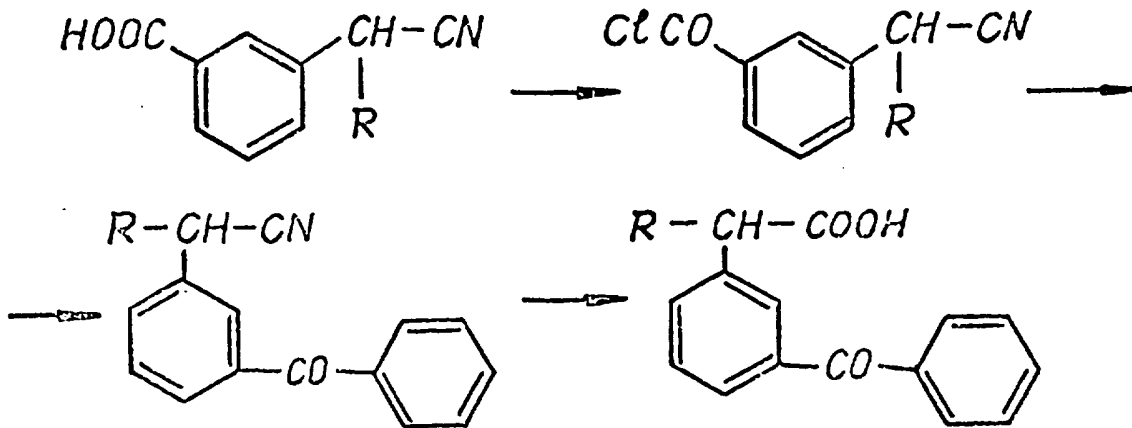


E)

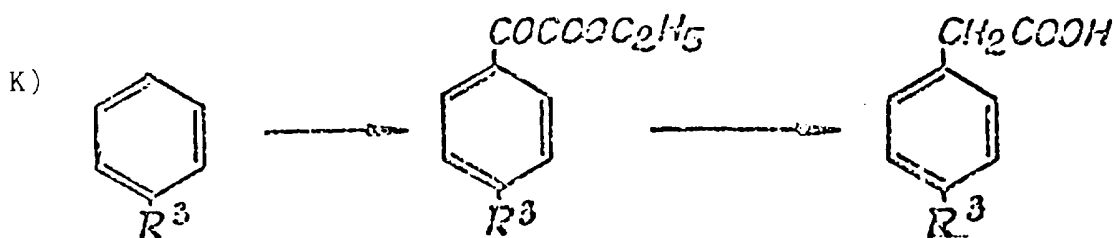
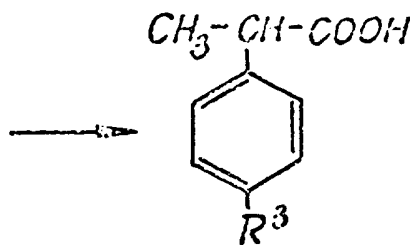
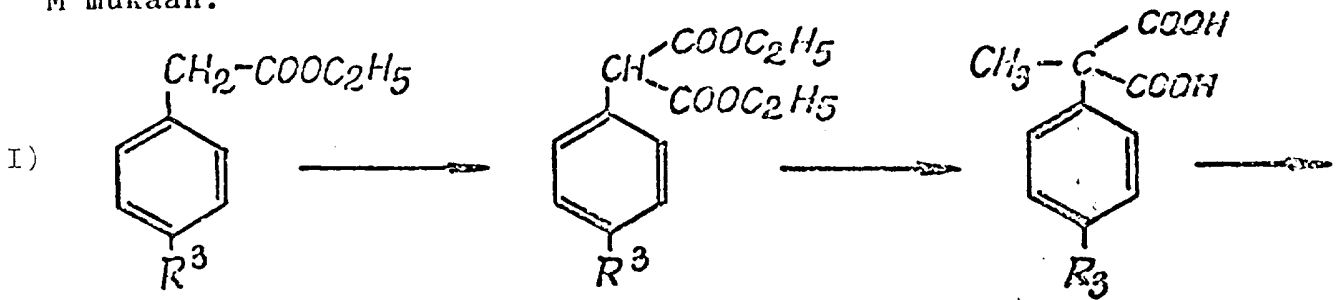


c) yhdisteet, joissa R on vety tai metyyliryhmä, R<sup>2</sup> on vety tai halogeeni, R<sup>3</sup> on aroyyliryhmä, voidaan valmistaa reaktiokaavan F mukaan:

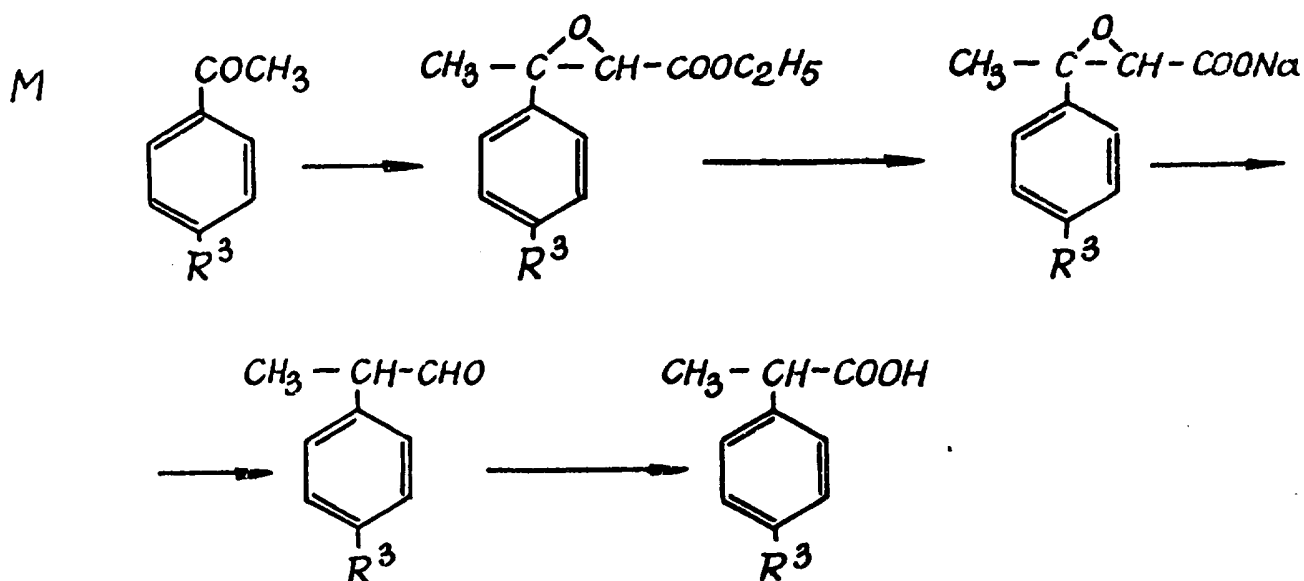
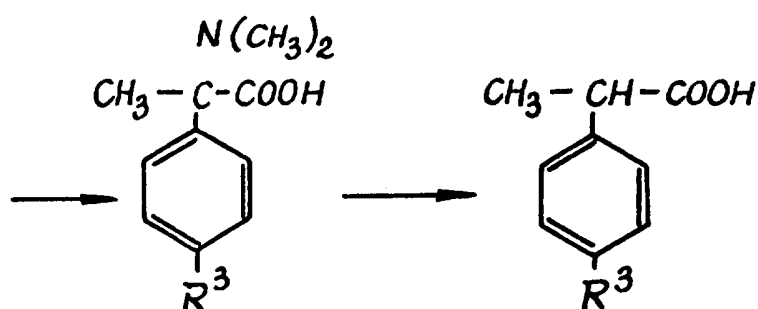
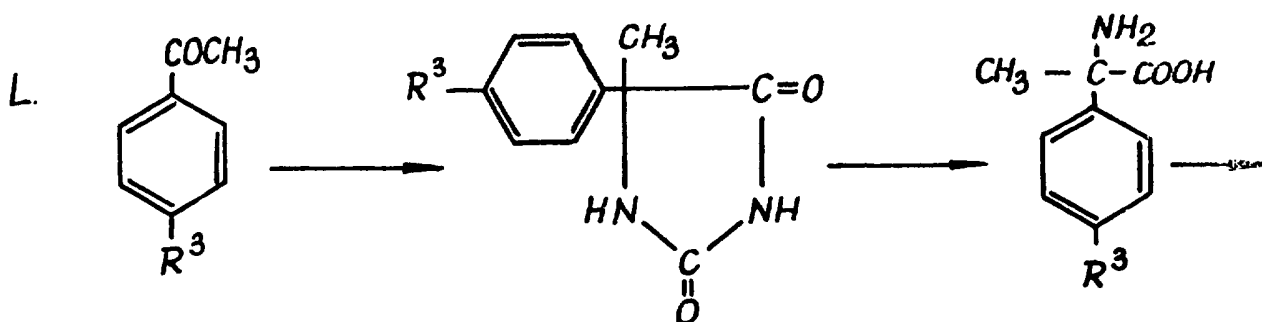
F)



d) yhdisteet, joissa R on metyyliryhmä,  $\text{R}^2$  on vety tai halogeeniatomi,  $\text{R}^3$  on alkyyliryhmä, voidaan valmistaa reaktiokaavojen J, K, L ja M mukaan.



66833



Yllä olevissa menetelmissä saanto on kohtuullinen (menetelmä A), tai niissä saadaan haluttu tuote välituotteiden kautta, jotka ovat vaikeita puhdistaa, tai valmistusmenetelmä on mutkikas (menetelmät B ja C). Reaktiokaavojen D ja E mukaiset reaktiot saattavat aiheuttaa räjähdysvaaran, kun ne suoritetaan suuressa mittakaavassa, niiden lähtöaineita on huonosti saatavina ja saanto on alhainen.

Reaktiokaava F:n mukainen lähtöaine voidaan valmistaa vain monimutkaisella menetelmällä, jonka suorittaminen suuressa mitta-

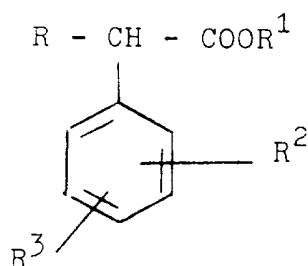
kaavassa on vaikea ja saanto erittäin huono.

Kaikissa yllä olevissa menetelmissä määräävä vaihe fenyylialkyylikarboksyylihapon tai fenyylialkyyliasetoninitriilin valmistamiseksi, joka voidaan muuttaa fenyylialkyylikarboksyylihapoksi, on hiiliketjun pidentäminen muodostamalla hiili-hiili-sidos. Tämä on juuri kaikkein vaikein vaihe teknisesti toteutettavaksi. Tämän johdosta yllä luetellut vaikeudet saatetaan voittaa käyttämällä menetelmää, jossa hiiliketjun pidentäminen ei ole tarpeen.

Mc Killop'in artikkelissa julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 95, s. 1296-1301 (1973) on kuvattu substituomattomien fenyyliasetyleenien hapettamista tallium(III)-nitraatilla lämpötilassa 60-70°C fenyylialkyylikarboksyylihappoestereiksi.

Lisäksi on US-patenttijulkaisussa 3 803 245 kuvattu vastaavanlainen menetelmä 6-metoksi-2-naftyyli-substituoidun metyyliasetyleenin hapettamiseksi 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihapoksi.

Nyt on yllättäen keksitty, että sellaiset fenyyliasetyleeni-johdannaiset, joiden fenyyli- ja naftyyli- osuudessa on suhteellisen suuria substituenteja voidaan lievissä olosuhteissa muuttaa erinomaisella saannolla erittäin puhtaiksi fenyylialkyylikarboksyylihappojohdannaisiksi ja keksintö koskeekin menetelmää fenyylialkyylikarboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava



I

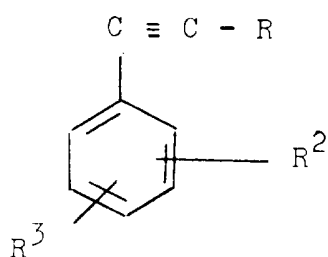
jossa R on vety tai metyyli,

$R^1$  on vety tai metyyli,

$R^2$  on vety tai halogeeni, ja

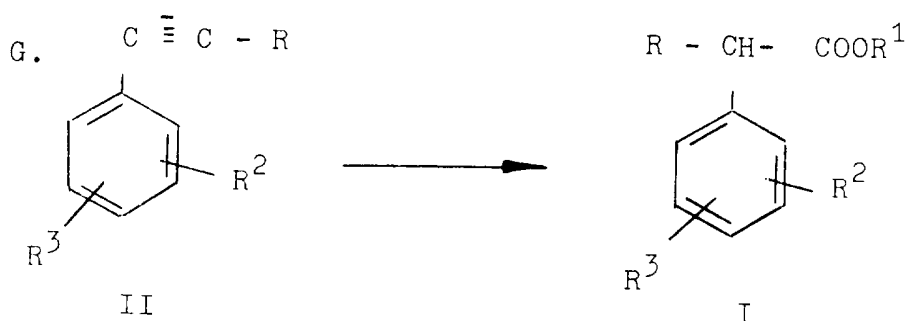
$R^3$  on fenoksi, bentsoyyli,  $C_{1-4}$ -alkyyli, fenyyli tai tenoyyli, ja niiden suolojen valmistamiseksi,

jolle menetelmälle on tunnusomaista se, että yhdiste, jolla on kaava



II

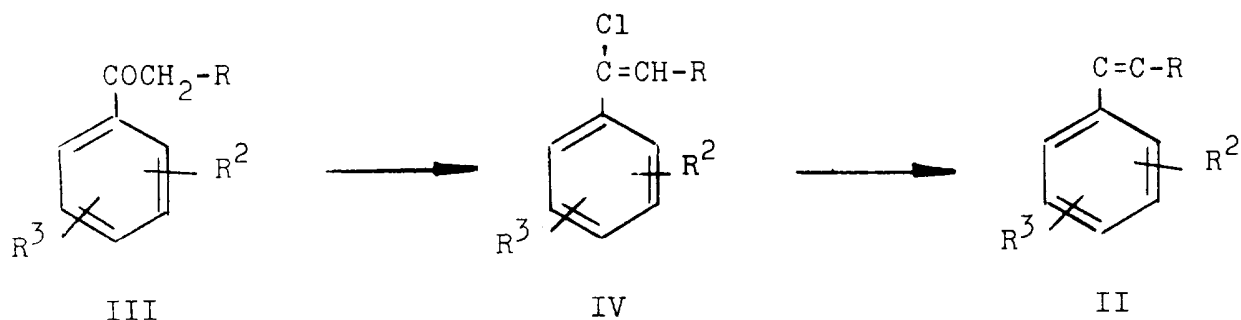
jossa  $\text{R}$ ,  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan tallium(III)-nitraatin kanssa metanolin, etyleeni-glykolimetyylieetterin tai dietyylieetterin läsnäollessa lämpötilassa  $5-15^\circ\text{C}$ , ja mahdollisesti muutetaan karbalkoksiryhmä hydrolyysin avulla karboksyyli ryhmäksi ja mahdollisesti muutetaan saatu tuote suolakseen (reaktiokaava G).



Näin saadut yleisen kaavan I mukaiset hapot voidaan haluttaessa muuttaa metallisuoloikseen tai happoadditiosuoloikseen, vastaavasti emästen, esimerkiksi alkalihydroksidien, maa-alkali-hydroksidien tai tyyppiä sisältävien orgaanisten emästen avulla vesipitoisessa väliaineessa tai liuottimessa käyttäen sinänsä tunnettuja suolanmuodostusmenetelmiä ja eristämällä suolat esim. kiteyttämällä tai haihduttamalla liuotin.

Keksinnössä käytetty lähtöaine on kaavan II mukainen asetyleeni, jossa kaavassa  $\text{R}$ ,  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  merkitsevät samaa kuin yllä. Kaavan II mukainen yhdiste voidaan valmistaa erittäin helposti ja erinomaisella saannolla reaktiokaavan H mukaan.

H.



Yleisen kaavan III mukainen yhdiste, jossa R, R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reagoimaan fosforipentakloridin kanssa, ja näin saatu yleisen kaavan IV mukainen kloorattu olefiini muutetaan yleisen kaavan II mukaiseksi asetyleeniksi natriumalkoholaatin avulla. Saatu tuote saatetaan reagoimaan tallium(III)nitraatin kanssa metanolissa, etyleeni-glykolimetyylieetterissä tai dietyylieetterissä lämpötilassa 5-15<sup>o</sup>C. Saatu yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R, R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> merkitsevät samaa kuin yllä, ja R<sup>1</sup> on metyyli, eristetään uuttamalla orgaanisella liuottimella, edullisesti alhaisen kiehumapisteen omaavalla, veden kanssa sekoittumattomalla liuottimella, kuten eetterillä, bentseenillä, kloroformilla ja tislaamalla liuotin tyhjässä, tai vaihtoehtoisesti saatu yhdiste muutetaan suoraan yleisen kaavan I mukaiseksi hapoksi, jossa R<sup>1</sup> on vety, tavanomaisella emäksisellä tai happamalla hydrolyysillä veden läsnäollessa.

Keksinnön mukaisen menetelmän erään toisen toteutuksen mukaan yleisen kaavan II mukainen asetyleeni, jossa R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> merkitsevät samaa kuin yllä, ja R on vety, saatetaan reagoimaan tallium(III)-nitraatin kanssa dietyylieetterissä tai etyleeni-glykolimetyylieetterissä, vesipitoisen perkloorihapon läsnäollessa. Tässä tapauksessa saadaan suoraan erinomaisella saannolla yleisen kaavan I mukaisia happoja, jossa kaavassa R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> merkitsevät samaa kuin yllä, ja R ja R<sup>1</sup> merkitsevät vetyä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä:

Esimerkit 1-11 kuvaavat kaavan I mukaisten lopputuotteiden valmistusta ja esimerkit 12-26 kuvaavat kaavojen II, III ja IV mukaisten välituotteiden valmistusta reaktiokaavan H mukaisesti.



66833

Esimerkki 1

1,94 g m-fenoksifenyyliasetyleeniä lisätään liuokseen, jossa on 8,88 g  $Tl(NO_3)_3 \cdot 3H_2O$  ja 25 ml glykoli-metyylieetteriä 15 ml:ssa vettä ja 8 ml 70-%:ista  $HClO_4$ :ää. Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2 tuntia, sitten lisätään vettä, ja seos uutetaan bentseenillä. Bentseenikerros kuivataan  $Na_2SO_4$ :llä, haihdutetaan kuiviin, ja jäännös kiteytetään uudelleen n-heksaanin ja etyyliasetatatin seoksesta käyttäen aktiivihiihtä tuotteen värin poistamiseksi.

Saadaan 1,9 g (83 %) m-fenoksifenyylietikkahappoa, sp. 84-86°C.

Esimerkki 2

48,8 g tallium(III)nitraattia suspendoidaan 250 ml:aan metanolia, suspensioon lisätään 20,8 g (m-fenoksifenyyli)-metyyliasetyleeniä pieninä annoksina huolehtien siitä, ettei lämpötila kohoa yli 15°C. Seosta sekoitetaan vielä 3,5 tuntia 10-15°C:ssa, saostunut tallium(I)-nitraatti suodatetaan, suodokseen lisätään 250 ml metyleenikloridia, faasit erotetaan, ja vesifaasi uutetaan 2 x 150 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetty orgaaninen faasi haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 350 ml:aan metanolia, lisätään 20 ml natriumhydroksidin (6 g) vesiliuosta, ja seosta keitetään 3 tuntia, sitten se haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan 200 ml:aan vettä, uutetaan 2 x 150 ml:lla metyleenikloridia, vesifaasia käsitellään värin poistamiseksi aktiivihiihilellä ja sitten se suodatetaan. Suodos tehdään happameksi 50-%:isella rikkihapolla, kuivataan natriumsulfaatilla, liuotin haihdutetaan, ja jäännös tyhjätlataan, jolloin saadaan 20,5 g (85 %) m-fenoksihydrotropiinihappo, kp. 190-192°C/0,4 mm Hg.  $[\eta]_D^{25} = 1,575$ .

Esimerkki 3

36,8 g (0,083 moolia) tallium(III)nitraattihydraattia suspendoidaan 200 ml:aan metanolia, ja suspensioon lisätään 20,4 g (0,0755 moolia) 1-(bentsoyylifenyyli)-metyyliasetyleeniä. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Saostunut tallium(I)nitraatti suodatetaan suodokseen, lisätään 14 ml 40-%:ista natriumhydroksidia ja seosta keitetään palautustislataen 6 tuntia. Liuosta käsitellään aktiivihiihilellä värin poistamiseksi, sitä keitetään vielä 5 minuuttia ja sitten se suodatetaan. Suodos haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös liuotetaan 100 ml:aan vettä, uutetaan 30 ml:lla dikloorimetaania ja vesifaasin pH säädetään 2:een väkevällä

66833

kloorivetyhapolla. Sakka suodatetaan ja pestään vedellä, jolloin saadaan hitaasti jähmettyvä öljymäinen tuote, m-bentsosyylihydrotropahappo (15,8 g), sp. 92°C.

#### Esimerkki 4

Liuokseen, jossa on 16 g (p-isobutyylifenyyli)-metyyliasetyleeniä 225 ml:ssa metanolia, lisätään alle 10°C:ssa sekoittaen pieninä annoksina 47,7 g tallium(III)nitraattia. Reaktioseosta sekoitetaan 10°C:ssa 3 tuntia. Saostunut tallium(I)nitraatti suodatetaan pois, metanolipitoiseen suodokseen lisätään 42 ml 5-n natriumhydroksidiliuosta ja reaktioseosta keitetään palautustislalten 10 tuntia, sitten se haihdutetaan kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotetaan veteen, uutetaan kloroformilla, ja vesiliuoksen pH säädetään 5-n kloorivetyhapolla pH 2:een. Erottunut öljymäinen tuote uutetaan kloroformiin, liuos kuivataan natriumsulfaatilla. Kloroformi tislataan pois, ja jähmettynyt öljy kiteytetään uudelleen petrolieetteristä. Saadaan 13,2 g 4-isobutyylhydratropahappoa, sp. 74°C.

#### Esimerkki 5

5,6 g:aan (p-isobutyylifenyyli)-metyyliasetyleeniä 75 ml:ssa metanolia, lisätään alle 10°C:ssa pieninä annoksina sekoittaen 15,9 g tallium(III)nitraattia, ja reaktioseosta sekoitetaan 3 tuntia 10°C:ssa. Saostunut tallium(I)nitraatti suodatetaan pois ja pestään metanolilla. Suodos laimennetaan vedellä, erottunut öljy uutetaan kloroformilla. Liuos kuivataan natriumsulfaatilla ja kloroformi tislataan pois. Jäännöksenä saatu öljy tyhjötislataan. Saadaan 6 g (84 %) metyyli-2-(p-isobutyylifenyyli)-propionaattia. Kp. 112-118°C/0,7 mm Hg.

#### Esimerkki 6

15 g:aan metyyli-2-(p-isobutyylifenyyli)-propionaattia 150 ml:ssa alkoholia lisätään 35 ml 5-n natriumhydroksidia, ja reaktioseosta keitetään palautustislalten 6 tuntia. Sitten liuos haihdutetaan tyhjössä, jäännös liuotetaan veteen, uutetaan kloroformilla, ja vesifaasi tehdään happameksi 35 ml:lla 5-n kloorivetyhapolla. Erottunut öljymäinen tuote liuotetaan kloroformiin, ja liuos kuivataan natriumsulfaatilla. Kloroformi tislataan pois, jolloin saadaan 13 g 2-(p-isobutyylifenyyli)-propionihappoa, sp. 74°C (bensiniestä).

#### Esimerkki 7

21,1 g (4-fenyyli-3-fluorifenyyli)-metyyliasetyleeniä sekoitetaan 245 ml:aan metanolia, ja tähän lisätään sekoittaen alle

10°C:ssa pieninä annoksina 51,8 g tallium(III)nitraattihydraattia. Sitten reaktioseosta sekoitetaan vielä 3 tuntia 10°C:ssa. Saostunut tallium(I)nitraatti suodatetaan, suodokseen lisätään 46 ml 5-n natriumhydroksidiliuosta ja reaktioseosta keitetään palautustislalten 10 tuntia, sitten seos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan ja liuokseen lisätään 2 g aktiivihiihtä, sitten suodatetaan. Suodokseen pH säädetään 1:ksi 5-n kloorivetyhapolla. Erottunut öljy kiteytyy raaputettaessa. Saadaan 19,7 g 2-(4-fenyyli-3-fluorifenyyli)-propionihappoa, sp. 107-109°C.

#### Esimerkki 8

Seokseen, jossa on 11,3 g 4-(2-tenoyyli)-fenyylimetyyli-asetyleeniä ja 150 ml metanolia, lisätään sekoittaen alle 10°C:ssa pieninä annoksina 22,2 g tallium(III)nitraattia. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 3 tuntia. Saostunut tallium(I)nitraatti suodatetaan, pestään metanolilla, ja suodos laimennetaan vedellä. Erottunut öljy uutetaan dikloorimetaanilla. Näin saatu liuos kuivataan natriumsulfaatilla, tehdään värittömäksi aktiivihiihellä ja suodatetaan, suodos haihdutetaan tyhjössä ja sitten imusuodatetaan. Saatu metyyli-(2-tenoyyli)-hydratropaatti kiteytetään uudelleen pienestä määrästä di-isopropyylieetteriä, sp. 60°C.

#### Esimerkki 9

8,2 g:aan metyyli-4-(2-tenoyyli)hydratropaattia 100 ml:ssa alkoholia lisätään 30 ml 5-n natriumhydroksidiliuosta, ja seosta keitetään palautustislalten 7 tuntia. Seos tehdään värittömäksi aktiivihiihellä ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan veteen, pH säädetään 5-n kloorivetyhapolla pH 1:ksi, ja erottunut öljy liuotetaan kloroformiin. Liuos kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään. Jäännöksenä saatua öljyä trituroidaan petroliieetterillä, ja saatu tuote suodatetaan. Saadaan 6,3 g 4-(2-tenoyyli)hydratropahappoa. Sulamispiste on uudelleen kiteytetynä asetonitriilistä 121-123°C.

#### Esimerkki 10

Seokseen, jossa on 5,23 g 4-(2-tenoyyli)-3-kloorifenyyli-7 metyyliasetyleeniä ja 50 ml metanolia, lisätään sekoittaen 8,8 g tallium(III)nitraattitrihydraattia pieninä annoksina alle 10°C lämpötilassa. Reaktioseosta sekoitetaan 10°C:ssa vielä 3 tuntia. Saostunut tallium(I)nitraatti suodatetaan, suodokseen lisätään 8,5 ml 5-n natriumhydroksidiliuosta ja reaktioseosta keitetään

palautustislaiten 10 tuntia. Metanoli suodatetaan pois. Jäännös liuotetaan veteen, liuos tehdään värittömäksi aktiivihielellä, suodatetaan ja suodoksen pH säädetään 2:ksi lisäämällä jäähdyttään 5-n kloorivetyhappoa. Erottunut öljy uutetaan kloroformilla, liuos kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäännöksenä saatu öljy kiteytyy trituroitaessa petrolieetterissä, ja näin saadaan 4-(2-tenoyyli-3-kloori)hydratropahappoa, sp. 79-81°C.

#### Esimerkki 11

48,8 g talliumnitraatin trihydraattia suspendoitiin 250 ml:aan metanolia ja 19,2 g 2-bifenylyylimetyyliasetyleeniä lisättiin pienessä erissä pitäen huolta, ettei lämpötila kohoa yli 20°C. Seosta sekoitettiin lisää 3,5 tuntia 10-15°C lämpötilassa ja saostunut talliumnitraatti suodatettiin pois, 250 ml metyleenikloridia lisättiin suodokseen, faasit erotettiin ja vesifaasi uutettiin 2 x 150 ml metyleenikloridia. Yhdistetty orgaaninen kerros haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 350 ml:aan metanolia, lisättiin 20 ml 6 g natriumhydroksidin vesiliuosta ja seosta kiehutettiin kolme tuntia ja sitten se haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 200 ml:aan vettä, sitä uutettiin 2 x 200 ml:lla metyleenikloridia ja vesifaasi suodatettiin sen jälkeen, kun siitä oli poistettu väri aktiivihielellä. Suodos hapotettiin 50 %:sella rikkihapolla, kuivattiin natriumsulfaatilla, liuotin haihdutettiin ja jäännös tislattiin vakuuissa. Saatiin 19 g (84 %) 2-fenylylihydratrooppista happoa sulamispiste 122-123°C dietyylieetteri-petrolieetteriseoksesta uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

#### Esimerkki 12

25 g fosforipentakloridia lisätään tiputtamalla noin 3/4 tunnin kuluessa huoneen lämpötilassa sekoittaen 22,63 g m-fenoksi-propiofenonia. Seosta sekoitetaan sitten tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja 2 tuntia 50-60°C:ssa. Sen jälkeen saatu fosforioksikloridi tislataan pois vakuuissa vesihauteesta ja jäljelle jäänyt öljy lisätään tiputtamalla ja jäillä jäähdyttään ja sekoittaen liuokseen, jossa on 56 g kaliumhydroksidia 350 ml:ssa absoluuttista etanolia, ja sen jälkeen seosta sekoitetaan kaksi tuntia huoneen lämpötilassa. Seos kaadetaan litraan vettä, uutetaan 3 kertaa 200 ml:lla dikloorimetaania, orgaaninen kerros pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin, jäännös tislataan vakuuissa ja näin saadaan 1-(m-fenoksi-fenylyli)-prop-1-iinia, kiehumispiste: 142-146°C/0,6 mmHg.

#### Esimerkki 13

8,1 g 1-(m-fenoksi-fenylyli)-1-kloori-prop-1-eenia liuotetaan

50 ml:aan kuivaa dimetyylisulfoksidia ja sekoittaen lisätään 3,43 g natrium-metallista valmistettua natriummetylaattia ja seosta sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen seos neutraloidaan lisäämällä 50-prosenttista rikkihappoa kunnes pH on 6, lisätään 150 ml vettä, seos uutetaan 3 kertaa 30 ml:lle kloroformia, orgaaninen kerros pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jällelle jäänyt öljy tislataan vakuuissa ja näin saadaan 1-(m-fenoksi-fenyyl)-prop-1-iinia, kiehumispiste: 142-146°C/0,6 mmHg;  $n_D^{30} = 1,5941$ .

Analyysi:

Laskettu: C 86,51 %, H 5,81 %

Saatu: C 86,37 %, H 5,93 %

Esimerkki 14

47,6 grammaan m-bentsoyyli-propiofenonia lisätään 42 g fosforipentakloridia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa tunnin ajan, sitten vesihauteella 60-70°C:ssa 3 tuntia, minkä jälkeen seos kaadetaan 500 grammaan jäitä, uutetaan 3 kertaa 100 ml:lla kloroformia, yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jällelle jäänyt öljy tislataan vakuuissa ja näin saadaan 1-(m-bentsoyylifenyyl)-1-kloori-prop-1-eenia, kiehumispiste 165-166°C, 0,3 mmHg.

$n_D^{24} = 1,6133$

Analyysi:

Laskettu: C 74,85 %, H 5,1 %, Cl 13,81 %

Saatu: C 74,73 %, H 5,41 %, Cl 13,88 %.

Esimerkki 15

Seosta, jossa on 41,5 g m-fenoksi-asetofenonia ja 50 g fosforipentakloridia pidetään 70-75°C:n lämpötilassa sekoittaen kunnes suolahapon kehittyminen lakkaa (noin 20 minuuttia). Jäähdyttämisen jälkeen muodostunut fosforipentoksidi poistetaan tislaamalla vakuuissa. Jällelle jäänyt öljy lisätään kuumaan liuokseen, jossa on 78 g kaliumhydroksidia ja 250 ml kuivaa etyylialkoholia, minkä jälkeen seosta lämmitetään kiehattaen 2 tuntia. Reaktioseos laimennetaan vedellä ja saostunut öljy uutetaan kloroformilla, kloroformi tislataan magnesiumsulfaatilla suoritetun kuivauksen jälkeen pois ja jäljelle näänyt öljy tislataan vakuuissa. Pääfraktio on m-fenoksi-fenyyl-asetyleeniä, jonka kiehumispiste on 112-114°C/0,6 mmHg.

$n_D^{24} = 1,5981$ .

66833

Esimerkki 16

4,82 g m-fenoksi-propiofenonia liuotetaan 45 ml:aan kuivaa dietyylieetteriä, lisätään 14 g fosforipentakloridia ja seosta lämmitetään kiehattaen 18 tuntia. Sitten seos kaadetaan 300 grammaan jäitä ja erottamisen jälkeen vesikerros uuteen 2 kertaa 50 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäljelle jäänyt öljy tislataan vakuuissa ja näin saadaan 1-(m-fenoksi-fenyyli)-1-klooriprop-1-eenia, kiehumispiste: 158-162°C/0,8 mmHg.  $n_D^{25} = 1,5949$ .

Analyysi:

Laskettu: C 73,50 %, H 5,32 %

Saatu: C 73,20 %, H 5,42 %

Esimerkki 17

30,6 grammaan p-isobutyryyli-propiofenonia lisätään annok-sittain ja sekoittaen 40 g fosforipentakloridia. Seosta sekoite-taan sitten tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen 80-90°C:ssa kunnes suolahapon kehittyminen lakkaa. Reaktioseos fraktioidaan vakuuissa. Fraktio, joka kiehuu 88-94°C:ssa 0,2 mmHg:n vakuuissa, on 1-(4-isobutyrylifenylyli)-1-kloori-prop-1-eenia,  $n_D^{19} = 1,5380$ .

Analyysi:

Laskettu: C 74,81 %, H 8,21 %, N 16,99 %

Saatu: C 75,11 %, H 8,44 %, N 17,15 %.

66833

Esimerkki 18

Suspensioon, jossa on vedetöntä aluminiumkloridia 130 ml:ssa kuivaa etyleenikloridia lisätään tiputtamalla ja sekoittaen 31,7 g isobutyylilibentseeniä pitämällä reaktioseoksen lämpötila 10°C:n alapuolella. Reaktioseoksen annetaan sitten olla paikoillaan yön ajan huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen seos kaadetaan jään ja väkevän suolahapon seokseen. Orgaanisen kerroksen erottamisen jälkeen vesikerros uutetaan 2 kertaa 100 ml:lla etyleenikloridia. Yhdistetyt etyleenikloridiliuokset pestään vedellä, sitten 5-prosenttisellä natriumhydroksidiliuoksella kunnes liuos on neutraali, ja kuivataan.

Kun etyleenikloridi on tislattu pois, jällelle jäänyt öljy tislataan vakuuissa. Näin saadaan p-isobutyylipropiofenonia, jonka kiehumispiste on 96-100°C 0,4 mmHg:n vakuuissa.  $n_D^{22,5} = 1,5149$   
2,4-dinitro-fenyylhydratsoni, sp. 169-171°C.

Esimerkki 19

Suspensioon, jossa on 11,9 g natriummetylaattia 100 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia lisätään annoksittain ja sekoittaen 10,6 g 1-(4-isobutyylifenyyli)-1-kloori-prop-1-eenia. Reaktioseosta sekoitetaan 5 tuntia huoneen lämpötilassa, jäädytetään jäisellä vedellä ja seos neutraloidaan sekoittaen 50-prosenttisellä rikkihapolla (pH = 6), minkä jälkeen seos kaadetaan 500 ml:aan vettä. Eroittuva öljy uutetaan 3 kertaa 100 ml:lla kloroformia ja kuivataan. Kun kloroformi on tislattu pois, jällelle jäänyt öljy tislataan vakuuissa ja näin saadaan 1-(4-isobutyylifenyyli)-2-metyyli-asetyleeniä, jonka kiehumispiste on 93-97°C/0,3 mmHg.  $n_D^{24,5} = 1,5338$ .

Analyysi:

Laskettu: C 90,64 %, H 9,36 %

Saatu: C 89,88 %, H 9,55 %.

Esimerkki 20

22,8 grammaan 3-fluori-4-fenyylipropiofenonia lisätään 25 g fosforipentakloridia, minkä jälkeen reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa tunnin ajan ja sitten 80°C:ssa kunnes suolahapon kehittyminen lakkaa. Reaktioseos fraktioidaan vakuuissa ja näin saadaan 1-(2-fluoribifenyyli-4)-1-klooriprop-1-eenia.

Esimerkki 21

Suspensioon, jossa on natriummetylaattia 100 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia lisätään pienin erin ja sekoittaen 12,3 g 1-(2-fluori-bifenylyyli-4)-1-kloori-prop-1-eenia. Reaktioseosta sekoitetaan 5 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen jäädytetään jäävedellä ja neutraloidaan sekoittaen 50-prosenttisella rikkihapolla (pH = 6) ja kaadetaan 500 ml:aan vettä. Erottuva öljytuote uutetaan kloroformilla. Kloroformi tislataan pois vesihauteella ja vakuumis- suoritetun imun jälkeen jällelle jäävä aine on 1-(2-fluori-4-bifenylyyli)-2-metyyli-asetyleeniä.

Esimerkki 22

24,3 g natriummetylaattia suspendoidaan 150 ml:aan dimetyyliformamidia, minkä jälkeen 20-22°C:ssa lisätään tiputtamalla 37,7 g 1-(3-bentsoyylifenylyyli)-1-kloori-prop-1-eenia liuotettuna 50 ml:aan dimetyyliformamidia. Sen jälkeen seosta sekoitetaan toiset neljä tuntia 20-25°C:ssa ja sen jälkeen seos tehdään happameksi lisäämällä 50-prosenttista rikkihappoa kunnes pH = 6. Seos kaadetaan 1,2 litraan vettä ja uutetaan 3 kertaa 200 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jällelle jäänyt öljy tislataan vakuumisissa ja näin saadaan 1-(3-bentsoyylifenylyyli)-prop-1-iinia, kiehumispiste 156-158°C 0,3 mmHg:n vakuumisissa,  $n_D^{25} = 1,6195$ .

Esimerkki 23

55,8 grammaan 4-(2-tenoyyli)-3-kloori-propiofenonia lisätään sekoittaen 42 g fosforipentakloridia. Sitten seosta lämmitetään huoneen lämpötilassa tunnin ajan, ja 3 tuntia vesihauteella 60-70°C:ssa, minkä jälkeen seos kaadetaan 500 grammaan jäätä, uutetaan 3 kertaa 100 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Täten saadaan 1-/4-(2-tenoyyli)-3-kloorifenylyyli/-1-klooriprop-1-eenia.

Esimerkki 24

24,8 g natriummetylaattia suspendoidaan 150 ml:aan dimetyyliformamidia ja suspensioon tiputetaan 20-25°C:ssa 1-/4-(2-tenoyyli)-3-kloorifenylyyli/-1-klooriprop-1-eenia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia. seosta sekoitetaan sitten 20-25°C:ssa toiset 4 tuntia ja se tehdään happameksi lisäämällä 50-prosenttista rikkihappoa kunnes pH on = 6. Seos kaadetaan 1,5 litraan vettä, uutetaan 3 kertaa 200 ml:lla dikloorimetaania, yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään vedellä,



kuivataan ja saadaan 1-/4-(2-tenoyyli)-3-kloorifenylyli/-prop-1-iinia.

Esimerkki 25

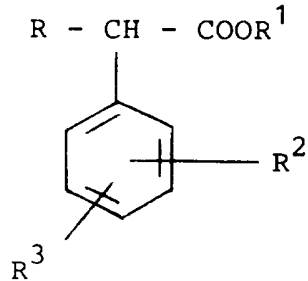
48,8 grammaan 4-(2-tenoyyli)-propiofenonia lisätään 42 g fosforipentakloridia. Seosta sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa, 3 tuntia vesihauteella 60-70°C:ssa, minkä jälkeen seos kaadetaan 500 g:aan jäitä, uutetaan 3 kertaa 100 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin ja näin saadaan 1-/4-(2-tenoyyli)-fenylyli/-1-kloori-prop-1-eenia.

Esimerkki 26

24,3 g natriummetylaattia suspendoidaan 150 ml:aan dimetyyli-formamidia ja 20-22°C:ssa lisätään tiputtaen liuos, jossa on 39,3 g 1-/4-(2-tenoyyli)-fenylyli/-2-klooriprop-1-eenia 50 ml:ssa dimetyyli-formamidia. Liuosta sekoitetaan sitten 4 tuntia 20-25°C:ssa ja sen jälkeen seos tehdään happameksi lisäämällä 50-prosenttista rikkihappoa kunnes pH on = 6, kaadetaan 1,5 litraan vettä ja uutetaan 3 kertaa 200 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin ja näin saadaan 1-/4-(2-tenoyyli)-fenylyli/-prop-1-iinia.

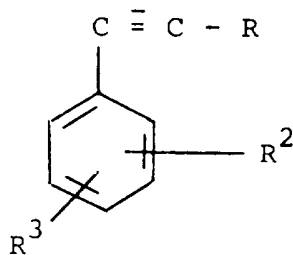
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä fenyylialkyylikarboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava



I

jossa R on vety tai metyyli,  
 $R^1$  on vety tai metyyli,  
 $R^2$  on vety tai halogeeni, ja  
 $R^3$  on fenoksi, bentsoyyli,  $C_{1-4}$ -alkyyli, fenyyli  
 tai tenoyyli, ja niiden suolojen valmistamiseksi, t u n -  
 n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava



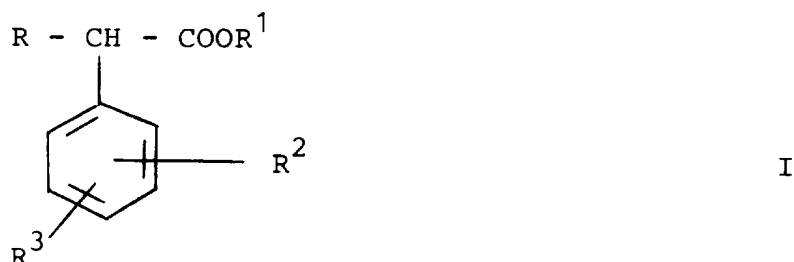
II

jossa R,  $R^2$  ja  $R^3$  merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan tallium(III)-nitraatin kanssa metanolin, etyleeni-glykolimetyylieetterin tai dietyylieetterin läsnäollessa lämpötilassa  $5-15^{\circ}\text{C}$ , ja mahdollisesti muutetaan karbalkoksiryhmä hydrolyysin avulla karboksyyli ryhmäksi ja mahdollisesti muutetaan saatu tuote suolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä vapaan karboksyylihapon sisältävien johdannaisten valmistamiseksi, t u n -  
 n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan dietyylieetterissä tai etyleeniglykolimetyylieetterissä vesipitoisen perkloorihapon läsnäollessa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
 t u siitä, että karbalkoksiryhmän hydrolyysi suoritetaan happamassa tai alkalisessa väliaineessa veden läsnäollessa.

4. Välituote fenylialkyylikarboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava



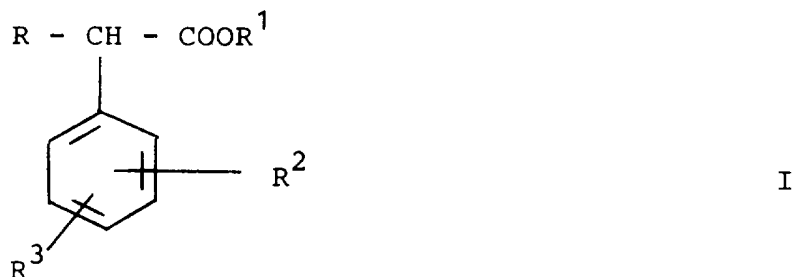
jossa R on metyyli,  $\text{R}^1$  on vety tai metyyli,  $\text{R}^2$  on vety tai halogeeni ja  $\text{R}^3$  on fenoksi, bentsoyyli,  $\text{C}_{1-4}$ -alkyyli, fenyli tai tenoyli, ja niiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että välituote on fenyliasetyleenijohdannainen, jolla on kaava



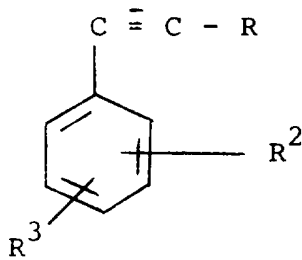
jossa R,  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  merkitsevät samma kuin edellä.

#### Patentkrav

1. Förfarande för framställning av fenylalkylkarboxylsyra-derivat med formeln



vari R är väte eller metyl,  
 $\text{R}^1$  är väte eller metyl,  
 $\text{R}^2$  är väte eller halogen, och  
 $\text{R}^3$  är fenoxi, bensyl,  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl, fenyl, eller tenoyl  
 och salter därav, k ä n n e t e c k n a t av att man omsätter en förening med formeln



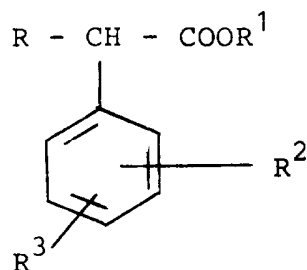
II

vari R, R<sup>2</sup> och R<sup>3</sup> har ovan angivna betydelse, med tallium(III)-nitrat i närvaro av metanol, etylenglykolmetyleter eller dietyleter vid en temperatur av 5-15°C, och eventuellt omvandlar karbalkoxigruppen genom hydrolys till en karboxylgrupp och eventuellt överför den erhållna produkten i ett salt därav.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av derivat innehållande fri karboxylsyra, k ä n n e t e c k n a t av att man utför reaktionen i dietyleter eller etylenglykolmetyleter i närvaro av vattenhaltig perklorsyra.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att man utför hydrolysen av karbalkoxigruppen i surt eller alkaliskt medium i närvaro av vatten.

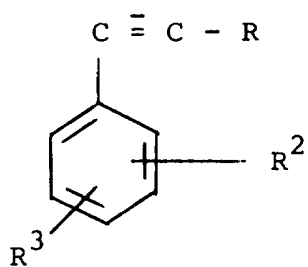
4. Mellanprodukt för framställning av fenylalkylkarboxylsyra-derivat med formeln



I

vari R är metyl, R<sup>1</sup> är väte eller metyl, R<sup>2</sup> är väte eller halogen och R<sup>3</sup> är fenoxi, bensyl, C<sub>1-4</sub>-alkyl, fenyl eller tenoyl, och salter därav, k ä n n e t e c k n a d av att mellanprodukten är ett fenylacetylenderivat med formeln

66833



II

vari R, R<sup>2</sup> och R<sup>3</sup> har ovan angivna betydelse.

Viitejulkaisu-Ånförda publikationer

Patentjulkaisu:-Patentskrifter: USA(US) 3 803 245 (C 07 C 43/20).