



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 62049**

c (45) Patentti myönnetty 10.11.1932
Patent meddelat

(51) Kv.Kk.³/Int.Cl.³ C 07 C 61/29, 61/40

SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	763625
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	17.12.76
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	17.12.76
(41) Tulut julkaisuksi — Blivit offentlig	20.06.77
(44) Nähtävöisyys ja kuulutusjulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.07.82
(32)(33)(31) Pyydetty suoikeus — Begärd prioritet Japani-Japan(JP) 152358/75	19.12.75

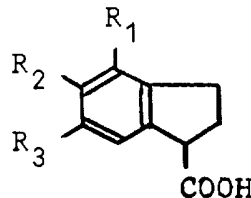
(71) Takeda Chemical Industries, Ltd., 27, Doshomachi 2-chome,
Higashi-ku, Osaka, Japani-Japan(JP)

(72) Shoji Kishimoto, Osaka, Tetsuya Aono, Kyoto, Shunsaku Noguchi,
Osaka, Japani-Japan(JP)

(74) Oy Borenius & Co Ab

(54) Menetelmä indaanijohdannaisien valmistamiseksi - Förfarande för
framställning av indanderivat

Keksinnön kohteena on uusi menetelmä seuraavan yleisen kaavan mukais-
ten indaanijohdannaisien valmistamiseksi



(I)

jossa kaavassa R₁ tarkoittaa vetyatomia tai bentsoyyliryhmää, joka voi
olla substituoitu alkyyliryhmällä, jossa on 1...4 hiiliatomia, tai
halogeeniatomilla, R₂ tarkoittaa vetyatomia tai sykloalkyyliryhmää,
jossa on 5...7 hiiliatomia ja R₃ tarkoittaa vetyatomia tai halogeeni-
atomia.

Yleisen kaavan (I) mukaisilla indaanijohdannaisilla on erinomaisia
kipuja lieventäviä, tulehduksia vastustavia ja kuumetta alentavia
ominaisuuksia, joten niitä voidaan käyttää esim. vastaavina lääkkeinä
ihmisiä tai eläimiä varten. Näiden yhdisteiden valmistamiseksi tunne-
taan esim. US-patenteissa 3.923.866 ja 3.953.500 selitettyjä menetel-
miä.

Nämä menetelmät eivät kuitenkaan ole täysin tyydyttäviä valmistusvaiheiden, tuotoksen, puhdistusmenetelmien, jne. suhteen. Jos esim. US-patenttijulkaisun 3.923.866 mukaisessa menetelmässä lähtöaineena käytetään samaa indanonijohdannaista kuin keksinnön mukaisessa menetelmässä, tapahtuu reaktio vastaavaksi indaanikarboksyylihappojohdannaiseksi 4- tai 5-vaiheisessa reaktiossa syano-substituoidun johdannaisen kautta, kun taas keksinnön mukainen menetelmä on vain 3-vaiheinen ja kulkee (N-formyylimino)-tosyylimetylideeni-substituoidun johdannaisen kautta.

Vastaavasti US-patenttijulkaisun 3.953.500 mukainen menetelmä on 2-, 3- tai 4-vaiheinen ja sen kokonaistuotos 2-vaiheisena on 30%, kun taas keksinnön mukainen menetelmä on 2-vaiheinen ja sen kokonaistuotos vastaavassa reaktiossa on lähes 60%.

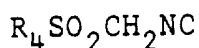
Näin ollen on ilmeistä, että keksinnön mukainen menetelmä on teollisesti erittäin edullinen tunnettuihin menetelmiin verrattuna.

Keksinnön tarkoituksena onkin aikaansaada uusi menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisten indaanijohdannaisten valmistamiseksi, jolla menetelmällä on teollisuuskäyttöön liittyviä etuja.

Keksinnön kohteena on näin ollen menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisen indaanijohdannaisen valmistamiseksi, jonka mukaan (1) saatetaan seuraavan yleisen kaavan mukainen yhdiste

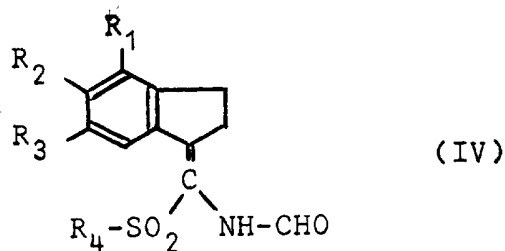


jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritetty, reagoimaan yleisen kaavan (III) mukaisen sulfonyylimetyyliisonitriilin kanssa



(III)

jossa kaavassa R_4 tarkoittaa fenyyliiryhmää, joka voi olla substituoitu alkyyliryhmällä, jossa on 1...4 hiiliatomia alkalimetallialkoksidin ja liuottimen ollessa läsnä lämpötilan ollessa -70 ja 10 °C:n välillä siten, että saadaan muodostumaan seuraavan yleisen kaavan metylideeni-indaaniyhdiste



jossa kaavassa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, minkä jälkeen (2) talteenotettu metylideeni-indaaniyhdiste hydrolysoidaan (i) veden ja (ii) hapon tai emäksen ollessa läsnä, lämpötilan ollessa välillä 0 °C...käytetyn liuottimen kiehumapiste.

Edellä mainituissa yleisissä kaavoissa voi mainitun bentsoyyliryhmän R_1 substituentteina olla suoraketjuiset tai haaraketjuiset alemmat alkyyliryhmät, joissa on 1...4 hiiliatomia (esim. metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyyl-, isobutyyl-, t-butyyliryhmä, jne.) tai halogeeniatomit, esim. fluori, kloori, bromi, jne. Näissä yleisissä kaavoissa sisältää sykloalkyyliryhmä R_2 (esim. syklopentyyli-, sykloheksyyli-, sykloheptyyliryhmä, jne) 5...7 hiilitomia. Symbolin R_3 tarkoittamina halogeeniatomeina voivat olla kloori-, bromi-, fluori- ja jodiatomit. Symbolin R_4 tarkoittaman fenyyliiryhmän renkaassa voi valinnaisissa asemissa olla substituentteina alkyyliryhmiä, joissa on 1...4 hiiliatomia (esim. metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, jne).

Keksinnön mukaista menetelmää sovellettaessa saatetaan ensin yleisen kaavan (II) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan (III) mukaisen sulfonyylimetyyli-isonitriiliyhdisteen kanssa emäksen ollessa läsnä. Emäksinä käytetään sopivasti alkalimetallialkoksidgeja, jotka on valmistettu alemmista alkoholeista, kuten metanolista, etanolista, t-butanolista, jne. ja alkalimetalleista, esim. natriumista, kaliumista, jne.

Reaktio suoritetaan sopivasti liuottimessa, jona esim. voi olla eetteri (esim. dimetoksietaani, dietoksietaani, tetrahydrofuraani, dioksaani, jne), nitriili (esim. asetonitriili, propionitriili, jne), alkyylihaloidi (esim. metyleenikloridi, etyleenikloridi, metyleeni-bromidi, jne), jne.

Reaktio suoritetaan lämpötila-rajoissa $-70...10^{\circ}\text{C}$, sopivasti $-50...0^{\circ}\text{C}$, ja varsinkin $-20...0^{\circ}\text{C}$, vaikkakin parhaiten soveltuva lämpötila vaihtelee käytetyn liuotintyyppin ja emäksen ja muiden olosuhteiden perusteella. Tätä emästä käytetään sopivasti 1...1,5 moolia yhdisteen (II) moolia kohden, kun taas mainittua sulfonyylimetyyli-isonitriiliyhdistettä (III) sopivasti käytetään ekvimoolisin määrin emäkseen nähden. Saatu yhdiste (IV) voidaan helposti erottaa ja puhdistaa soveltamalla tavanomaisia erottamismenetelmiä, esim. uutamista, uudelleenkiteyttämistä, jne. Koska yhdiste (IV) saadaan normaalisti kahden stereoisomeerin seoksena, suoritetaan erottaminen yleensä kiteyttämällä ja tällainen seos on helposti puhdistettavissa. Kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi ei kaavan (IV) mukaista yhdistettä välttämättä tarvitse puhdistaa, vaan talteenotettua raakaa tuotetta voidaan suoraan käyttää seuraavassa reaktiossa. Niinpä voidaan jäännöstä, joka saadaan konsentroimalla reaktioseosta, käyttää seuraavassa reaktiossa.

Tämän jälkeen yleisen kaavan (IV) mukainen yhdiste hydrolysoidaan, jolloin katalysaattorina voi olla mikä tahansa hapan katalysaattori tai emäksinen katalysaattori. Happamien katalysaattoreiden esimerkkeinä mainittakoon mineraalihatot, kuten kloorivetyhappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, jne., kun taas emäksisten katalysaattoreiden esimerkkeinä mainittakoon alkalimetallihydroksidit, esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, jne. Pelkkä vesi voi osoittautua sopivaksi liuottimeksi, mutta reaktioaikaa voidaan huomattavasti lyhentää samanaikaisesti käyttämällä veteen sekoittuvia eettereitä (esim. dioksaania, tetrahydrofuraania, dimetoksietaania, dietoksietaania, jne), veteen sekoittuvia alkoholeja (esim. metanolia, etanolia, t-butanolia, jne), ja veteen sekoittuvia orgaanisia happoja (esim. etikkahappoa, propionihappoa, jne). Kaupalliselta kannalta on erikoisen edullista käyttää dioksaania, jolloin katalysaattorina käytetään mineraalihappoa, tai etanolia, jolloin katalysaattorina käytetään alkalimetallihydroksidia. Reaktiolämpötila vaihtelee

käytettävien eri katalysaattoreiden mukaan, mutta reaktio suoritetaan sopivasti lämpötila-alueella, joka on rajoissa 0°C ...käytetyn liuotimen kiehumapiste. Kaupallisessa mittakaavassa on erikoisen edullista suorittaa reaktio palautustislaamalla käytettyä liuotinta.

Täten saatu yhdiste (I) voidaan helposti erottaa ja puhdistaa tavanomaisin erottamismenetelmin, esim. uuttamalla ja uudelleenkiteyttämällä.

Kaupallisena valmistusmenetelmänä on keksinnön mukaisella menetelmällä joukko edullisia tunnusmerkkejä, kuten entistä pienempi lukumäärä tarvittavia valmistusvaiheita, parantuneet tuotokset ja suuresti helpottuneet reaktiomenetelmät.

Varsinkin väliyhdisteen (IV) ja lopullisen yhdisteen (I) eristäminen ja puhdistaminen helpottuvat huomattavasti. Niinpä voidaan nyt tulla toimeen ilman pylväskromatografointia ja muita monimutkaisia menetelmiä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat lähemmin keksintöä.

Esimerkki 1

4-bentsoyyli-1-indaanikarboksylihapo

40 ml:aan asetonitriiliä lisättiin 2,36 g 4-bentsoyyli-1-indanonia ja 2,3 g tosyylimetyyli-isonitriiliä. Seos jäähdytettiin sekoittaen -15°C :een. Täten saatuun liuokseen lisättiin tiputtaen 8 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 2,2 g natriummetoksidin 28% metanoliliuosta. Tiputtaen suoritettuna lisäyksen jälkeen seosta sekoitettiin -12 ... -10°C :ssa 2 tuntia. Tämän jälkeen seokseen lisättiin 0,7 g etikkahappoa, ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa tislaamalla. Jäänöksen lisättiin vettä. Seos uutettiin kloroformilla, uutospes-
tiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla. Tämän jälkeen liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäänöksen lisättiin 15 ml bentseeniä, ja seoksen annettiin hautomisen jälkeen jäähtyä. Muodostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla.

Täten saatiin 2,4 g (56%) 4-bentsoyyli-1-[(N-formyyliamino)-tosyyli-
metylideeni-7]-indaania. Spektrianalyysin avulla todettiin tämän tuotteen olevan identtisesti samaa kuin esimerkin 3 mukaan saadun välituotteen kiteet.

2,4 g 4-bentsoyyli-1- \bar{L} (N-formyyliamino)-tosyyylimetylideeni $\bar{7}$ -indaa-
nia lisättiin seokseen, jossa oli 15 ml etikkahappoa ja 15 ml konsen-
troitua kloorivetyhappoa, ja seosta keitettiin 3 tuntia palautus-
tislausta soveltaen. Liuotin poistettiin alennetussa paineessa tis-
laamalla, ja jäännökseen lisättiin vettä. Seos uutettiin bentseenil-
lä, ja uutosto pestiin vedellä ja uutettiin tämän jälkeen kolmasti
kulloinkin 15 ml:lla kaliumkarbonaatin 5% vesiliuosta. Uutokset
yhdistettiin ja selkeytettiin aktiivihiilen avulla. Uutos tehtiin
happamaksi kloorivetyhapon avulla ja uutettiin kolmasti bentseenillä.
Bentseenikerros pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatin
avulla. Liuotin poistettiin alennetussa paineessa tislamalla, ja
jäännös kiteytettiin uudelleen seoksesta, jossa oli 2,5 ml bentsee-
niä ja 7,5 ml sykloheksaania. Täten saatiin 1,1 g (74%) 4-bentso-
yyli-1-indaanikarboksyylihappoa kiteinä, joiden Sp oli 101...103 °C.

Esimerkki 2

4-(4-metyylibentsoyyli)-1-indaanikarboksyylihappo

a) 300 ml:aan dimetoksietaania lisättiin 25,5 g 4-(4-metyylibentso-
yyli)-1-indanonia ja 22,4 g tosyyylimetyyli-isonitriiliä. Seos jäähy-
tettiin -10 °C:een ja sekoitettiin. Täten saatuun liuokseen lisät-
tiin tunnin kuluessa tiputtaen liuos, jossa oli 22,4 g natriummetoksi-
din 28% metanoliliuosta, joka oli laimennettu 100 ml:lla dimetoksi-
etaania. Tiputtaen suoritettuna lisäyksen jälkeen seosta sekoitettiin
-10 °C:ssa 30 minuuttia, ja tämän jälkeen lisättiin tiputtaen liuos,
jossa oli 7,2 g etikkahappoa 10 ml:ssa dimetoksietaania. Reaktio-
seos haihdutettiin alennetussa paineessa, jäännökseen lisättiin vettä,
ja seos uutettiin kloroformilla. Uutosto pestiin vedellä ja kuivat-
tiin magnesiumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin alennetussa
paineessa tislamalla. Jäännökseen lisättiin 500 ml bentseeniä, ja
seoksen annettiin hautomisen jälkeen jäähtyä. Muodostuneet kiteet
otettiin talteen suodattamalla. Täten saatiin 33,8 g (74,4%) 1- \bar{L} (N-
formyyliamino)-tosyyylimetylideeni $\bar{7}$ -4-(4-metyylibentsoyyli)-indaa-
nia. Etanolista uudelleen kiteyttämällä saatiin kiteitä, joiden Sp = 200...
204 °C.

Yhdisteen C₂₆H₂₃O₄NS alkuaineanalyysi

Laskettu	C	70,10	H	5,20	N	3,14
Todettu	C	70,15	H	5,09	N	3,14

b) 30 ml:aan dimetoksietaania lisättiin 2,5 g 4-(4-metyylibentsoyyli)-1-indanonia ja 2,2 g tosyylimetyyli-isonitriiliä. Seos jäähdytettiin -10°C :een ja sekoitettiin. Täten saatuun liuokseen lisättiin 30 minuutin kuluessa tiputtaen natriumetoksidiliuos (valmistettu käyttämällä 250 mg natriummetallia ja 3 ml kuivaa etanolia), ja joka oli laimennettu 10 ml:lla dimetoksietaania. Tiputtaen suoritetun lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin -15°C :ssa tunnin ajan, ja tämän jälkeen lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 0,7 g etikkahappoa 5 ml:ssa dimetoksietaania. Reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa, ja jäännökseen lisättiin vettä. Seos uutettiin kloroformilla, uutos pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla. Tämän jälkeen liuotin poistettiin alennetussa paineessa tislaamalla. Jäännökseen lisättiin 50 ml bentseeniä, ja seoksen annettiin hautomisen jälkeen jäähtyä. Muodostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla. Täten saatiin 3,37 g (75,7%) 1- $\bar{/}$ (N-formyyliamino)-tosyylimetyylideeni_7-4-(4-metyylibentsoyyli-indaania. Spektrianalyysin avulla todettiin tämän tuotteen olevan identtisesti samaa kuin kohdan a) mukaan saadut kiteet.

c) 15 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania lisättiin 1,25 g 4-(4-metyylibentsoyyli)-1-indanonia ja 1,1 g tosyylimetyyli-isonitriiliä. Seos jäähdytettiin -10°C :een ja sekoitettiin. Täten saatuun liuokseen lisättiin 20 minuutin kuluessa tiputtaen liuos, jossa oli 1,1 g natriumetoksidin 28% metanoliliuosta laimennettuna 5 ml:lla kuivaa tetrahydrofuraania. Tiputtaen suoritetun lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin -10°C :ssa tunnin ajan, ja tämän jälkeen lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 0,35 g etikkahappoa 5 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännökseen lisättiin vettä. Seos uutettiin kloroformilla, uutos pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla. Tämän jälkeen liuotin poistettiin alennetussa paineessa tislaamalla. Jäännökseen lisättiin 25 ml bentseeniä, ja seoksen annettiin hautomisen jälkeen jäähtyä. Muodostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla. Täten saatiin 1,4 g (64%) 1- $\bar{/}$ (N-formyyliamino)-tosyyli-metyylideeni_7-4-(4-metyylibentsoyyli)-indaania. Spektrianalyysin avulla todettiin tämän tuotteen olevan identtisesti samaa kuin kohdan a) mukaan saadut kiteet.

32,4 g 1- \underline{N} -(N-formyyliamino)-tosyyylimetylideeni-7-4-(4-metyylibentsoyyli)-indaania lisättiin seokseen, jossa oli 350 ml dioksaania ja 350 ml konsentroitua kloorivetyhappoa, ja seosta keitettiin 4 tuntia 110 °C:ssa öljykylvyssä palautustislausta soveltaen. Reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännökseen lisättiin vettä. Seos uutettiin eetterillä, ja uutos pestiin vedellä ja uutettiin kahdesti kulloinkin 200 ml:lla kaliumkarbonaatin 5% vesiliuosta. Uutokset yhdistettiin ja pestiin eetterillä.

Uutos tehtiin happameksi kloorivetyhapon avulla, ja muodostunut sakka uutettiin bentseenillä. Bentseenikerros pestiin vedellä ja natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla, lisättiin aktiivihieletä ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin alennetussa paineessa, ja jäännös kiteytettiin uudelleen seoksesta, jossa oli 50 ml bentseeniä ja 150 ml sykloheksaania.

Täten saatiin 15,6 g (76,5%) 4-(4-metyylibentsoyyli)-1-indaanikarboksylihappoa. Kiteyttämällä uudelleen etanolin 40% vesiliuoksesta saatiin kiteitä, joiden $S_p = 133 \dots 135$ °C.

Yhdisteen $C_{18}H_{16}O_3$ alkuaineanalyysi

Laskettu	C	77,12	H	5,75
Todettu	C	77,18	H	5,41

Esimerkki 3

4-bentsoyyli-1-indaanikarboksylihappo

300 ml:aan dimetoksietaania lisättiin 23,6 g 4-bentsoyyli-1-indanonia ja 22,0 g tosyyylimetyyli-isonitriiliä.

Seos jäähdytettiin -10 °C:een ja sekoitettiin. Tähän liuokseen lisättiin tunnin kuluessa tiputtaen liuos, jossa oli 22 g natriummetoksidin 28% metanoliliuosta, joka oli laimennettu 100 ml:lla dimetoksietaania. Tiputtaen suoritettun lisäyksen jälkeen seosta sekoitettiin -10 °C:ssa tunnin ajan, ja tämän jälkeen lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 7 g etikkahappoa 50 ml:ssa dimetoksietaania. Reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa, ja jäännökseen lisättiin vettä. Seos uutettiin kloroformilla. Uutos pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla. Tämän jälkeen liuotin poistettiin alennetussa paineessa

tislaamalla. Jäännökseen lisättiin 350 ml bentseeniä, ja seoksen annettiin hautomisen jälkeen jäähtyä. Muodostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla. Täten saatiin 33,4 g (77,5) 4-bentsoyyli-1- $\text{-(N-formyyliamino)-tosyyylimetylideeni}_7$ -indaania. Etanolista uudelleen kiteyttämällä saatiin kiteitä, joiden $Sp = 230...232$ °C. Yhdisteen $C_{25}H_{21}O_4NS$ alkuaineanalyysi

Laskettu	C	69,58	H	4,91	N	3,25
Todettu	C	69,42	H	4,92	N	3,24

Edellä saatu 4-bentsoyyli-1- $\text{-(N-formyyliamino)-tosyyylimetylideeni}_7$ -indaani hydrolysoitiin samalla tavoin kuin esimerkissä 2, jolloin saatiin 4-bentsoyyli-1-indaanikarboksyylihappoa. $Sp: 101,5...103$ °C, tuotos 75%.

Esimerkki 4

4-(4-klooribentsoyyli)-1-indaanikarboksyylihappo

20 ml:aan dimetoksietaania lisättiin 1,8 g 4-(4-klooribentsoyyli)-1-indanonia ja 1,5 g tosyylimetyyli-isonitriiliä. Seos jäähdytettiin -10 °C:een ja sekoitettiin. Täten saatuun liuokseen lisättiin 15 minuutin kuluessa tiputtaen liuos, jossa oli 1,5 g natriumetoksidin 20% metanoliliuosta laimennettuna 5 ml:lla dimetoksietaania. Tiputtaen suoritetun lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin -10 °C:ssa tunnin ajan, ja tämän jälkeen lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 0,5 g etikkahappoa 5 ml:ssa dimetoksietaania. Reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännökseen lisättiin vettä. Seos uutettiin kloroformilla. Uutos pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla. Tämän jälkeen liuotin poistettiin alennetussa paineessa tislaamalla. Jäännökseen lisättiin 20 ml bentseeniä, ja seoksen annettiin hautomisen jälkeen jäähtyä. Muodostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla.

Täten saatiin 2,45 g (79%) 4-(4-klooribentsoyyli)-1- $\text{-(N-formyyliamino)-tosyyylimetylideeni}_7$ -indaania. Etanolista uudelleen kiteyttämällä saatiin kiteitä, joiden $Sp = 185...188$ °C.

Yhdisteen $C_{25}H_{20}O_4NSCl$ alkuaineanalyysi

Laskettu	C	64,44	H	4,33	N	3,01	Cl	7,61
Todettu	C	64,58	H	4,39	N	2,99	Cl	7,55

Hydrolysoimalla 4-(4-klooribentsoyyli)-1- \bar{L} (N-formyyliamino)-tosyyli-metylideeni_7-indaani samalla tavalla kuin esimerkissä 2 saatiin 4-(4-klooribentsoyyli)-1-indaanikarboksyylihappoa.

Sp: 137,5...139,5 °C, tuotos 78%.

Esimerkki 5

6-kloori-5-sykloheksyyli-1-indaanikarboksyylihappo

15 ml:aan dimetoksietaania lisättiin 1,25 g 6-kloori-5-sykloheksyyli-1-indanonia ja 1,1 tosyylimetyyli-isonitriiliä. Seos jäähdytettiin -10 °C:een ja sekoitettiin. Täten saatuun liuokseen lisättiin 15 minuutin kuluessa tiputtaen liuos, jossa oli 1,1 g natriummetoksidin 28% metanoliliuosta laimennettuna 5 ml:lla dimetoksietaania. Tiputtaen suoritetun lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin -10 °C:ssa tunnin ajan, ja tämän jälkeen lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 0,35 g etikkahappoa 5 ml:ssa dimetoksietaania. Reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännökseen lisättiin vettä. Seos uutettiin kloroformilla, uutos pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla. Tämän jälkeen liuotin poistettiin alennetussa paineessa tislamalla. Jäännös liuotettiin lämmittäen 100 ml:aan eetteriä ja suodatettiin. Suodoksen annettiin jäähtyä ja muodostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla. Täten saatiin 1,3 g (71%) 6-kloori-5-sykloheksyyli-1- \bar{L} (N-formyyliamino)-tosyylimetylideeni_7-indaania, Sp 195...199 °C.

Yhdisteen $C_{24}H_{26}O_3NSCl$ alkuaineanalyysi

Laskettu	C	64,92	H	5,90	N	3,16
Todettu	C	64,94	H	6,07	N	3,15.

Saadusta 6-kloori-5-sykloheksyyli-1- \bar{L} (N-formyyliamino)-tosyyli-metylideeni_7-indaanista saatiin samalla tavalla kuin esimerkissä 2 hydrolysoimalla 6-kloori-5-sykloheksyyli-1-indaani-karboksyylihappoa.

Sp: 151...152 °C, tuotos 76%.

Esimerkki 6

4-(4-metyylibentsoyyli)-1-indaanikarboksyylihappo

60 ml:aan dimetoksietaania lisättiin 5,0 g 4-(4-metyylibentsoyyli)-1-indanonia ja 4,4 g tosyyli-metyyli-isonitriiliä. Seos jäähdytettiin

sekoittaen -10°C :een. Tähän liuokseen lisättiin tiputtaen 30 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 4,4 g natriummetoksidin 20% metanoli-liuosta laimennettuna 20 ml:lla dimetoksietaania. Tiputtaen suoritetun lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin -10°C :ssa tunnin ajan. Tämän jälkeen liuotin poistettiin alennetussa paineessa tislaamalla, ja jäännökseen lisättiin 100 ml dioksaania ja 100 ml konsentroitua kloorivetyhappoa. Seosta keitettiin 4 tuntia palautustislausta soveltaen, minkä jälkeen reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin vettä. Seos uutettiin bentseenillä, ja uutosto pestiin vedellä ja uutettiin sitten kaliumkarbonaatin 5% vesiliuoksella. Uutosto pestiin bentseenillä ja tehtiin happameksi kloorivetyhapon avulla, ja saatu sakka uutettiin bentseenillä. Bentseenikerros pestiin vedellä ja natriumkloridin vesiliuoksella, kuivatettiin natriumsulfaatin avulla, lisättiin aktiivihieletä ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen etanolin 4% vesiliuoksessa. Täten saatiin 2,28 g (50%) 4-(4-metyylibentsoyyli)-1-indaanikarboksyylihappoa. Spektrianalyysin avulla todettiin tämän tuotteen olevan identtisesti samaa kuin esimerkin 3 mukaan saadut kiteet.

Esimerkki 7

5-sykloheksyyli-1-indaanikarboksyylihappo

Samankaltaisella tavalla kuin esimerkissä 6 valmistettiin 1,2 g (50%) 5-sykloheksyyli-1-indaanikarboksyylihappoa käyttämällä lähtöaineina 2,1 g 5-sykloheksyyli-1-indanonia ja 2,2 g tosyylimetyyli-isonitriiliä. Sp $140\text{...}144^{\circ}\text{C}$.

Patenttivaatimus

Menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisen indaanijohdannaisen valmistamiseksi



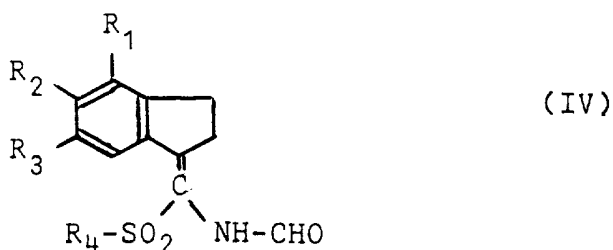
jossa kaavassa R_1 tarkoittaa vetyatomia tai bentsoyyliryhmää, joka voi olla substituoitu 1...4 hiiliatomiä sisältävällä alkyyliryhmällä tai halogeeniatomilla, R_2 tarkoittaa vetyatomia tai sykloalkyyliryhmää, jossa on 5...7 hiiliatomiä, ja R_3 tarkoittaa vetyatomia tai halogeeniatomiä, t u n n e t t u siitä, että (1) saatetaan seuraavan yleisen kaavan mukainen yhdiste



jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritetty, reagoimaan yleisen kaavan (III) mukaisen sulfonyylimetyyliisonitriilin kanssa



jossa kaavassa R_4 tarkoittaa fenyyliiryhmää, joka voi olla substituoitu alkyyliryhmällä, jossa on 1...4 hiiliatomiä, alkalimetallialkoxidin ja liuottimen ollessa läsnä lämpötilan ollessa -70 ja 10 °C välillä siten, että saadaan muodostumaan seuraavan yleisen kaavan metyliideeni-indaaniyhdiste



jossa kaavassa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, minkä jälkeen (2) talteenotettu metylideeni-indaani-yhdiste hydrolysoidaan (i) veden ja (ii) hapon tai emäksen ollessa läsnä, lämpötilan ollessa välillä $0\text{ }^\circ\text{C}$...käytetyn liuottimen kiehumapiste.

Patentkrav

Förfarande för framställning av ett indanderivat med den allmänna formeln



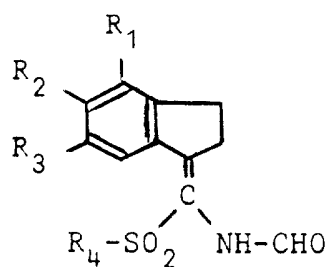
i vilken formel R_1 betecknar en väteatom eller en bensoylgrupp som kan vara substituerad med en alkylgrupp med 1...4 kolatomer eller med en halogenatom, R_2 betecknar en väteatom eller en cykloalkylgrupp med 5...7 kolatomer, R_3 betecknar en väteatom eller en halogenatom, k ä n n e t e c k n a t därav, att man (1) bringar en förening med den allmänna formeln



i vilken formel R_1 , R_2 och R_3 betecknar detsamma som ovan definierats, att reagera med en sulfonylmetylisonitrilförening med den allmänna formeln



i vilken formel R_4 betecknar en fenylgrupp som kan vara substituerad med en alkylgrupp med 1...4 kolatomer, i närvaro av en alkalimetallalkoxid och ett lösningsmedel vid en temperatur mellan $-70\text{...}10\text{ }^\circ\text{C}$, för att framställa en metylidenindanförening med den allmänna formeln



(IV)

i vilken formel R_1 , R_2 , R_3 och R_4 betecknar detsamma som ovan definierats, och sedan (2) hydrolyserar den tillvaratagna metylidenindanföreningen i närvaro av (i) vatten och (ii) en syra eller en bas vid en temperatur mellan $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ och det använda lösningsmedlets kokpunkt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-