



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 59788

(45) Patentti myönnetty 10.10.1981
C Patent meddelat
(51) Kv.lk./Int.Cl. 6/07 10162/38

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknin 2361/74
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 08.08.74
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag 08.08.74
(41) Tullut julkisaksi — Blivit offentlig 12.02.75
(44) Nähtävöskäpönan ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.06.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 11.08.73

01.09.73, 13.09.73, 13.09.73, 13.09.73, 13.09.73, 31.10.73, 07.05.74, 24.05.74,
31.05.74 Japani-Japan(JP) 90274/73, 98371/73, 103602/73, 103604/73, 103605/73,
103606/73, 122490/73, 51034/74, 59017/74, 62300/74

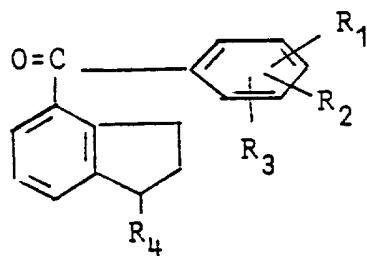
(71) Takeda Chemical Industries, Ltd., 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku,
Osaka, Japani-Japan(JP)

(72) Shunsaku Noguchi, Osaka, Tetsuya Aono, Kyoto, Yoshiaki Araki, Osaka,
Kiyochisa Kawai, Kyoto, Japani-Japan(JP)

(74) Oy Borenius & Co Ab

(54) Menetelmä kuumetta alentavina, kipua lievittävinä ja tulehduksia vastusta-
vina aineina käyttökelpoisten 4-bentsoyyli-indaani-1-karboksyyli-happoyh-
disteiden valmistamiseksi - Förfarande för framställning av som feberned-
sättande, smärtstillande och inflammation motverkande medel användbara 4-
bensoyl-indan-1-karboxylsyraföreningar

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien 4-bentsoyyli-indaani-1-karboksyyli
happoyhdisteiden tai niiden johdannaisten valmistamiseksi, joiden yleis-
nen kaava on



(I)

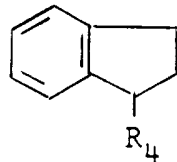
jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 voivat olla vety- tai halogeeniatomi,
1...4-hiiliatomi sisältävä alkyyliryhmä tai alempi alkoksiryhmä ja
 R_4 voi olla ryhmä COOH, CONH₂ tai COOEt.

Keksijät ovat laajalti tutkineet indaanijohdannaisten ja 1,2,3,4-
tetrahydronaftaleenijohdannaisten sarjaa, ja heidän on onnistunut
synteettisesti valmistaa edellä olevan kaavan (I) mukaisia uusia
yhdisteitä ja niiden johdannaisia, ja on todettu, että edellä maini-
tuilla yhdisteillä on huomattavia kuumetta alentavia, kipuja lievittä-
viä ja tulehduksia vastustavia ominaisuuksia.

Keksinnön kohteena on menetelmät näiden uusien yhdisteiden valmistamiseksi.

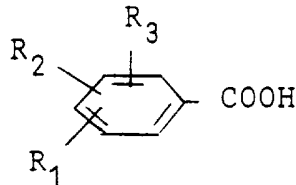
Keksinnön mukaan nämä uudet yhdisteet voidaan valmistaa siten, että

a) yhdiste, jonka yleinen kaava on



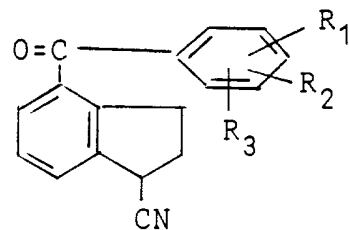
(II)

jossa kaavassa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan



mukaisen hapon tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa, jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä

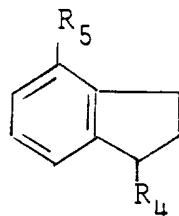
b) suoritetaan solvolyyysi yleisen kaavan



(VIII)

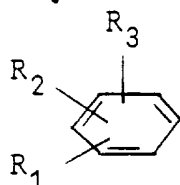
mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä,

c) saatetaan yhdiste, jonka yleinen kaava on



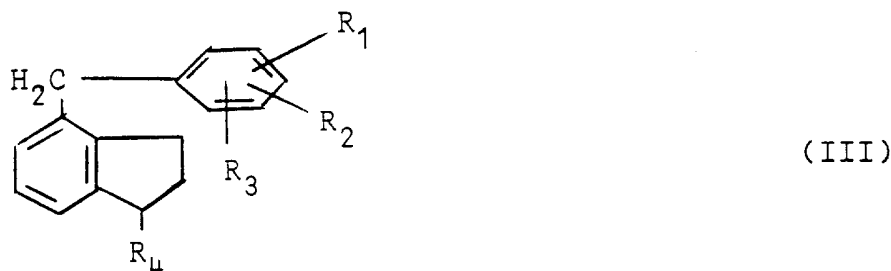
(I')

jossa kaavassa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä ja R_5 voi olla ryhmä COOH tai COCl , reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on



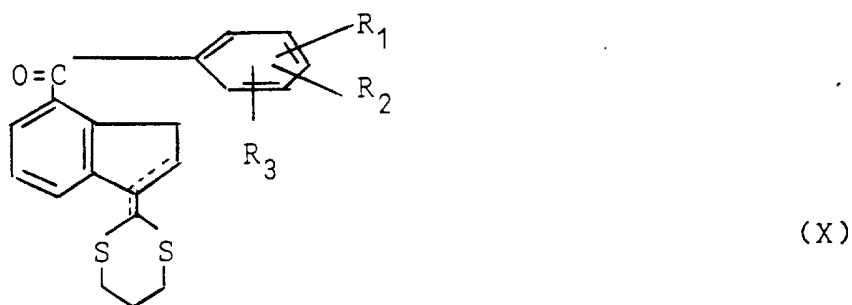
jossa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä,

d) hapetetaan yhdiste, jonka yleinen kaava on



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä tai

e) kohdistetaan solvolyyysi yhdisteeseen, jonka yleinen kaava on



jossa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä.

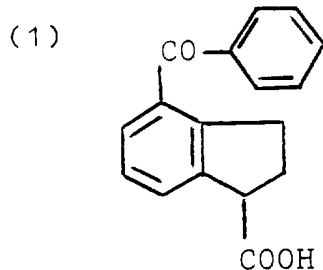
Yleisen kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä ja niiden johdannaisilla on huomattavat kipua alentavat, kuumetta laskevat ja tulehduksia lieventävät sekä muut vaikutukset, niiden myrkyllisyys on pieni, ja niillä on entistä vähemmän sivuvaikutuksia. Näiden ominaisuuksiensa ansiosta näitä yhdisteitä voidaan turvallisesti käyttää kipua lieventävinä, kuumetta alentavina, tulehduksia vastustavina ja muina lääkkeinä. Siinä tapauksessa, että kaavan (I) mukaista yhdistettä käytetään lääkkeenä, voidaan sitä antaa joko sellaisenaan tai sekoitettuna johonkin farmaseuttisesti hyväksyttävään kantimeen, laimentimeen ja/ tai liuottimeen suun kautta tai parenteraalisesti erilaisina annostusmuotoina, joista mainittakoon jauheet, rakeet, tabletit, kapselit, peräpuikot ja ruiskeet. Käytettäessä jotain näistä yhdisteistä sellaisen tautien kuin kroonisen nivelreumatismin, niveltulehduksen aiheuttaman muodonmuutoksen, selkärangan nivelrikon, nivelsärlyn ja noidanuolen, sitä annetaan suun kautta, jolloin normaaliannos täyskasvuiselle henkilölle on noin 10...1000 mg, kun taas muulla tavoin annettuna vastaava annos on 5...500 mg täyskasvuiselle henkilölle.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä on seuraavassa vertailtu FI-patenttihakemuksien 1959/73 ja 1960/73 mukaisiin läheisiin yhdisteisiin. Kokeessa A on keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden (1), (2), (3) ja (4) tulehdusta estäviä ominaisuuksia verrattu edellä mainituista patenttijulkaisuista tunnettuihin yhdisteisiin (5) ja (6). Tuloksista ilmenee keksinnön mukaisten uusien yhdisteiden paremmuus aikaisemmin tunnettuihin yhdisteisiin verrattuina.

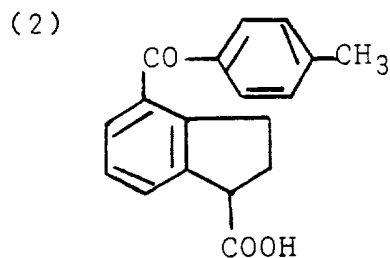
Kokeessa B keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteiden (D), (E), (F) ja (G) kipua lievittäviä ominaisuuksia on verrattu edellä mainituista patenttijulkaisuista tunnettuihin yhdisteisiin (A) ja (B) sekä näitä lähellä olevaan yhdisteeseen (C). Tuloksista ja varsinkin annosmääristä ilmenee keksinnön mukaisten uusien yhdisteiden paremmuus.

Koe A

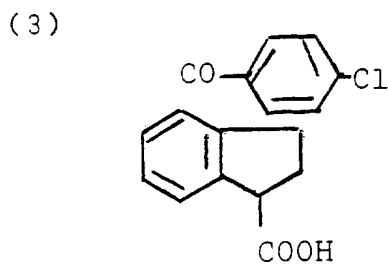
(1) Koeyhdiste:



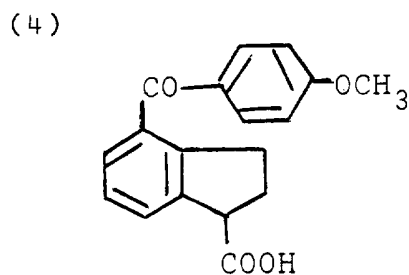
4-bentsoyyli-indaani-1-
karboksyylihappo



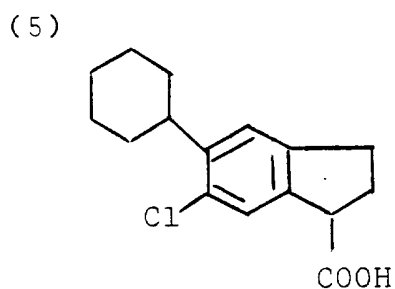
4-(p-toluoyyli)indaani-
1-karboksyylihappo



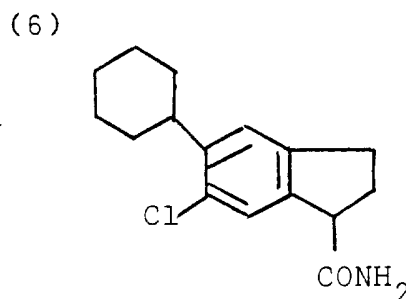
4-(p-klooribentsoyyli)in-
daani-1-karboksyylihappo



4-(p-metoksi-bentsoyyli)indaani-
1-karboksyylihappo



6-kloori-5-sykloheksyyli-
indaani-1-karboksyylihappo



6-kloori-5-sykloheksyyli-indaani-
1-karboksamidi

(2) Koemenetelmä

Koeyhdisteiden tulehdusta estävä vaikutus määritettiin carrageenin turvotusmenetelmällä Winterin mukaan (Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine, 111, 544 (1962)). Jokaisessa koeläinryhmässä oli 6 urospuolista rottaa, joiden toiseen takäpälään ruiskutettiin ihonalaisesti 0,05 ml 1 %:sta carrageenin-suspensiota fysiologisessa suolaliuoksessa. Kolme tuntia myöhemmin käsiteltyjen käpälien tilavuus mitattiin. Koeyhdistettä syötettiin eläimille tuntia ennen carrageenin injektointia. Yhdisteiden tulehdusta estävä vaikutus laskettiin estymisasteena (%).

(3) Tulokset on esitetty Taulukossa I

Taulukko I

Yhdiste	Suun kautta annettu annos (mg/kg)	Rottien lukumäärä	% Estovaikutus
(1)	0,38	6	38,8**
(2)	0,79	6	20,9*
(3)	0,42	6	39,5**
(4)	0,83	6	31,8**
(5)	1,0	6	31,6**
(6)	1,0	6	24,6*

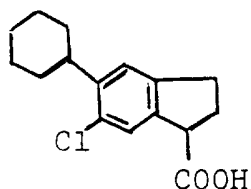
* : $P < 0,05$

** : $P < 0,01$

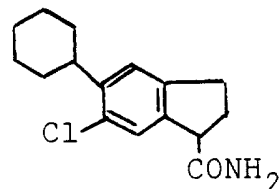
Koe B

(1) Koeyhdiste:

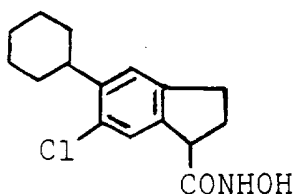
(A)

6-kloori-5-sykloheksyyli-
indaani-1-karboksyylihappo

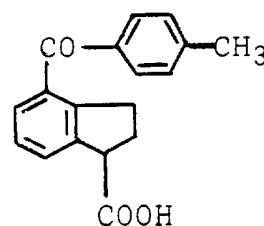
(B)

6-kloori-5-sykloheksyyli-
indaani-1-karboksamidi

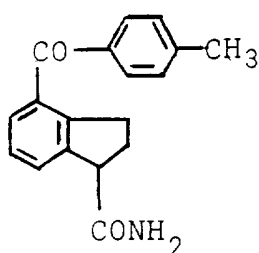
(C)

6-kloori-5-sykloheksyyli-
indaani-1-karbohydroksamiini-
happo

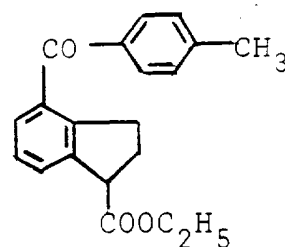
(D)

4-(p-metyylibentsoyyli)indaani-
1-karboksyylihappo

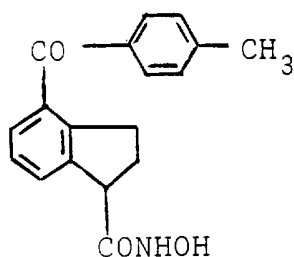
(E)

4-(p-metyylibentsoyyli)indaani-
1-karboksamidi

(F)

etyyli-4-(p-metyylibentsoyyli)-
indaani-1-karboksyylaatti

(G)

4-(p-metyylibentsoyyli)indaani-
1-karbohydroksamiinihappo

(2) Koemenetelmä

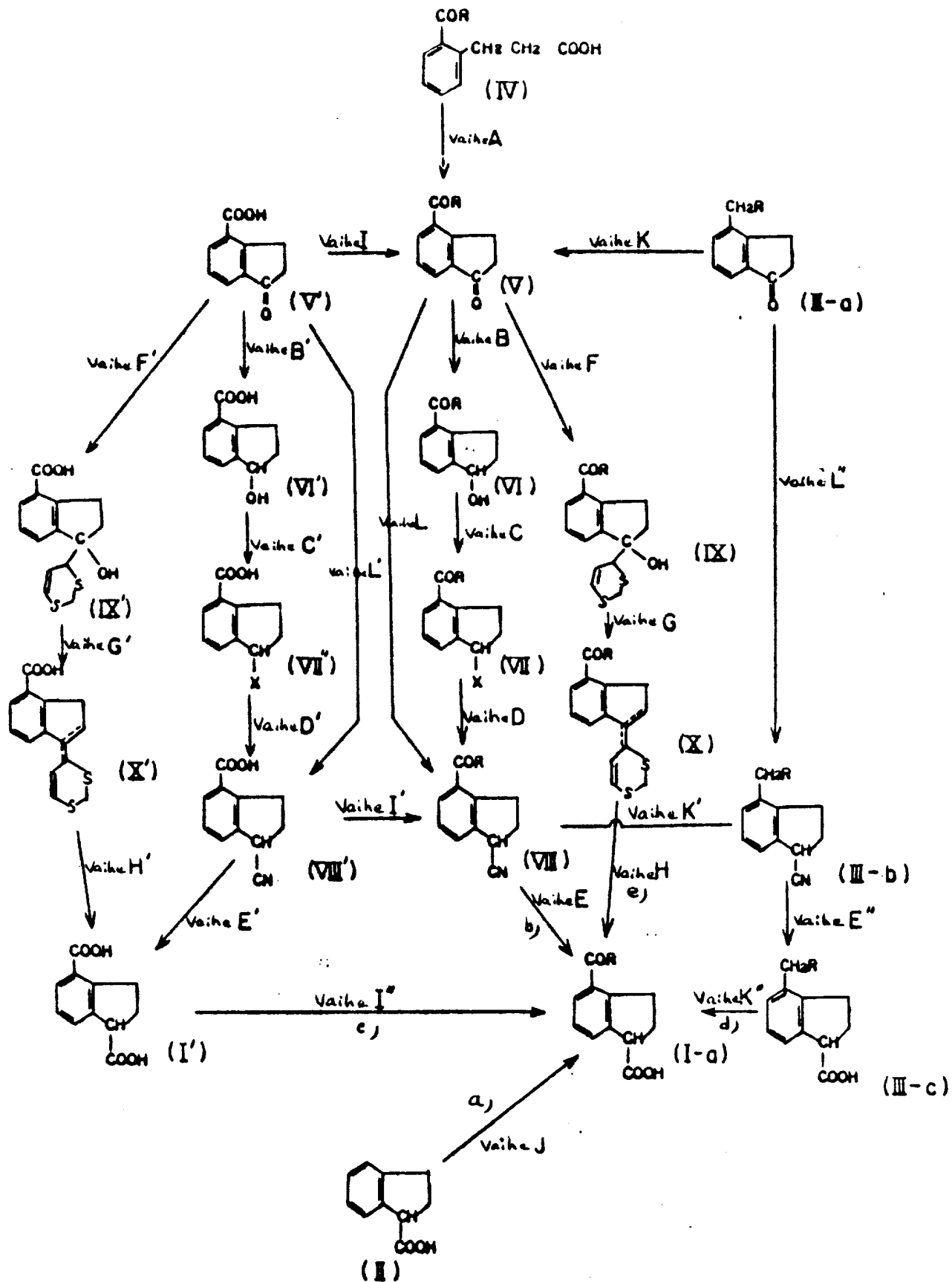
Koeyhdisteiden kivuntuntoa turruttava vaikutus määritettiin fenyylikinoni kiemurtelukokeella Siegmund' in et al mukaan (Siegmund, E., Cadmus, R. ja Lu, G :Proc. Soc. exp. Biol. Med. 95,729 (1957)). Jokaisessa koe-eläinryhmässä oli 10 kpl 4 viikkoa vanhaa urospuolista JCL-ICR-hiirtä, joiden paino oli 19 ± 2 g. Eläimiin ruiskutettiin vatsaontelonsisäisesti fenyylikinonin 0,02 %:sta vesiliuosta (liotettu lisäämällä 5% etanolia) 0,1 ml jokaista 10 g ruumiinpainoa kohti 30 minuuttia sen jälkeen kun koeyhdisteitä oli syötetty eläimille. 20 minuuttia fenyylikinoni-injektion jälkeen laskettiin kiemurtelu- ja venytysreaktioiden tiheys. Kivuntuntoa turruttava vaikutus laskettiin näiden reaktioiden estymisasteena (%).

(3) Tulokset on esitetty Taulukossa II

Taulukko II

Yhdiste	annos mg/kg	kiemurtelu- ja venytystiheys	reaktion estyminen (%)
kontrolli	----	$14,6 \pm 2,8$	----
A	12,5	$6,9 \pm 2,0$	52,7 *
B	50	$7,0 \pm 1,3$	52,1 *
C	50	$5,3 \pm 1,1$	63,7 *
D	0,39	$7,5 \pm 1,3$	48,6 *
	1,56	$2,8 \pm 0,9$	80,8 **
E	1,56	$6,6 \pm 1,4$	54,8 *
	3,13	$4,4 \pm 1,3$	69,9 **
F	1,56	$4,3 \pm 1,7$	70,5 **
	3,13	$4,7 \pm 2,0$	67,8 *
G	1,56	$4,2 \pm 0,9$	71,2 **
	3,13	$3,4 \pm 1,1$	76,7 **

* : $p < 0,05$ } verrattuna kontrolliin
 ** : $p < 0,01$ }



Edellä esitetyssä kaaviossa reaktiovaiheet J, E, I", K" ja H edustavat keksinnön mukaisia analogiamenetelmiä a, b, c, d ja e ja muut vaiheet edustavat lähtöaineiden ja välituotteiden valmistusmenetelmiä. Esitetyissä kaavoissa symboli R tarkoittaa fenyyliryhmää, joka voi olla substituoitu halogeenilla, alemmalla alkyylillä tai alemmalla alkoksilla. Symboli X tarkoittaa hydroksyyliyhymän kanssa muodostettua reaktiivista esterikomponenttia josta esimerkkinä mainittakoon happohalogeniditähteet ja substituoitujen tai substituomattomien alkyyli- ja aryylisulfonihappoestereiden tähteet.

Vaiheen (A) mukainen reaktio suoritetaan saattamalla yleisen kaavan (IV) mukainen yhdiste tai sen johdannainen molekyyllinsisäiseen sykloisointireaktioon.

Mainittu karboksyylihapon (IV) johdannainen voi olla mielivaltainen, kunhan se soveltuu tämän vaiheen tavoitteiden saavuttamiseen. Esimerkkinä mainittakoon happohalogenidit, happoanhydridit, esterit jne. Happohalogenideista mainittakoon muiden ohella happokloridi, happobromidi, happojodidi ja happofluoridi. Happoanhydriniä mainittakoon esimerkkinä karboksyylihapon (IV) anhydridi ja karboksyylihapon (IV) ja jonkin muun hapon (esim. orgaanisen hapon, kuten muurahaishapon, etikkahapon, jne., tai epäorgaanisen hapon, kuten piidioksidihapon, boorihapon, jne.) seka-anhydridi. Esterinä voi olla esim. yhdisteen (IV) p-nitrofenyyliesteri.

Vaiheen A mukainen molekyyllinsisäinen sykloisointireaktio suoritetaan yleensä sopivasti katalyytin läsnäollessa. Tällaisena katalyyttina voidaan käyttää mitä tahansa sellaista katalyyttia, jota yleisesti käytetään Friedel-Craft-reaktioissa, toisin sanoen Friedel-Craft-katalyytteja.

Esimerkkinä mainittakoon Lewis-happo (esim. alumiinikloridi, alumiinibromidi, alumiinifluoridi, rautakloridi, rautabromidi, antimonikloridi, antimonibromidi, titaanikloridi, tinakloridi, tinabromidi, sinkkikloridi, sinkkibromidi, vismutkloridi, booritrifluoridi, jne.), mineraalihatot, esim. rikkihappo, fosforihappo, polyfosforihappo, jne., sekä fluorivety ja monet muut. Siinä tapauksessa, että näiden katalyyttien joukosta käytetään Lewis-happoa, voidaan reaktiojärjestelmään lisätä alkalimetallihaloidia (esim. kaliumkloridia, natrium-

kloridia, natriumbromidia, kaliumbromidia, natriumjodidia, kaliumjodidia). Tällaisen katalyytin määrä on enemmän tai vähemmän valinnanvarainen, mutta on sopivasti rajoissa noin 1...10 moolia yhdisteen (IV) tai sen reaktiokykyisen johdannaisen moolia kohden. On kuitenkin muistettava, että käytettäessä mainittua mineraalihappoa tai fluorivetyä katalyyttina, voidaan sitä käyttää niin suurin määrin, että se myös toimii liuottimena. Reaktion tämä vaihe voidaan suorittaa ilman liuotinta tai liuottimessa. Tähän tarkoitukseen voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, kunhan se on inertti esiintyvään reaktioon nähden. Esimerkkeinä mainittakoon nitrobentseeni ja halogenoidut hiilivedyt (esim. metyleenikloridi, etyleenikloridi, 1,1,2,2-tetrakloorietaani, klooribentseeni, jne.). Reaktio-olosuhteet, kuten reaktiolämpötila ja -aika ovat enemmän tai vähemmän valinnavaraisia, mutta suoritettu lämpötila-alue on rajoissa huoneenlämpö...noin 200 °C.

Täten saatu yleisen kaavan (V) mukainen yhdiste voidaan helposti eristää ja puhdistaa soveltamalla tavanomaisia erotus- ja puhdistusmenetelmiä, esim. uuttamista, uudelleenkiteyttämistä, kromatografointia, jne.

Vaiheen (B) reaktio suoritetaan pelkistämällä yleisen kaavan (V) mukainen yhdiste.

Tähän pelkistämiseen voidaan käyttää mitä tahansa menetelmää, jonka avulla karbonyyliryhmä pelkistetään alkoholiksi. Käytännön tarkoituksia varten mainittakoon esimerkkeinä useita pelkistysmenetelmiä, nimittäin pelkistäminen, jossa käytetään metallihydridiä, esim. natriumboorihydridiä tai litiumalumiinihydridiä, katalyyttinen pelkistäminen, jossa käytetään metallikatalyyttia, esim. palladiumia, nikkeliä, platinaa, rautaa, rodiumia, iridiumia, jne. alkalimetallikäyttöön perustuva pelkistäminen, esim. natrium, litium, kalium tai senkaltainen yhdessä vetyä luovuttavan liuottimen, esim. alkoholin, nestemäisen ammoniakkin ja senkaltaisen kanssa, ja sellainen pelkistäminen, jossa käytetään metallin, esim. rodiumin, iridiumin tai senkaltaisen kompleksista metalliyhdistettä. Kaikki tässä mainitut pelkistämisosprosessit edistyvät yleensä jäädytettäessä tai lämmitettäessä, eikä reaktiolämpötila ja -aika ole erikoisen kriittinen, ja suosittu lämpötila-alue on noin -35...noin 100 °C.

Katalyyttisesti pelkistettäessä vetyä syötetään joko normaalipaineisena tai korotetussa paineessa, eikä vedyn paineelle ole asetettu erikoisia rajoja. Litiumalumiinihydridiä käytettäessä on sopivasti käytettävä vedettömiä eetteriliuottimia (esim. etyylietteriä, propyylietteriä, isopropyylietteriä, tetrahydrofuraania, dioksaania, etyleeniglykoli-dimetyylietteriä, etyleeniglykoli-dietyylietteriä, jne.), kun taas nestemäinen ammoniakki ja kuivat alkoholit (esim. metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli, butanoli, isobutanoli, jne.) mm. soveltuvat käytettäväksi alkalimetallien yhteydessä. Muissa tapauksissa käytetään vettä, alkoholeja, eettereitä, jne., vaikka mitään erikoista rajoitusta ei ole asetettu liuotintyypille, kunhan tämä liuotin ei häiritse tavoiteltua reaktiota. Täten saatu kaavan (VI) mukainen yhdiste voidaan eristää ja puhdistaa soveltamalla sinänsä tunnettuja menetelmiä, esim. tislaamalla, uudelleenkiteyttämällä, pylväskromatografoimalla, jne.

Vaiheen C reaktio suoritetaan kohdistamalla kaavan (VI) mukaiseen yhdisteeseen reaktio, joka antaa tulokseksi reaktiivisen esterin, niin että saadaan kaavan (VII) mukainen yhdiste.

Niistä reaktioista, jotka johtavat reaktiivisen esterin muodostumiseen, mainittakoon halogenointi ja ne reaktiot, jotka johtavat sulfonihappoestereiden muodostumiseen.

Halogenointireaktio voidaan suorittaa esim. niin, että haloidivety vedettömänä tai vesiliuoksena (kloorivetykaasuna, bromivetykaasuna, kloorivetyhappona, bromivetyhappona, jodivetyhappona, jne.), tionyylihaloidi (esim. tionyylikloridi, tionyylibromidi, tionyylijodidi, jne.), fosforihaloidi (esim. fosforipentakloridi, fosforitrikloridi, fosforitribromidi, fosforitrijodidi, jne.), fosforioksidikloridi, punainen fosfori ja halogeeni, kuten bromi tai jodi, alkalimetallijodidi (esim. natriumjodidi, kaliumjodidi, jne.) ja fosforihappo jne., saatetaan vaikuttamaan joko yksistään tai yhdistelminä yhdisteeseen (VI). Reaktio voidaan suorittaa katalyytin läsnäollessa tai ilman katalyyttia. Katalyytti valitaan yleensä orgaanisten amiinien, esim. pyridiinin, aromaattisten amiinien, (esim. dimetyylianiiliinin, dietyylianiiliinin, jne.) ja alifaattisten amiinien (esim. trietyyliamiinin, jne.) joukosta.

Reaktio edistyy liuotimessa tai ilman liuotinta. Mahdollisesti

käytetty liuotin voi olla mitä tahansa tyyppiä, kunhan se on inertti reaktioon nähden. Reaktioon nähden inerttien liuottimien esimerkkeinä mainittakoon bentseeni, tolueeni, ksyleeni, klooribentseeni, heksaani, halogenoidut hiilivedyt (esim. kloroformi, metyleenikloridi, etyleenikloridi, 1,1,2,2-tetrakloorietaani, jne.). Vaikka reaktiolämpötila riippuu reaktiokomponenteista ja mahdollisesti käytetystä liuottimesta, edistyy reaktio yleensä lämpötila-alueella, joka sijaitsee jäädyttämisen ja lämmittämisen välillä ja sopivasti on rajoissa noin 0...noin 100 °C, eikä reaktioaikaan ole asetettu mitään rajoituksia.

Siinä tapauksessa, että yleisen kaavan (VI) mukainen alkoholi halutaan muuttaa sulfonihappoesteriksi, voidaan soveltaa sulfoniesteröinti-reaktiota. Niinpä sellainen sulfonihappo tai sulfonyylikloridi, joka vastaa yhdisteen (VII) symbolin X määrittelyssä mainittua sulfonihappoesteriä, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (VI) mukaisen alkoholin kanssa. Vaikkakin reaktio edistyy ilman katalyyttia, se edullisemmin suoritetaan katalyytin läsnäollessa. Katalyyttina käytetään yleensä emäksistä katalyyttia. Yleisimpiä katalyytteja ovat dimetyyli-formamidi ja pyridiini samoin kuin aromaattiset amiinit ja alifaattiset amiinit, jotka on mainittu tämän vaiheen halogenoinnin yhteydessä. Mitä liuottimeen tulee, voidaan tällaista emäksistä ainetta käyttää suurena ylimääränä niin, että se myös toimii liuottimena. On myös mahdollista käyttää reaktioon nähden inerttejä liuottimia, joista mainittakoon bentseeni, tolueeni, ksyleeni, klooribentseeni, heksaani, halogenoidut hiilivedyt (esim. kloroformi, metyleenikloridi, etyleenikloridi, 1,1,2,2-tetrakloorietaani, jne.). Vaikka reaktiolämpötila ja -aika ovat pääasiallisesti valinnanvaraiset, on sopiva lämpötila rajoissa noin 0...noin 50 °C.

Täten saatu yhdiste (VII) voidaan erottaa ja puhdistaa soveltamalla sinänsä tunnettuja erottamis- ja puhdistusmenetelmiä, esim. uudelleenkiteyttämistä, tislausta, kromatografointia, jne.

Vaiheen D reaktio suoritetaan saattamalla yleisen kaavan (VII) mukainen yhdiste reagoimaan syanidin kanssa. Reaktioon soveltuvana syanidina mainittakoon alkuaineiden periodisen taulukon ryhmään I kuuluvien metallien suolat, joten voidaan käyttää esim. natriumsuolaa, kaliumsuolaa, kuparisuolaa, hopeasuolaa, jne.

Reaktio voidaan yleensä suorittaa katalyytin avulla tai ilman katalyyttia. Katalyyteista mainittakoon kvaternääriset ammoniumhaloidit. Kvaternääriset ammoniumionit voivat olla substituoituja alkyyliryhmillä, joissa on noin 1...20 hiiliatomia. Näistä mainittakoon suoraketjuiset tai haarautuneet alkyyliryhmät, esim. tetra-aralkyyliammonium, jne. Esimerkkeinä mainittakoon tetrabutyyliammonium, trietyyliheksadekyyliammonium, trietylibentsyyliammonium, jne. Haloidi-ionien esimerkkeinä mainittakoon kloridit, bromidit, jne. Edelleen voidaan syanidin ja katalyytin asemesta käyttää ammoniumsyanidia. Tässä yhteydessä ammoniumionina voi olla jokin edellä mainittu ammoniumioni.

Reaktioaika, -lämpötila ja muut olosuhteet eivät ole erikoisen kriittisiä, mutta reaktiolämpötila on sopivasti noin 0...noin 100 °C. Liuottimena siinä tapauksessa, että reaktio suoritetaan ilman katalyyttia, käytetään sopivasti esim. dimetyylisulfoksidia, N,N-dimetyyli-formamidia, heksametyylifosforitriamidia, alkoholeja (esim. metanolia, etanolia, propanolia, isopropanolia, jne.), asetonia ja vettä. Käytettäessä ammoniumsyanidia tai katalyyttia käytetään liuottimena sopivasti vettä.

Tuloksena saatu yleisen kaavan (VIII) mukainen yhdiste voidaan erottaa ja puhdistaa soveltamalla sinänsä tunnettuja menetelmiä, esim. tislamalla, uudelleenkiteyttämällä, kromatografoimalla, jne.

Vaiheen E reaktio suoritetaan kohdistamalla yleisen kaavan (VIII) mukaiseen yhdisteeseen solvolyyysi, jolloin solvolyyysi yleisesti voi olla hydrolyysi, jossa vettä käytetään liuottimena, tai alkoholyysi, jossa alkoholia käytetään liuottimena.

Tämän lisäksi esiintyy tapauksia, joissa esim. fenolia käytetään liuottimena. Solvolyyysi suoritetaan yleensä katalyytin läsnäollessa, jolloin katalyyttien esimerkkeinä mainittakoon haloidivedyt, (esim. kloorivety, bromivety, jodivety), mineraalihatot, esim. kloorivetyhappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, polyfosforihappo, jne., orgaaniset hapot, kuten muurahaishappo, etikkahappo, p-tolueenisulfonihappo, β-naftaleenisulfonihappo, jne., vaiheen A yhteydessä mainitut Lewis-hapot, alkalimetallihydroksidit, esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, jne., maa-alkalimetallihydroksidit, esim. kasliumhydroksidi, bariumhydroksidi, jne., metalli-

alkoholaatit, jotka alemmat alkoholit, jotka sisältävät alkyyleja, joissa on noin 1...4 hiiliatomia (esim. metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli, butanoli, isobutanoli, sek.-butanoli, tert.-butanoli, jne) muodostavat alkalimetallien, esim. natriumin, kaliumin, jne. kanssa, vetyperoksidi, perhapot, esim. peretikkahappo, perbentsoehappo, jne. Näitä katalyytteja käytetään joskus yksistään tai joskus taas yhdistelminä. Vaikka reaktiolämpötila vaihtelee käytetyn katalyyttityypin perusteella, suoritetaan reaktio yleensä jäähdyttämällä, huoneenlämmössä tai kuumentamalla, sopivasti noin 0...noin 100 °C:ssa. Reaktioaika on käytännöllisesti katsoen valinnanvarainen. Tuotteen (I-a) rakenne riippuu käytetyistä reaktio-olosuhteista, jotka voidaan valita halutun yhdisteen mukaan.

Esim. siinä tapauksessa, että alkoholia käytetään yleisen kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen liuottimena, ja katalyyttina käytetään haloidivetyä, esim. kloorivetyä, bromivetyä, jne., rikkihappoa, p-tolueenisulfonihappoa, jne., saadaan yhdiste (I-a), jonka karboksyyli-ryhmä muuttuu käytettyä alkoholia vastaavaksi esteriksi. Kun kaavan (VIII) mukainen yhdiste hydrolysoidaan veden avulla, saadaan yhdiste, jonka karboksyyli-ryhmä muuttuu karbamoyyli-ryhmäksi ($-\text{CONH}_2$), ja tehokkaissa olosuhteissa happoamidi edelleen hydrolysoituu vapaaksi hapoksi. Tätä menetelmää sovellettaessa voidaan tietenkin eristää muodostunut happoamidi ja sitten hydrolysoida se karboksyylihapoksi.

Happoamidi saadaan siinä tapauksessa, että katalyyttina käytetään konsentroitua rikkihappoa, konsentroitua haloidivetyliuosta tai senkaltaista, jolloin samalla jäähdytetään, kun polyfosforihappoa käytetään katalyyttina ja lämmitetään, tai booritrifluoridia käytetään huoneenlämmössä, muutamien esimerkkien mainitsemiseksi. Saadaan yhdiste (I-a), jonka karboksyyli-ryhmä on vapaa siinä tapauksessa, että käytetään rikkihappoa, alkalimetallihydroksidia tai senkaltaista ja lämmitetään. Kun yhdiste (VIII) solvolysoidaan muulla liuottimella kuin vedellä, esiintyy käytettyjen reaktio-olosuhteiden mukaan tapauksia, joissa vapaa happo muodostuu suoraan eikä siis muodostu happoamidia välivaiheena.

Tämän vaiheen reaktion avulla valmistettu yleisen kaavan (I-a) mukainen yhdiste voidaan sitten puhdistaa soveltamalla sinänsä tunnettuja erottamismenetelmiä, esim. uudelleenkiteyttämistä, tislausta, kromatografointia, jne.

Edellä selitetyn tavan avulla saadussa yleisen kaavan (I-a) mukaisessa syklisessä karboksyylihapossa on sen molekyylin 1-asemassa epäsymmetrinen hiiliatomi, joten tämä happo voidaan sinänsä tunnetulla tavalla jakaa optisiksi isomeereiksi, toisin sanoen d- ja l-yhdisteiksi.

Vapaiden karboksyylihappojohdannaisten optisesti aktiiviset muodot voidaan täten eristää liuottamalla raseeminen, vapaa happo sopivaan inerttiin liuottimeen, joista mainittakoon kloroformi, aseton, bentseeni, heksaani, eetteri, vesi, metanoli, etanoli, asetonitriili taiseenkaltainen, saattamalla happo reagoimaan optisesti aktiivisen emäksen kanssa erottamalla muodostunut suola tai amidi diastereoisomeereiksi käyttämällä hyödyksi niiden erilaista liukoisuutta, ja sitten käsittelemällä niitä hapon avulla. Optisesti aktiivinen vapaa karboksyylihapo voidaan myös eristää valmistamalla esteri raseemisesta vapaasta haposta ja sopivasti optisesti aktiivisesta alkoholista, erottamalla esteri diastereoisomeereiksi sinänsä tunnetulla tavalla, esim. uudelleenkiteyttämällä, tislaamalla, tai kromatografoimalla, ja tämän jälkeen hydrolysoimalla esteri hapon tai emäksen avulla. Esimerkkinä tässä yhteydessä käytettävästä optisesti aktiivisesta emäksestä mainittakoon emäksiset amiinit, kuten kiniini, brusiini, kinkonidiini, kinkoniini, dehydroabietyyliamiini, hydroksihydrinidiamiini, mentyyliamiini, morfiini, α -fenylylietyyliamiini, fenylylioksinaftyylimetyyliamiini, kinidiini, strykniini, jne., emäksinen aminohappo, esim. lysyyni, arginiini, jne., aminohappo-estერი, jne.

Optisesti aktiivisen alkoholin esimerkkinä mainittakoon borneoli, mentoli, 2-oktanoli, jne.

Vaiheet B', C', D' ja E' voidaan toteuttaa ryhtymällä samanlaisiin toimenpiteisiin kuin vastaavissa vaiheissa B, D, C ja E. Näissä tapauksissa voi vaiheissa B', C', D' ja E' lähtöyhdisteenä käytetyt yhdisteet (V'), (VI'), (VII') ja (VIII') olla myös näiden yhdisteiden johdannaisia. Nämä johdannaiset ovat samoja kuin edellä mainittiin yhdisteen (I) yhteydessä.

Vaihe "E" suoritetaan ryhtymällä samoihin toimenpiteisiin kuin vaiheissa E.

Vaiheen F reaktio suoritetaan saattamalla kaavan (V) mukainen yhdiste

reagoimaan 1,3-ditiaanin kanssa.

Reaktio suoritetaan sopivasti emäksen läsnäollessa. Emäksistä voidaan esimerkkeinä mainita alkalimetallihydroksidit (natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, jne.), alkalimetallihydridit (esim. natriumhydridi, litiumhydridi, jne.), alkalimetallialkoholaatit (esim. natriummetylaatti, natriumetylaatti, natriumtert.-butylaatti, kaliumtert.-butylaatti, natriumtert.-amylaatti, jne.), alkalimetalliamidit (esim. natriumamidi, kaliumamidi, litiumamidi, natriumpiperidiini, kaliumpiperidiini, litiumpiperidiini, natriumdietyyliamidi, kaliumdietyyliamidi, litiumdietyyliamidi, natriumdi-isopropyyliamidi, kaliumdi-iso-propyyliamidi, litiumdi-isopropyyliamidi, litium-bis-trimetyylisilyyliamidi, litiumdisykloheksyyliamidi, jne.), n-butyyllilitium, triton-B, jne.

Reaktio suoritetaan yleensä liuottimen läsnäollessa. Tähän tarkoitukseen voidaan käyttää melkein mitä tahansa liuotinta, kunhan se on inertti reaktioon nähden. Esimerkkinä mainittakoon, että edullisesti voidaan käyttää eettereitä (esim. dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania, dioksaania, 1,2-dimetoksietaania, 1,2-dietoksietaania, dietyleeniglykolia, dimetyylieetteriä, jne.), bentseeniä, tolueenia, ksyleeniä, metanolia, etanolia ja vettä.

Vaikka 1,3-ditiaanin määrä ja emäksen määrä ovat laajalti valinnanvaraisia, on niitä sopivasti käytettävä suhteessa noin 1...noin 2 moolia yhdisteen (VI)moolia kohden.

Reaktiolämpötila voi sopivasti olla rajoissa noin -30°C ...käytetyn liuottimen kiehumalämpötila, ja reaktioaika on sopivasti noin 5...25 tuntia.

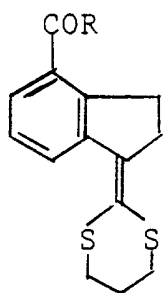
Täten saatu yhdiste (IX) voidaan helposti eristää soveltamalla sinänsä tunnettua menetelmää.

Vaiheen G reaktio suoritetaan dehydratoimalla yhdiste (IX).

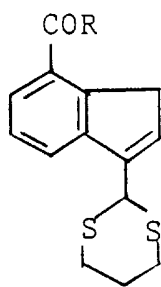
Dehydratoinnissa käytetään sopivasti vedenpoistoainetta. Tähän tarkoitukseen voidaan käyttää mineraalihappoja (esim. rikkihappoa, fosforihappoa, fosforihapoketta, kloorivetyhappoa, jne.), fosforioksidikloridia, tionyylikloridia, aryylisulfonihappoja (esim. bentseeni-

sulfonihappoa, p-tolueenisulfonihappoa, β -naftaleenisulfonihappoa, jne.), etikkahappoa ja sen johdannaisia (esim. trifluorietikkahappoa, trikloorietikkahappoa, jne.), ja alempia alkyylisulfonihappoja (esim. metaanisulfonihappo, etaanisulfonihappo, propaanisulfonihappo, jne.) vain muutamia mainitakseen. Liuottimina voidaan käyttää melkein mitä tahansa liuotinta, kunhan se ei häiritse reaktiota. Reaktiolämpötila voi olla esim. jäädyttämällä alennettu lämpötila, ja ylärajana on noin 150 °C, joten reaktiolämpötila on enemmän tai vähemmän valinnanvarainen.

Täten saatu, kaavan (X) mukainen yhdiste voi omata kaksi eri rakennetta (X-a) ja (X-b), jotka on esitetty seuraavassa.



(X-a)



(X-b)

Vaiheen H reaktio suoritetaan kohdistamalla yhdisteeseen (X) solvolyyysi. Solvolyyysi tarkoittaa yleensä hydrolyysiä, jossa liuottimena käytetään vettä, tai alkoholyysiä, jossa liuottimena käytetään alkoholia (esim. metanolia, etanolia, propanolia, isopropanolia, butanolia, isobutanolia, sek.-butanolia, tert.-butanolia, bentsyyli-alkoholia, jne.), vaikka liuottimena myös voidaan käyttää fenolia.

Solvolyyysi suoritetaan yleensä katalyyttin läsnäollessa. Katalyyttinä voidaan käyttää haloidivetyä (esim. kloorivetyä, bromivetyä, jodivetyä, jne.), mineraalihappoja, esim. kloorivetyhappoa, bromivetyhappoa, jodivetyhappoa, rikkihappoa, fosforihappoa, polyfosforihappoa, jne., orgaanisia happoja, esim. muurahaishappoa, etikkahappoa, p-tolueenisulfonihappoa, β -naftaleenisulfonihappoa, jne., raskaita metallisuoloja (esim. elohopeakloridia, elohopeabromidia, elohopeafluoridia, elohopeasulfaattia, kuparikloridia, kuparibromidia, jne.). Näitä katalyytteja käytetään milloin yksistään ja milloin kahden tai kolmen yhdistelminä. Reaktiolämpötila riippuu reaktio-olosuhteista, kuten liuottimen ja katalyyttin tyypistä, mutta reaktio voidaan yleensä

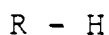
suorittaa jäädyttämällä, huoneenlämmössä tai lämmittämällä, sopivasti noin 0...noin 120 °C:ssa.

Reaktioaika on valinnanvarainen kaikissa käytännöllisissä rajoissa. Tämän reaktion haluttu yhdiste (I-a) saadaan eri muotoina sen karboksyylifunktion yhteydessä reaktio-olosuhteiden vaikutuksesta. Haluttu yhdiste (I-a), jolla karboksyylifunktion yhteydessä on halutut johdannaiset, voidaan saada valitsemalla asianmukaiset reaktio-olosuhteet. Niinpä siinä tapauksessa, että yhdiste (VI) hydrolysoidaan, saadaan tuote (I-a) vapaana happona. Yhdisteen (VI) alkoholyysi antaa tulokseksi yhdisteen (I-a), jonka karboksyyli-ryhmä on käytettyä alkoholia vastaava esteröity karboksyyli-ryhmä. Valitsemalla edelleen tässä solvolyyysissä määrätyt reaktio-olosuhteet, voidaan myös saada yhdiste (I-a) sellaisena, että siinä oleva karboksyyli-ryhmä on esteröitynyt tai de-esteröitynyt.

Yhdisteet (I-a) voidaan erottaa optisiksi isomeereiksi soveltamalla sinänsä tunnettuja menetelmiä, jotka voivat vastata vaiheissa E mainittuja.

Vaiheet F', G' ja H' suoritetaan ryhtymällä samanlaisiin menetelmiin kuin vastaavissa vaiheissa F, G ja H. Näissä tapauksissa yhdisteet (V'), (IX') ja (X'), joita käytetään lähtöaineyhdisteinä vastaavissa vaiheissa F', G' ja H', voivat olla karboksyylifunktion luona olevia johdannaisia, jotka voivat olla samoja, jotka on mainittu yhdisteen (I) karboksyylifunktion yhteydessä olevien johdannaisten määritelmässä.

Vaiheen I reaktio suoritetaan saattamalla kaavan (V') mukainen yhdiste reagoimaan yleisen kaavan



(XII)

kanssa, jolloin R tarkoittaa samaa kuin edellä.

Lähtöyhdisteenä (V') voi olla myös yhdisteen (V') johdannainen. Tällaisena johdannaisena mainittakoon vaiheen B' lähtöyhdisteiden yhteydessä mainitut johdannaiset, samoin kuin p-nitrofenyyliesteri ja happohaloidi, esim. happokloridi, happobromidi, happojodidi, jne. Siinä tapauksessa, että yhdiste (V') on vapaa karboksyylihapo, voidaan

se ensin muuttaa johdannaiseksi, johon sitten kohdistetaan haluttu reaktio. Yhdisteen (V') ollessa reaktiivinen johdannainen voidaan se ensin muuttaa vapaaksi karboksyylihapoksi, johon sitten puolestaan kohdistetaan haluttu reaktio. Tämä reaktio suoritetaan yleensä katalyytin läsnäollessa, jona yleensä voidaan käyttää Friedel-Craft-reaktioiden yhteydessä käytettyjä katalyytteja, toisin sanoen n.s. Friedel-Craft-katalyytteja. Esimerkkeinä mainittakoon metallihaloidit (esim. alumiinikloridi, alumiinibromidi, alumiinifluoridi, rautakloridi, rautabromidi, antimonikloridi, antimonibromidi, titaanikloridi, tinakloridi, tinabromidi, sinkkikloridi, sinkkibromidi, vismutkloridi, jne.), Lewis-hapot, esim. boorifluoridi, mineraalihapot, esim. rikkihappo, fosforihappo, polyfosforihappo, jne., fluori-vety- jne. Reaktio suoritetaan sopivasti liuottimen läsnäollessa, jona voi olla yleisen kaavan (XII) mukainen aromaattinen yhdiste tai mikä tahansa reaktioon nähden inertti liuotin. Tällaisista reaktioon nähden inerteistä liuottimista mainittakoon esimerkkeinä hiilidisulfidi, nitrobenseeni, halogenoidut hiilivedyt (esim. metyleenikloridi, etyleenikloridi, 1,1,2,2-tetrakloorietaani, jne.), jne.

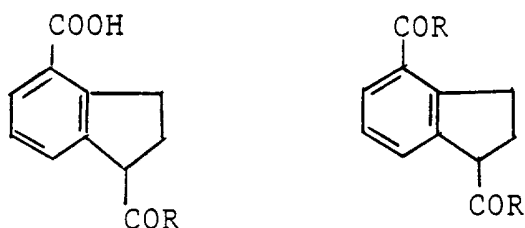
Siinä tapauksessa, että esim. rikkihappoa, polyfosforihappoa tai flurivetyä käytetään katalyyttina, voidaan sitä käyttää suurin ylimäärin siten, että se samalla toimii liuottimena. Friedel-Craft-katalyyttia käytettäessä on suhde tavallisesti noin 1...6 moolia yleisen kaavan (V') mukaisen karboksyylihapon tai sen reaktiivisen johdannaisen moolia kohden. Vaikkakin reaktio-olosuhteet, kuten lämpötila ja aika, eivät ole erikoisen kriittisiä, on käytännössä edullinen lämpötila jossain alueella -15°C ...lähellä käytetyn liuottimen kiehumapistettä. Lämpötilaa voidaan nostaa tai alentaa edellä mainitulla alueella. Reaktioaika on yleensä 1...5 tuntia, vaikka se riippuu käytetystä lähtöyhdisteestä, katalyytista ja liuottimesta. Saatu yleisen kaavan (V) mukainen yhdiste voidaan eristää ja puhdistaa soveltamalla sinänsä tunnettuja menetelmiä esim. tislausta, uudelleenkiteyttämistä, pylväskromatografointia, jne.

Vaiheet I' ja I'' suoritetaan samalla tavalla kuin vaihe I.

Näissä vaiheissa voivat lähtöyhdisteet olla yhdisteen (VIII') tai (I') reaktiivisia johdannaisia, jotka on mainittu vaiheen I lähtöyhdisteen määrittelyssä. Lisäksi voi vaiheen I'' lähtöyhdisteenä

(I') olla muu kuin bentseenirenkaan karboksyylifunktion johdannainen. Johdannaiset voivat olla samat kuin yhdisteen (I) yhteydessä määritellyt.

Vaikka vaiheen I" reaktiossa syntyy tuloksena yhdisteen (I-a) ja seuraavien kaavojen mukaisten yhdisteiden seos

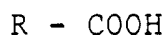


joissa kaavoissa R tarkoittaa samaa kuin edellä, voidaan tavoiteltu yhdiste (I-a) erottaa ja puhdistaa soveltamalla sinänsä tunnettuja eristämismenetelmiä, kuten uudelleenkiteyttämistä, tislausta, kromatografointia, jne.

Yhdisteet (I-a) voidaan saada sopivan muotoisina, esim. vapaana happona, esterinä, suolana, jne. ryhtymällä vaiheessa E mainittuihin toimenpiteisiin.

Yhdisteet (I-a) voidaan edelleen hajottaa optisiksi isomeereiksi vaiheessa E selitetyllä tavalla.

Vaiheen J reaktio suoritetaan saattamalla yleisen kaavan (II) yhdiste reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on



(XIII)

jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin edellä.

Yhdiste (II) voi olla karboksyylihapon johdannainen, joka on mainittu yhdisteen (I) yhteydessä. Yhdiste (XIII) voi olla karboksyylihapon reaktiivinen johdannainen, joka on mainittu vaiheen A lähtöyhdisteen (IV) yhteydessä. Yleisen kaavan (XIII) mukaisen karboksyylihapon tai kaavan (XIII) reaktiivisen johdannaisen määrä on sopivasti noin 1...noin 10 moolia yleisen kaavan (II) tai karboksyylifunktion luona olevan johdannaisen moolia kohden.

Reaktio suoritetaan yleisesti selitettynä sopivasti siten, että läsnä on liuotinta ja katalyyttia. Liuottimena voi olla mikä tahansa reaktioon nähden inertti liuotin, joista esimerkkeinä mainittakoon hiilidisulfidi, nitrobenstseeni, halogenoidut hiilivedyt (esim. metyleenikloridi, etyleenikloridi, 1,1,2,2-tetrakloorietaani, klooribentseeni, diklooribentseeni, jne.), jne. Reaktion katalyytteina voidaan käyttää n.s. Friedel-Craft-katalyytteja. Vaikka tällaisen käytetyn katalyytin määrän ei tarvitse olla suurempi kuin noin 1...noin 1,5 moolia yleisen kaavan (XIII) mukaisen karboksyylihapon tai sen reaktiivisen johdannaisen moolia kohden, voidaan mitä tahansa edellä mainittua mineraalihappoa, haloidivetyä, jne., käyttää niin suurin ylimäärin, että se samalla toimii liuottimena. Reaktio-olosuhteet, kuten lämpötila ja aika, ovat laajalti valinnanvaraiset.

Käytännölliseltä kannalta reaktiolämpötilat normaalisti ovat alueella -15°C ...käytetyn liuottimen kiehumapiste, ja reaktiojärjestelmää voidaan jäähdyttää tai lämmittää sopivasti tällä lämpötila-alueella. Reaktioaika on yleensä noin 1...noin 4 tuntia, vaikka se riippuu käytettyjen lähtöyhdisteiden, katalyyttien ja liuottimien luonteesta.

Tämän keksinnön mukainen reaktio ei aiheuta ainoastaan tavoitellun yhdisteen (I-a) tai sen johdannaisen muodostumista, vaan myös voi muodostua seuraavan yleisen kaavan



mukaista yhdistettä, jossa kaavassa R ja n tarkoittavat samaa kuin edellä.

Yhdisteet (I-a) voidaan erottaa ja puhdistaa soveltamalla sinänsä tunnettuja menetelmiä, kuten uudelleenkiteyttämistä, tislausta ja kromatografointia.

Yhdiste (I-a) voidaan saada sopivana muotona, esim. vapaana happona, esterinä, suolana, jne., ryhtymällä vaiheessa E mainittuihin menettelytoimenpiteisiin.

Yhdiste (I-a) voidaan myös hajottaa optisiksi isomeereiksi vaiheessa E selitetyllä tavalla.

Vaiheen K reaktio suoritetaan hapettamalla yhdistettä (III-a).

Hapettamismenetelmänä voidaan käyttää mitä tahansa menetelmää, jonka avulla metyleeniryhmä voidaan hapettaa karbonyyliryhmäksi. Niinpä voidaan menestyksellisesti soveltaa hapetusmenetelmiä, joissa hapettimena käytetään esim. kromihappoa, permangaanihappoa, mangaanidioksidia, seleenidioksidia, seriumia, L-bromisukkinimidoa, jne. Erikoisesti voidaan kromihappoon perustuvassa hapettamisprosessissa sopivasti käyttää sellaisia hapettimia, kuten kromihappoanhydridiä, kromihappoa, dikromaatteja (esim. ammoniumdikromaattia, kaliumdikromaattia, natriumdikromaattia, jne.), kromaatteja (esim. ammoniumkromaattia, kaliumkromaattia, hopeakromaattia, kobolttikromaattia, seesiumkromaattia, natriumkromaattia, bariumkromaattia, jne.), kromihappokloridia (esim. kromyylikloridia), jne. Liuottimena voidaan tässä menetelmässä käyttää esim. happoa, kuten rikkihappoa, etikkahappoa tai senkaltaista, vettä, tai jotain orgaanista liuotinta, esim. asetonia, bentseeniä, eetteriä, etikkahappoanhydridiä tai senkaltaista. Näitä liuottimia käytetään joko sellaisinaan tai seoksina. Permanganaattihappohapetuksessa käytetään sopivasti hapettimina esim. permanganaatteja (esim. kaliupermanganaattia, natriumpermanganaattia, bariumpermanganaattia, kalsiumpermanganaattia, magnesiumpermanganaattia, sinkkipermanganaattia, jne.). Reaktioliuottimena voidaan käyttää emäksistä, neutraalia tai hapanta vesiliuosta, jolloin eräissä tapauksissa samalla voi olla läsnä jotain orgaanista liuotinta, esim. asetonia, bentseeniä tai tolueenia. Mangaanidioksidilla suoritettussa hapetuksessa käytetään hapettimena ja liuottimena sopivasti mangaanidioksidia ja rikkihappoa. Seleeniumoksidilla suoritettussa hapetuksessa käytetään hapettimena seleeniumoksidia vedessä, etikkahappoanhydridissä, etikkahapossa, dioksaanissa tai senkaltaisessa. Seriumilla suoritettussa hapetuksessa käytetään hapettimena seriumammoniumnitraattia $\text{[Ce(NH}_4\text{)]}_2\text{(NO}_3\text{)]}_6\text{-7}$, jolloin

liuottimena on joko yksikomponenttinen liuotin tai liuotinseos, joista esimerkkeinä mainittakoon vesi, mineraalihatot (esim. perkloorihappo, typpihappo, rikkihappo, jne.), orgaaniset hatot (esim. muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo, jne.), asetonitriili, tetrahydrofuraani, asetoni, dioksaani, jne.

Näissä hapetusreaktioissa reaktiolämpötila on rajoissa jäällä jäähdyt-
täminen ja noin 100 °C, jolloin reaktioaika on enemmän tai vähemmän
valinnanvarainen.

Täten saatu tavoiteltu yhdiste voidaan eristää ja puhdistaa sovelta-
malla sinänsä tunnettuja menetelmiä, esim. tislausta, uudelleen-
kiteyttämistä, pylväskromatografointia, jne.

Vaiheet K' ja K'' suoritetaan soveltamalla samanlaisia menetelmiä
kuin vaiheessa K.

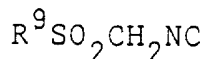
Vaiheen K' reaktiossa lähtöyhdisteenä voi olla yhdisteen (III-c)
johdannainen. Johdannaiset on mainittu yhdisteen (I) yhteydessä.

Näiden reaktioiden kohteena olevia yhdisteitä voidaan eristää ja
puhdistaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. uudelleenkiteyttämällä,
tislaamalla ja kromatografoimalla.

Yhdiste (I-a) voidaan ottaa talteen sopivana muotona, esim. vapaana
happona, esterinä, suolana, jne., soveltamalla vaiheessa E mainttu-
ja menetelmiä.

Lisäksi yhdiste (I-a) voidaan eristää optisiksi isomeereiksi sinänsä
tunnetulla tavalla, kuten vaiheessa E on selitetty.

Vaiheen L reaktio suoritetaan saattamalla yleisen kaavan (V) yhdiste
reagoimaan sulfonyylimetyyli-isonitriili-yhdisteen kanssa. Tällaise-
na yhdisteenä voi olla esim. yhdiste, jonka yleinen kaava on



(XV)

jossa kaavassa R⁹ tarkoittaa aryyli-, aralkyyli- tai alkyyliryhmää.

Aryyliryhmänä voi olla esim. fenyyli tai naftyyli, jonka aromaattinen sydän voi olla substituoitu alkyyleilla, esim. metyyllillä, etyyllillä, jne. halogeeneilla (esim. kloorilla, bromilla, jne.), alkoksyyleilla (esim. metoksilla, jne.), jne., valinnavaraisiin asemiin. Erikoisen soveltuvia käytännölliseltä kannalta ovat fenyyli, p-tolyyli, jne. Substituentin R^9 edustamana aralkyyli-ryhmänä voi olla esim. bentsyyli tai fenetyyli, kun taas sen myös edustamana alkyyliryhmänä voi olla esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyyli, tert.butyyli, jne.

Tämä reaktio perustuu siihen, että saatetaan yhdisteen (XV) 1...1,5 moolia reagoimaan yhdisteen (V) jokaisen moolin kanssa, jolloin läsnä on liuottimena 1...3 moolia emästä yhdisteen (V) moolia kohden. Esimerkkeinä liuottimesta mainittakoon eettereiden, esim. dimetoksietaanin, dietoksietaanin, tetrahydrofuraanin, jne. seokset alempien alkoholien, kuten metanolin, etanolin, tert.-butanolin, jne. kanssa, jolloin sekoitussuhde sopivasti on 2...20 osaa eetteriä alkoholin osaa kohden, ja parhaiden tulosten saavuttamiseksi 5...10 osaa eetteriä alkoholin osaa kohden. Esimerkkeinä emäksestä mainittakoon metallialkoholaatit, joita voidaan saada alemmista alkanoleista, esim. metanolista, etanolista, t-butanolista, jne. ja alkalimetalleista, esim. natriumista, kaliumista, jne. Tällaisen emäksen läsnäollessa reaktio edistyy sangen edullisesti.

Reaktiolämpötila valitaan alueelta 0...100 °C, riippuen käytettävien lähtöyhdisteiden sekä liuottimien, emästen, jne. reaktiokyvystä. Erikoisesti suositetaan rajoissa 10...40 °C olevaa lämpötilaa.

Reaktio sujuu loppuun yleensä 1...6 tunnissa. Haluttu yhdiste (VIII) voidaan eristää sinänsä tunnettuja menetelmiä soveltaen.

Vaiheet L' ja L'' suoritetaan soveltamalla samanlaisia menetelmiä kuin vaiheessa L.

Vaiheen L' lähtöyhdisteenä voi olla yhdisteen (V') johdannainen, joista mainittakoon ne, jotka määriteltiin vaiheen B' lähtöyhdisteen (V') yhteydessä.

Seuraavat selostukset kuvaavat keksinnön mukaisissa menetelmissä käytettyjen lähtöaineiden valmistusta.

Selostus 1

Menetelmävaihtoehdon b) mukaisen lähtöaineen valmistus.

1.1 Metyyli-1-hydroksi-indaani-4-karboksylaatti (välituote)

150 ml:aan etanolia lisätään 5,7 g metyyli-1-okso-indaani-4-karboksylaattia ja seosta sekoitetaan huoneenlämmössä.

Tämän jälkeen lisätään 600 mg natriumkloorihydridiä, sekoitetaan 90 minuuttia, minkä jälkeen lisätään 4 ml asetonia. Seosta sekoitetaan edelleen 30 minuuttia, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa.

Jäännökseen lisätään vettä ja laimeaa kloorivetyhappoa, minkä jälkeen uutetaan eetterillä. Uutos pestään vedellä ja natriumkloridin kyllästyneellä vesiliuoksella, minkä jälkeen kuivataan. Lopuksi liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, jolloin saadaan metyyli-1-hydroksi-indaani-4-karboksylaattia. Eetterin ja petrolieetterin seoksesta uudelleenkiteyttämällä saadaan kiteitä, jotka sulavat 65...67 °C:ssa.

1.2 Metyyli-1-kloori-indaani-4-karboksylaatti (välituote)

6 ml:aan kloroformia liuotetaan 5,7 g metyyli-1-hydroksi-indaani-4-karboksylaattia, minkä jälkeen liuosta jäädytetään jään avulla ja sekoitetaan. Tämän jälkeen lisätään tiputtaen 3 ml tionyylikloridia, ja tiputtaen tapahtuvan lisäyksen päätyttyä seosta edelleen sekoitetaan ja jäädytetään jään avulla tunnin ajan. Tämän jälkeen liuotin ja ylimääräinen tionyylikloridi poistetaan tislaamalla alennetussa paineessa. Saatu jäte puhdistetaan pylväskromatografoimalla (500 g piihappogeeliä, eluaattina kloroformi). Täten saadaan metyyli-1-kloori-indaani-4-karboksylaattia öljymäisenä tuotteena.

Infrapuna-absorptiospektri (netto)

1720 cm^{-1} (karbonyyliesteri)

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 60 MHz)

δ : 3,9 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 5,41 (1H, t, $\text{C}_1\text{-H}$)

1.3 Metyyli-1-syaanoindaani-4-karboksylaatti (välituote)

1.3.1

80 ml:aan dimetyylisulfoksidia liuotetaan 15 g metyyli-1-kloori-indaani-4-karboksylaattia, ja liuosta sekoitetaan. Tämän jälkeen lisätään 5,3 g natriumsyanaattia, minkä jälkeen sekoitetaan 8 tuntia. Uutos pestään natriumkloridin kyllästyneellä vesiliuoksella ja kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografoimalla (500 g pihappogeeliä, eluanttina kloroformi). Täten saadaan metyyli-1-syaanoindaani-4-karboksylaattia kiteinä, jotka sulavat 76,5...77,5 °C:ssa.

Samaa yhdistettä saadaan myös seuraavasti:

1.3.2

40 ml:aan pyridiiniä lisätään 19,2 g metyyli-1-hydroksi-indaani-4-karboksylaattia, seosta sekoitetaan 10 °C:n alapuolella olevassa lämpötilassa, ja lisätään pienin erin 21 g p-tolueenisulfonyylikloridia. Lisäyksen päätyttyä reaktioseoksen annetaan seistä 10 °C alemmassa lämpötilassa 6 tuntia. Tämän jälkeen lisätään jäätä ja uutetaan reaktioseos eetterillä. Uutos pestään vedellä ja kuivataan. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja muodostunut 4-karbometoksi-1-indanyyli-p-tolueenisulfonaatti liuotetaan 100 ml:aan dimetyylisulfoksidia, minkä jälkeen sekoitetaan. Tämän jälkeen lisätään 5,5 g natriumsyanidia, ja seosta sekoitetaan huoneenlämmössä 11 tuntia. Lisätään 850 ml vettä, minkä jälkeen reaktioseos uutetaan eetterillä. Uutos pestään natriumkloridin kyllästyneellä vesiliuoksella, minkä jälkeen kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografoimalla (600 g pihappogeeliä, eluoidaan kloroformilla). Täten saadaan metyyli-1-syaanoindaani-4-karboksylaattia kiteinä, jotka sulavat 76...77 °C:ssa.

1.4 1-Syaanoindaani-4-karboksylihappo (välituote)

Seokseen, jossa on 100 ml metanolia ja 50 ml vettä, liuotetaan 2,0 g

natriumhydroksidia, ja saatuun liuokseen lisätään 6,0 g metyyli-1-syaanoindaani-4-karboksyylaattia. Seosta lämmitetään vesikylvyssä, jota pidetään noin 50 °C:ssa, noin 20 minuuttia, minkä jälkeen jäädytetään ja lisätään 60 ml 1N kloorivetyhappoa. Muodostunut sakka uutetaan kloroformilla, ja uutოს pestään vedellä ja kuivataan. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, jolloin 1-syaanoindaani-4-karboksyylihappo saadaan kiteinä, jotka sulavat 206...208 °C:ssa.

1.5 4-bentsoyyli-indaani-1-karbonitriili (lähtöaine VIII)

5,5 g:aan 1-syaanoindaani-4-karboksyylihappoa lisätään 80 ml tionyylikloridia, ja seoksen annetaan seistä huoneenlämmössä 15 tuntia. Tämän jälkeen ylimääräinen tionyylikloridi poistetaan alennetussa paineessa. Saatuun 1-syaanoindaani-4-karbonyylikloridiin lisätään 50 ml kuivaa bentseeniä ja 8,0 g vedetöntä alumiinikloridijauhetta, ja seosta lämmitetään noin 60 °C:ssa 40 minuuttia. Seoksen jäähtyttyä se kaadetaan jään ja kloorivetyhapon seokseen, minkä jälkeen uutetaan eetterillä. Uutos pestään 1N kloorivetyhapolla, lisätään natriumkloridin kyllästynyttä vesiliuosta ja kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografoimalla, jolloin käytetään 400 g piihappogeeliä ja eluoidaan kloroformilla.

Selitetyllä tavalla saadaan 4-bentsoyyli-indaani-1-karbonitriiliä öljymäisenä tuotteena.

Infrapuna-absorptiospektri (netto)

1660 cm⁻¹ (karbonyyli)

2230 cm⁻¹ (nitriili)

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl₃, 60 MHz)

δ: 4,26 (1H, t, C₁-H)

Selostus 2

Menetelmävaihtoehdon b) mukaisen lähtöaineen valmistuksessa käytetyn välituotteen valmistus.

2.1 1-hydroksi-indaani-4-karboksyylihappo (välituote)

100 ml:aan vettä liuotetaan 4,4 g natriumhydroksidia, minkä jälkeen lisätään 17,6 g 1-oksoindaani-4-karboksyylihappoa. Seosta jäädytetään

jääkylvyssä, ja lisätään 1,89 g natriumboorihydridiä. Kylpy poistetaan ja seosta sekoitetaan 3 tuntia, minkä jälkeen lisätään 5 ml asetonia. Tunnin kuluttua reaktioseokseen lisätään liuos, jossa on 70 g jäättä ja 30 ml konsentroitua kloorivetyhappoa, minkä jälkeen muodostuneet kiteet otetaan talteen suodattamalla ja asetonista uudelleen kiteyttämällä. Tällä tavalla saadaan 1-hydroksi-indaani-4-karboksyylihappoa, joka sulaa 174...176 °C:ssa (hajoaa).

2.2 1-kloori-indaani-4-karboksyylihappo (välituote)

30 ml:aan bentseeniä lisätään 5,35 g 1-hydroksi-indaani-4-karboksyylihappoa. Tämän jälkeen lisätään 15 ml tionyylikloridia, ja seosta sekoitetaan 3 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, ja muodostuneet kiteet kiteytetään uudelleen bentseenistä. Tällä tavalla saadaan 1-kloori-indaani-4-karboksyylihappoa, joka sulaa 133,5...137,5 °C:ssa.

2.3 1-syaano-indaani-4-karboksyylihappo (välituote)

15 ml:aan dimetyyliformamidia liuotetaan 1,97 g 1-kloori-indaani-4-karboksyylihappoa, minkä jälkeen lisätään 1,47 g natriumsyanidia. Seosta sekoitetaan 5 tuntia, minkä jälkeen siihen lisätään 150 ml vettä ja 10 ml konsentroitua kloorivetyhappoa. Muodostuneet kiteet otetaan talteen suodattamalla ja kiteytetään uudelleen bentseenistä. Tällä tavalla saadaan 1-syaano-indaani-4-karboksyylihappoa, joka sulaa 206...208 °C:ssa.

Selostus 3

Menetelmävaihtoehdon b) mukaisen lähtöaineen valmistus

3.1 4-bentsyyli-indaani-1-oni (välituote)

100 ml:aan etikkahappoa liuotetaan 11,1 g o-bentsyylibentsoehaposta valmistettua 4-bentsyyli-indaani-1-onia, minkä jälkeen lisätään 13,4 g kromihappoa ja 2,5 ml konsentroitua rikkihappoa. Seosta sekoitetaan huoneenlämmössä 2 tuntia, minkä jälkeen se kaadetaan 4 l:aan vettä. Seokseen lisätään 200 g vedetöntä kaliumkarbonaattia, minkä jälkeen se uutetaan kloroformilla. Orgaaninen kerros pestään vedellä ja kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin avulla. Liuotin haihdutetaan

alennetussa paineessa ja öljymäinen jäännös puhdistetaan pylväskromatografoimalla, jolloin käytetään piihappogeeliä ja eluoidaan kloroformilla, minkä jälkeen kiteytetään uudelleen sykloheksaanista. Täten saadaan 4-bentsoyyli-indaani-1-onia, joka sulaa 87...89 °C:ssa.

3.2 4-bentsoyyli-indaani-1-karbonitriili (lähtöaine VIII)

1,1 g:sta natriummetallia valmistettua natriumetoksidia liuotetaan seokseen, jossa on 24 ml kuivaa etanolia ja 48 ml kuivaa dimetoksietaania, jäähdytetään jääveden avulla ja sekoitetaan, ja lisätään muodostunut liuos 120 ml:aan kuivaa dimetoksietaaniliuosta, ja liuotetaan 20 minuutin kuluessa tähän liuokseen 9,5 g 4-bentsoyyli-indaani-1-onia ja 9,4 g N-(p-tolueenisulfonyylimetyyli)-isonitriiliä. Tiputtamisen suoritetun lisäyksen päätyttyä seosta sekoitetaan samassa lämpötilassa vielä 30 minuuttia ja sitten huoneenlämmössä 3,5 tuntia. Tämän jälkeen lisätään vettä, uutetaan reaktioseos eetterillä ja pestään uutოს vedellä ja kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografoimalla, jolloin käytetään 1 kg piihappogeeliä ja eluoidaan bentseenin ja asetaatin 50:1 seoksella. Täten saadaan 4-bentsoyyli-indaani-1-karbonitriiliä öljymäisenä tuotteena.

Infrapuna-absorptiospektri (netto)

1660 cm^{-1} (karbonyyli)

2230 cm^{-1} (nitriili).

Selostus 4

Menetelmävaihtoehdon b) mukaisen lähtöaineen valmistuksessa käytetyn välituotteen valmistus.

4.1 4-bentsoyyli-indaani-1-oni (välituote)

4.1.1

Sekoitetaan 5 g o-bentsyyli- β -fenyylipropionihappoa, 13 g vedetöntä alumiinikloridia ja 1,3 g natriumkloridia, ja lämmitetään seosta 160 °C:ssa tunnin ajan. Seoksen jäähdyttyä vettä lisätään siihen, minkä jälkeen uutetaan kloroformilla. Uutos pestään natriumkarbonaatin 5-prosenttisellä vesiliuoksella ja vedellä tässä mainituissa järjestyksessä, minkä jälkeen kuivataan. Liuotin haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös liuotetaan etanoliin. Väri poistetaan liuoksesta aktiivihiiilen avulla, minkä jälkeen kiteytetään

uudelleen etanolista. Täten saadaan 4-bentsoyyli-indaani-1-onia kiteinä, jotka sulavat 86...88 °C:ssa.

Samaa yhdistettä saadaan myös seuraavasti:

4.1.2

100 ml:aan kuivaa bentseeniä lisätään 17,6 g 1-okso-indaani-4-karboksyylihappoa ja 22,9 g fosforipentakloridia, minkä jälkeen sekoitetaan 1,5 tuntia ja lisätään 40 g alumiinikloridia. Seosta sekoitetaan viisi tuntia, minkä jälkeen tuote kaadetaan laimennettuun kloorivetyhappoon ja uutetaan eetterillä. Orgaaninen kerros kuivataan, ja liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Kiteinen jäännös kiteytetään uudelleen sykloheksaanista. Täten saadaan 4-bentsoyyli-indaani-1-onia, joka sulaa 87...89 °C:ssa.

Selostus 5

Menetelmävaihtoehdon b) mukaisen lähtöaineen valmistus.

5.1 4-(p-toluoyyli)-indaani-1-oni (välituote)

5.1.1.

100 ml:aan kuivaa tolueenia lisätään 17,6 g 1-oksoindaani-4-karboksyylihappoa ja 22,9 g fosforipentakloridia. Seosta sekoitetaan huoneenlämmössä 1,5 tuntia, minkä jälkeen lisätään 40 g alumiinikloridia. Seosta sekoitetaan yli yön, minkä jälkeen se kaadetaan 400 ml:aan 3N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen uutetaan bentseenillä. Orgaaninen kerros pestään vedellä, natriumhydroksidin vesiliuoksella ja vedellä tässä mainitussa järjestyksessä, minkä jälkeen kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin avulla. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, ja muodostunut kiteinen jäännös puhdistetaan pylväskromatografoimalla, jolloin käytetään 200 g piihappogeeliä ja eluoidaan kloroformilla.

Lopuksi eluaatti kiteytetään uudelleen asetonista, jolloin saadaan 4-(p-toluoyyli)-indaani-1-onia, joka sulaa 105...108 °C:ssa.

5.1.2

Samaa yhdistettä saadaan myös samalla tavalla kuin selostuksessa 3.1 on selitetty mutta käyttämällä lähtöaineina 4-(p-metyylibentsyyli)-indaani-1-onia ja kromihappoanhydridiä. Eluaattina käytetään asetonia.

5.2 4-(p-toluoyyli)-indaani-1-karbonitriili (lähtöaine VIII)

Samalla tavalla kuin selostuksessa 3.2 on selitetty mutta käyttämällä lähtöaineina 4-(p-toluoyyli)-indaani-1-onia ja N-(p-tolueenisulfonyyli-metyyli)-isonitriiliä, valmistetaan 4-(p-toluoyyli)-indaani-1-karbonitriiliä, jonka infrapunaspektri on 1665 cm^{-1} (karbonyyli) tai 2225 cm^{-1} (nitriili).

Selostus 6

Menetelmävaihtoehdon b) mukaisen lähtöaineen valmistus.

6.1 4-(p-klooribentsyyli)-indaani-1-oni (välituote)

700 ml:aan jäällä jäähdytettyä kuivaa eetteriä lisätään 15 g litium-alumiinihydridiä, minkä jälkeen lisätään 61,8 g kiteistä o-(p-klooribentsyyli)-bentsoehappoa. Seosta keitetään 5 tuntia palautusjäähdytystä soveltaen, minkä jälkeen seoksen annetaan olla huoneenlämmössä yli yön ja ylimääräinen reagenssi sitten hajotetaan jäävedellä. Orgaaninen kerros erotetaan, pestään vedellä ja kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa kuiviin, ja jäännös tislataan alennetussa paineessa. Täten saadaan o-(p-klooribentsyyli)-bentsyyli-alkoholia jakeena, joka sulaa $145\text{...}155\text{ }^{\circ}\text{C:ssa}/0,1\text{ mm Hg}$.

4 ml:aan kloroformia liuotetaan 45,6 g o-(p-klooribentsyyli)-bentsyyli-alkoholia, minkä jälkeen sekoittaen ja jään avulla jäähdyttäen lisätään tiputtaen 19 g fosforitribromidia. Tiputtaen suoritetun lisäyksen päätyttyä seosta sekoitetaan ja jäähdytetään jään avulla tunnin ajan ja tämän jälkeen huoneenlämmössä tunnin ajan. Liuoksen annetaan seistä yli yön, minkä jälkeen se pestään kolmasti jääkylmällä vedellä ja sitten kuivataan kalsiumkloridin avulla. Liuotin haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, jolloin o-(p-klooribentsyyli)-bentsyylibromidi saadaan öljymäisenä jäännöksenä. Tätä tuotetta käytetään seuraavassa reaktiossa puhdistamatta.

100 ml:aan etanolia liuotetaan 4,8 g natriummetallia, liuosta sekoitetaan huoneenlämmössä ja lisätään siihen tiputtaen 64 g dietyylimalonaattia. Tiputtaen tapahtuvan lisäyksen päätyttyä seos lämmitetään $80\text{...}90\text{ }^{\circ}\text{C}$:een 15 minuutiksi, minkä jälkeen jäähdytetään. Sekoittaen lisätään tiputtaen seos, jossa on 59 g o-(p-klooribentsyyli)-bentsyylibromidia ja 150 ml kuivaa bentseeniä. Tiputtaen tapahtuvan lisäyksen päätyttyä seosta keitetään sekoittaen 2 tuntia ja palautusjäähdytystä soveltaen.

Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa kuiviin, ja jäännös laimennetaan vedellä ja uutetaan bentseenillä. Uutos pestään vedellä ja kuivataan. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös tislataan edelleen alennetussa paineessa.

Edellä selitetyllä tavalla saadaan dietyyli-o-(p-klooribentsyyli)-bentsyylimalonaattia jakeena, joka kiehuu 175...185 °C:ssa/0,2 mm Hg.

70 ml:aan vettä liuotetaan 25 g kaliumhydroksidia, minkä jälkeen lisätään 62,5 g dietyyli-o-(p-klooribentsyyli)-bentsyylimalonaattia. Seosta keitetään 6 tuntia sekoittaen ja palautusjäähdytystä soveltaen, minkä jälkeen sen annetaan seistä huoneenlämmössä yli yön. Reaktioseokseen lisätään 300 ml vettä, seos tehdään happameksi lisäämällä kloorivetyhappoa, minkä jälkeen seos jäähdytetään jään avulla.

Sakka otetaan talteen ja liuotetaan etyyliasetaatin ja eetterin muodostamaan liuotinseokseen. Liuotin pestään vedettömällä natriumkloridilla ja kuivataan. Liuotin haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, jolloin saadaan o-(p-klooribentsyyli)-bentsyylimaloni-happoa.

Puhdistamatta tämä tuote dekarboksyloidaan lämmittämällä 160...170 °C:ssa kolme tuntia, minkä jälkeen jäähdytetään. Sykloheksaanista uudelleen kiteyttämällä saadaan 3- $\bar{1}$ -o-(p-klooribentsyyli)-fenyyli- $\bar{7}$ -propioni-happoa kiteinä, jotka sulavat 107...109 °C:ssa.

Sekoitettuun fosforihappoon, joka valmistetaan 100 g:sta fosforipentoksidia ja 70 ml:sta fosforihappoa, lisätään 5,0 g 3- $\bar{1}$ -o-(p-klooribentsyyli)-fenyyli- $\bar{7}$ -propioni-happoa. Seosta sekoitetaan 110...120 °C:ssa kaksi tuntia. Kiteet otetaan talteen suodattamalla, pestään ne vedellä ja kuivataan. Kiteet puhdistetaan pylväskromatografoimalla (piidioksidi-geeli; eluoidaan 40:1 bentseenin ja etyyliasetaatin seosta). Tällä tavalla saadaan 4-(p-klooribentsyyli)-indaani-1-onia kiteinä, jotka sulavat 87...88 °C:ssa.

6.2 4-(p-klooribentsyyli)-indaani-1-oni (välituote)

6.2.1.

Samalla tavalla kuin esimerkissä 3.1 mutta käyttämällä lähtöaineina 4-(p-klooribentsyyli)-indaani-1-onia ja kromihappoanhydridiä, saadaan 4-(p-klooribentsyyli)-indaani-1-onia, jonka sulamispiste on 145...146 °C.

6.2.2

Samaa yhdistettä voidaan myös valmistaa seuraavasti:

200 ml:aan klooribentseeniä lisätään 17,6 g 1-oksoindaani-4-karboksyylihappoa ja 23 g fosforipentakloridia. Seosta sekoitetaan huoneenlämmössä 3 tuntia, minkä jälkeen lisätään 40 g alumiinikloridia. Seosta sekoitetaan noin 65 °C:ssa 3 tuntia. Seoksen jäädyttyä se kaadetaan jäähän ja kloorivetyhappoon, minkä jälkeen uutetaan kloroformilla. Uutos pestään vedellä, natriumbikarbonaatin kyllästyneellä vesiliuoksella ja vedellä, tässä mainitussa järjestyksessä. Kuivauksen jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografoimalla, jolloin käytetään 200 g piihappogeeliä ja eluoidaan kloroformilla. Lopuksi kiteytetään uudelleen bentseenin ja heksaanin 20:5 seoksesta, jolloin saadaan 4-(p-klooribentsoyyli)-indaani-1-onia kiteinä, jotka sulavat 144,5...146 °C:ssa.

6.3 4-(p-klooribentsoyyli)-indaani-1-karbonitriili (lähtöaine VIII)

Samalla tavalla kuin selostuksessa 3.2 mutta käyttämällä lähtöaineina 4-(p-klooribentsoyyli)-indaani-1-onia ja N-(p-tolueenisulfonyylimetyyli)-isonitriiliä, saadaan 4-(p-klooribentsoyyli)-indaani-1-karbonitriiliä, joka eluoidaan bentseeni-sykloheksaani (1:10)-liuoksella. Sulamispiste on 116...118 °C.

Selostus 7, 8 ja 9

Menetelmävaihtoehdon b) mukaisten lähtöaineiden valmistus

Samalla tavalla kuin selostuksessa 6.2.2 valmistetaan seuraavia väli-
tuotteita:

Selostus	Valmistettu yhdiste	Lähtöyhdisteet
7.1	4-(p-bromibentsoyyli)-indaani-1-oni s.p. 154...155 °C (bentseeni-sykloheksaani, 1:1)	1-oksoindaani-4-karboksyylihappo, bromibentseeni
8.1	4-(p-kloori-m-metyyli-bentsoyyli)-indaani-1-oni (bentseenisykloheksaani, 3:20)	1-oksoindaani-4-karboksyylihappo, ortoklooritolueeni
9.1	4-(p-fluoribentsoyyli)-indaani-1-oni s.p. 93...94 °C (kloroformi)	1-oksoindaani-4-karboksyylihappo, fluoribentseeni

Samalla tavalla kuin selostuksessa 3.2 valmistetaan seuraavia kaavan VIII mukaisia lähtöaineita:

Selostus	Valmistettu yhdiste	Lähtöyhdisteet
7.2	4-(p-bromibentsoyyli)-indaani-1-karbonitriili s.p. 114...116 °C (bentseeni- heksaani-sykloheksaani, 3:20:20)	4-(p-bromibentsoyyli)- indaani-1-oni N-(p-tolueenisulfonyyli- metyyli)isonitriili
8.2	4-(p-kloori-m-metyylibentsoyyli)- indaani-1-karbonitriili öljymäinen yhdiste Infrapunaspektri 1660 cm^{-1} (karbonyyli), 2240 cm^{-1} (nitriili)	4-(p-kloori-m-metyyli- bentsoyyli)-indaani-1- oni, N-(p-tolueeni- sulfon-ylimetyyli)- isonitriili
9.2	4-(p-fluoribentsoyyli)-indaani- 1-karbonitriili Infrapunaspektri cm^{-1} (karbonyyli), 2230 cm^{-1} (nitriili)	4-(p-fluoribentsoyyli)- indaani-1-oni N-(p-tolueenisulfonyyli- metyyli)-isonitriili

Selostus 10

Menetelmävaihtoehdon b) mukaisen lähtöaineen valmistus.

1-syaano-4-(p-t-butyylibentsoyyli)-indaani (lähtöaine VIII)

4,0 g:aan 1-syaanoindaani-4-karboksyylihappoa lisätään 60 ml kloroformia ja 60 ml tionyylikloridia, ja seoksen annetaan seistä huoneenlämmössä 2 vuorokautta. Tämän jälkeen ylimääräinen tionyylikloridi ja kloroformi haihdutetaan alennetussa paineessa, ja saatuun happokloridiin lisätään 30 g t-butyylibentseeniä. Tämän jälkeen jäädytetään jään avulla sekoittaen, sekä lisätään 10 g alumiinikloridia. Seosta sekoitetaan huoneenlämmössä 30 minuuttia, 50 °C:ssa vielä 30 minuuttia ja sitten kolme tuntia huoneenlämmössä.

Reaktioseokseen lisätään jäätä, minkä jälkeen uutetaan bentseenillä. Uutos pestään vedellä ja kuivataan. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografoimalla, jolloin käytetään 600 g piihappogeeliä ja eluoidaan bentseenin ja etyyliasetaatin 100:0,5 seoksella. Täten saadaan 1-syaano-4-(p-t-butyylibentsoyyli)-indaania.

Infrapuna-absorptiospektri (netto)

2250 cm^{-1} (nitriili)

1660 cm^{-1} (ketoni)

Selostus 11

Menetelmävaihtoehdon b) mukaisen lähtöaineen valmistus.

11.1 4-(2,4,6-trimetyylibentsoyyli)-indaani-1-oni (välituote)

Samalla tavalla kuin selostuksessa 5.1.1 mutta käyttämällä lähtöaineina 1-oksoindaani-4-karboksyylihappoa ja mesityleeniä saadaan 4-(2,4,6-trimetyylibentsoyyli)-indaani-1-onia. Eluaattina käytetään bentseeni-heksaani(1:1)-liuosta. Sulamispiste on 159,5...161,5 °C.

11.2 4-(2,4,6-trimetyylibentsoyyli)-indaani-1-karbonitriili (lähtöaine VIII)

Samalla tavalla kuin selostuksessa 3,2, mutta käyttämällä lähtöaineina 4-(2,4,6-trimetyylibentsoyyli)-indaani-1-onia ja N-(p-tolueenisulfonyylimetyyli)-1-isonitriiliä, valmistetaan 4-(2,4,6-trimetyylibentsoyyli)-indaani-1-karbonitriiliä. Eluaattina käytetään sykloheksaani-heksaaniliuosta. Sulamispiste on 133,5...135 °C.

Selostus 12

Menetelmävaihtoehdon b) mukaisen lähtöaineen valmistus

4-(p-toluoyyli)-indaani-1-karbonitriili (lähtöaine VIII)

6,0 g:aan 1-syaanoindaani-4-karboksyylihappoa lisätään 96 ml tionyylikloridia, ja seoksen annetaan seistä huoneenlämmössä 14 tuntia. Ylimääräinen tionyylikloridi haihdutetaan alennetussa paineessa. Täten jäännöksenä saatuun 1-syaanoindaani-4-karbonyylikloridiin lisätään 50 ml tolueenia ja 50 ml metyleenikloridia, minkä jälkeen lisätään 6,0 g vedetöntä alumiinikloridia. Seosta sekoitetaan huoneenlämmössä tunnin ajan. Reaktioseoksen jäähtyttyä se kaadetaan jään ja kloorivetyhapon seokseen ja uutetaan eetterillä. Uutos pestään 1N kloorivetyhapolla ja natriumkloridin kyllästyneellä vesiliuoksella, minkä jälkeen kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografoimalla, jolloin käytetään 500 g piihappogeeliä ja eluoidaan kloroformilla. Täten saadaan 4-(p-toluoyyli)-indaani-1-karbonitriiliä öljymäisenä tuotteena.

Infrapuna-absorptiospektri (netto)

1655 cm⁻¹ (karbonyyli)

2230 cm⁻¹ (nitriili)

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl₃, 6MHz)

δ: 4,2 (1H, t, C₁-H), 2,45 (3H, s, -CH₃)

Selostus 13

Menetelmävaihtoehdon b) mukaisen lähtöaineen valmistus

13.1 4-(p-metoksibentsoyyli)-indaani-1-karbonitriili (välituote)

Selostuksen 6.1 mukaisella tavalla valmistetaan o-(p-metoksibentsoyyli)-bentsoehaposta 4-(p-metoksibentsoyyli)-1-onia, joka saatetaan reagoimaan N-(p-tolueenisulfonyylimetyyli)-isonitriilin kanssa, jolloin saadaan 4-(p-metoksibentsoyyli)-indaani-karbonitriiliä.

13.2 4-(p-metoksibentsoyyli)-indaani-1-karbonitriili (lähtöaine VIII)

13.2.1

60 ml:aan dioksaania lisätään 8,0 g 4-(p-metoksibentsoyyli)-indaani-1-karbonitriiliä ja 2,8 seleenidioksidia, minkä jälkeen seosta keitetään 12 tuntia palautusjäähdytystä soveltaen. Seoksen jäähtyttyä lisätään siihen vettä, minkä jälkeen uutetaan kloroformilla. Uutos pestään vedellä ja kuivataan. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografoimalla, jolloin käytetään 500 g piihappogeeliä ja eluoidaan kloroformilla. Täten saadut raakakiteet kiteytetään uudelleen bentseenistä. Täten saadaan 4-(p-metoksibentsoyyli)-indaani-1-karbonitriiliä kiteinä, jotka sulavat 115,5...117,5 °C:ssa.

13.2.2 Samaa yhdistettä saadaan myös seuraavasti:

6,0 g:aan 1-syaanoindaani-4-karboksyylihappoa lisätään 96 ml tionyylikloridia, ja seoksen annetaan seistä huoneenlämmössä 15 tuntia. Ylimääräinen tionyylikloridi haihdutetaan alennetussa paineessa. Täten jäännöksenä saatuun 1-syaanoindaani-4-karbonyylikloridiin lisätään 50 ml anisolia, 50 ml metyleenikloridia ja 6,0 g vedetöntä alumiinikloridijauhetta. Seosta sekoitetaan huoneenlämmössä 90 minuuttia. Seoksen jäähtyttyä se kaadetaan jään ja kloorivetyhapon seokseen ja uutetaan eetterillä. Uutos pestään 1N kloorivetyhapolla ja natriumkloridin kyllästyneellä vesiliuoksella, minkä jälkeen kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, ja saatu jäännös puhdistetaan kromatografoimalla, jolloin pylväessä käytetään 700 g piihappogeeliä ja eluoidaan kloroformilla. Täten saadaan 4-(p-metoksibentsoyyli)-indaani-1-karbonitriiliä kiteinä, jotka sulavat 109...112 °C:ssa.

Selostus 14, 15 ja 16

Menetelmävaihtoehdon d) mukaisen lähtöaineen valmistus

14.1 4-(p-klooribentsyyli)-indaani-1-karbonitriili (välituote)

80 ml:aan kuivaa dimetoksietaania liuotetaan 5,2 g 4-(p-klooribentsyyli)-indaani-1-onia ja 6 g N-(p-tolueenisulfonyylimetyyli)-isonitriiliä sekoitetaan liuosta ja jäähdytetään jään avulla, ja lisätään noin 30 minuutin kuluessa tiputtaen liuos, jossa on 0,72 g natriummetallia 20 ml:ssa kuivaa etanolia ja 40 ml:ssa kuivaa dimetoksietaania. Tiputtaen suoritettun lisäyksen päätyttyä seosta jäähdytetään ja sekoitetaan tunnin ajan, ja tämän jälkeen 3 tuntia huoneenlämmössä.

Reaktion päätyttyä lisätään 800 ml laimennettua kloorivetyhappoa, minkä jälkeen uutetaan eetterillä. Uutos pestään natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografoimalla, jolloin käytetään 600 g piihappogeeliä ja eluoidaan bentseenin ja etyyliasetaatin 100:1 seoksella. Täten saadaan 4-(p-klooribentsyyli)-indaani-1-karbonitriiliä öljymäisenä tuotteena.

Infrapuna-absorptiospektri (netto)

2250 cm⁻¹ (nitriili)Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl₃, 60 MHz)δ: 2,0-3,0 (4H, m, -CH₂-CH₂-)δ: 3,85 (2H, s, Ar-CH₂-Ar)

δ: 4,02 (1H, t, CH-CN)

δ: 6,8-7,4 (7H, m, aromaattiset protonit)

Samalla tavalla kuin edellä selostuksessa 14.1 valmistetaan seuraavia välituotteita:

Selostus	Valmistettu yhdiste	Lähtöyhdiste
15.1	4-bentsyyli-indaani-1-karbonitriili s.p. 43...44,5 °C (n-heksaani)	4-bentsyyli-indaani-1-oni
16.1	4-(p-metyylibentsyyli)-indaani-1-karbonitriili s.p. 60...62 °C (n-heksaani)	4-(p-metyylibentsyyli)-indaani-1-oni

14.2 4-(p-klooribentsyyli)-1-indaani-karboksyylihappo (lähtöaine III)

60 ml:aan 60-prosenttista rikkihappoa lisätään 3,0 g 4-(p-kloori-bentsyyli)-indaani-1-karbonitriiliä, ja seosta keitetään palautus-jäähdytystä soveltaen 2 tuntia typpikaasuvirrassa. Reaktioseoksen jäähdyttyä siihen lisätään vettä, minkä jälkeen uutetaan eetterillä. Eetteriliuos pestään vedellä ja uutetaan kaliumkarbonaatin 5-prosentti-sella vesiliuoksella. Uutos tehdään happamaksi kloorivetyhapon avulla, ja muodostunut sakka uutetaan kloroformilla. Kloroformikerros pestään vedellä ja kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään sykloheksaanista. Täten saadaan 4-(p-kloori-bentsyyli)-1-indaani-karboksyylihappoa kiteinä, jotka sulavat 127... 129 °C:ssa.

Samalla tavalla kuin edellä selostuksessa 14.2 valmistetaan seuraavia kaavan III mukaisia lähtöaineita:

Selostus	Valmistettu yhdiste	Lähtöyhdiste
15.2	4-bentsyyli-indaani-1-karboksyylihappo s.p. 119,5...121 °C (sykloheksaani)	4-bentsyyli-indaani-1-karbonitriili
16.2	4-(p-metyyllibentsyyli)-indaani-1-karboksyylihappo s.p. 124,5...126,5 °C (sykloheksaani)	4-(p-metyyllibentsyyli)-indaani-1-karbonitriili

Selostus 17

Menetelmävaihtoehdon e) mukaisen lähtöaineen valmistus

17.1 2-(4-bentsoyyli-1-hydroksi-1-indanyyli)-1,3-ditiaani (välituote)

100 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania liuotetaan 3,6 g 1,3-ditiaania, liuos jäähdytetään -30 °C:een typpikaasuvirrassa ja sekoitetaan, sekä lisätään noin 15 minuutin kuluessa tiputtaen 10 ml n-butyylilitiumin 20-prosenttista heksaaniliuosta. Lisäyksen päätyttyä liuosta sekoitetaan tässä lämpötilassa 2 tuntia ja tämän jälkeen -5 °C:ssa 30 minuuttia. Liuos jäähdytetään jälleen -20 °C:een, ja lisätään sekoittaen ja tiputtaen liuos, jossa on 7,1 g 4-bentsoyyli-indaani-1-onia 75 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitetaan tässä lämpötilassa tunnin ajan, minkä jälkeen sen annetaan seistä yli yön 0 °C:ssa. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa.

Jäännökseen lisätään 15 ml laimennettua kloorivetyhappoa, minkä jälkeen uutetaan eetterillä. Uutos pestään vedellä ja natriumkloridin vesiliuoksella, minkä jälkeen kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografoimalla käyttämällä 500 g piihappogeeliä ja eluoimalla bentseenin ja etyyliasetatin 20:1 seoksella. Täten saadaan 2-(4-bentsoyyli-1-hydroksi-1-indanyyli)-1,3-ditiaania öljymäisenä tuotteena. Tämän tuotteen infrapuna-absorptiospektri vastaa hyvin oletettua rakennetta, ja absorboi kohdissa 1660 cm^{-1} (ketoni) ja 3450 cm^{-1} (hydroksyyli).

17.2 2-(4-bentsoyyli-1-indanyylideeni)-1,3-ditiaani (lähtöaine III)

300 ml:aan bentseeniä liuotetaan 1,4 g 2-(4-bentsoyyli-1-hydroksi-1-indanyyli)-1,3-ditiaania, minkä jälkeen lisätään 600 mg p-tolueenisulfonihappoa. Seosta keitetään palautusjäähdytystä soveltaen 3 tuntia, ja vesi poistetaan atsotrooppisesti. Liuoksen jäähtyttyä se pestään vedellä ja lisätään natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja vettä mainitussa järjestyksessä sekä kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, jolloin 2-(4-bentsoyyli-1-indanyylideeni)-1,3-ditiaania saadaan öljymäisenä tuotteena.

Selostus 18 ja 19

Menetelmävaihtoehtojen b) ja e) mukaisten lähtöaineiden valmistuksessa käytetyn välituotteen (V) valmistus

18. 4-(p-klooribentsoyyli)-indaani-1-oni(välituote)

5,8 g:aan p-klooribentsoyylikloridista ja metyyli- β -fenyylipropionaatista valmistettua o-(p-klooribentsoyyli)- β -fenyylipropionihappoa lisätään 50 ml tionyylikloridia, ja seoksen annetaan seistä yli yön huoneenlämmössä.

Ylimääräinen tionyylikloridi haihdutetaan alennetussa paineessa, ja saatuun raakaan o-(p-klooribentsoyyli)- β -fenyylipropionylikloridiin lisätään 13 g vedetöntä alumiinikloridia ja 1,3 g natriumkloridia. Seosta lämmitetään $160\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa tunnin ajan. Seoksen jäähtyttyä siihen lisätään vettä, minkä jälkeen uutetaan kloroformilla. Uutos pestään natriumbikarbonaatin 5-prosenttisellä vesiliuoksella ja vedellä tässä mainitussa järjestyksessä, minkä jälkeen kuivataan.

Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään bentseenin ja sykloheksaanin 1:1 seoksesta. Tällä tavalla saadaan 4-(p-klooribentsoyyli)-indaani-1-onia kiteinä, jotka sulavat 145...146 °C:ssa.

19. 4-(p-toluoyyli)-indaani-1-oni (välituote)

p-toluoyylikloridin ja metyyli-β-fenyylipropionaatin reaktiotuloksena saatu o-(p-toluoyyli)-β-fenyylipropionihappoa saatetaan reagoimaan samalla tavalla kuin selostuksessa 4.1.1 on selitetty alumiinikloridin ja natriumkloridin kanssa, jolloin saadaan 4-(p-toluoyyli)-indaani-1-onia. Tuote kiteytetään uudelleen sykloheksaanista, jonka jälkeen sen sulamispiste on 106...108 °C.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaisia menetelmiä lopputuotteen valmistamiseksi:

Esimerkki 1, menetelmä a)

Etyyli-4-bentsoyyli-indaani-1-karboksylaatti

120 ml:aan hiilidisulfidia lisätään 54 g vedetöntä alumiinikloridia jääkylpyä käyttäen, minkä jälkeen tiputtaen lisätään liuos, jossa on 11,4 g etyyli-indaani-1-karboksylaattia 60 ml:ssa hiilidisulfidia. Seosta sekoitetaan 10 minuuttia, minkä jälkeen tiputtaen lisätään liuos, jossa on 42 g bentsoyylikloridia 60 ml:ssa hiilidisulfidia. Tiputtaen suoritettun lisäyksen päätyttyä lämpötilaa vähitellen korotetaan, ja liuosta sekoitetaan ja keitetään palautusjäähdytystä soveltaen 3,5 tuntia reaktion päättämiseksi. Reaktioseokseen lisätään jään ja kloorivetyhapon seosta, minkä jälkeen uutetaan eetterillä. Uutos pestään 1N kloorivetyhapolla, vedellä, natriumbikarbonaatin kyllästyneellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kyllästyneellä vesiliuoksella tässä mainitussa järjestyksessä, minkä jälkeen kuivataan vedettömän natriumsulfaatin avulla. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, ja jäännös pylväskromatografoidaan, jolloin käytetään 2 kg piihappogeeliä ja eluoidaan bentseenillä, jossa on 2,5% etyyli-asetaattia. Ensin saadut fraktiot, jotka sisältävät runsaasti etyyli-4-bentsoyyli-indaani-1-karboksylaattia, kootaan erikseen ja sitten seuraavista fraktioista, jotka sisältävät runsaasti etyyli-6-bentsoyyli-indaani-1-karboksylaattia. Edelliset jakeet puhdistetaan edelleen kromatografoimalla uudelleen piihappogeeliä sisältävän pylvään avulla,

jolloin etyyli-4-bentsoyyli-indaani-1-karboksylaattia saadaan öljymäisenä tuotteena.

Infrapuna-absorptiospektri (netto)

1720 cm^{-1} (karbonyyliesteri)

1650 cm^{-1} (karbonyyliketoni)

Esimerkki 2, menetelmä a)

4-(p-toluoyyli)-indaani-1-karboksamidi

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1, mutta käyttämällä lähtöaineena indaani-1-karboksamidi-p-toluoyylikloridia ja bentsoyylikloridia, valmistetaan 4-(p-toluoyyli)-indaani-1-karboksamidia, joka pylväs-kromatografoidaan pihappogeelillä ja eluoidaan etanoli-etyyliasetatti-liuoksella. Yhdisteen sulamispiste on 188...191 °C.

Esimerkki 3, menetelmä b)

4-bentsoyyli-indaani-1-karboksyylihappo

Laimennettuun rikkihappoon, joka on valmistettu 54 ml:sta vettä ja 45 ml:sta konsentroitua rikkihappoa, lisätään 3 g 4-bentsoyyli-indaani-1-karbonitriiliä. Seosta keitetään typpivirrassa palautusjäähdytystä soveltaen 3,5 tuntia. Reaktioseoksen jäähtyttyä se laimennetaan vedellä ja uutetaan eetterillä. Esterikerros uutetaan edelleen kaliumkarbonaatin 5-prosenttisellä vesiliuoksella, ja uutos pestään eetterillä ja tehdään happameksi kloorivetyhapolla. Sakka uutetaan kloroformilla, ja uutos pestään vedellä ja kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, jolloin saadaan 4-bentsoyyli-indaani-1-karboksyylihappoa. Bentseenin ja sykloheksaanin 7:20 seoksesta uudelleen kiteytettynä saadaan kiteitä, jotka sulavat 100...102 °C:ssa.

Esimerkki 4, menetelmä b)

4-p-toluoyyli-indaani-1-karboksyylihappo

Laimennettuun rikkihappoon, joka on valmistettu 47 ml:sta vettä ja 23 ml:sta konsentroitua rikkihappoa, lisätään 3 g 4-(p-toluoyyli)-indaani-1-karbonitriiliä. Seosta keitetään 3,5 tuntia typpikaasussa palautusjäähdytystä soveltaen. Reaktioseoksen jäähtyttyä se laimennetaan vedellä ja uutetaan eetterillä. Eetterikerros uutetaan kaliumkarbonaatin 5-prosenttisellä vesiliuoksella, ja uutos pestään vedellä ja tehdään happameksi kloorivetyhapon avulla. Sakka uutetaan kloroformilla ja uutos pestään natriumkloridin kyllästyneellä vesiliuoksella

ja kuivataan. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään bentseenin ja sykloheksaanin 7:20 seoksesta. Täten saadaan 4-p-toluoyyli-indaani-1-karboksyylihappoa kiteinä, jotka sulavat 128...131 °C:ssa.

Esimerkki 5, menetelmä b)

4-bentsoyyli-indaani-1-karboksamidi

600 ml:aan metanolia liuotetaan 15 g 4-bentsoyyli-indaani-1-karbonitriiliä, minkä jälkeen lisätään 150 ml natriumhydroksidin 5-prosenttista vesiliuosta ja 50 ml vetyperoksidin 30-prosenttista vesiliuosta. Seosta lämmitetään 60 °C:ssa 2 tuntia, minkä jälkeen jäädytetään. Reaktioseos tehdään happameksi lisäämällä laimennettua kloorivetyhappoa, ja muodostunut sakka uutetaan etyyliasetaatilla.

Uutos pestään vedellä ja kuivataan. Liuotin tislataan alennetussa paineessa ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografoimalla (500 g piihappogeeliä, eluoidaan kloroformin ja asetonin 7:3 seoksella). Tällä tavalla saadaan 4-bentsoyyli-indaani-1-karboksamidiä kiteinä, jotka sulavat 164,5...166 °C:ssa.

Esimerkit 6...10, menetelmä b)

Esimerkin 3 mukaisella tavalla valmistetaan seuraavia yhdisteitä:

Esi- merkki	Valmistettu yhdiste	Lähtöyhdiste
6	4-(p-klooribentsoyyli)-indaani-1-karboksyylihappo s.p. 138,5...139,5 °C (bentseeni-sykloheksaani, 3:10)	4-(p-klooribentsoyyli)-indaani-1-karbonitriili
7	4-(p-bromibentsoyyli)-indaani-1-karboksyylihappo s.p. 147,0...149,0 °C (bentseeni-sykloheksaani, 1:1)	4-(p-bromibentsoyyli)-indaani-1-karbonitriili
8	4-(p-kloori-m-metyylibentsoyyli)-indaani-1-karboksyylihappo s.p. 116...117 °C (bentseeni-sykloheksaani, 3:20)	4-(p-kloori-m-metyyli)-bentsoyyli)-indaani-1-karbonitriili
9	4-(p-t-butyylibentsoyyli)-indaani-1-karboksyylihappo s.p. 139...142 °C (bentseeni-petrolieetteri)	4-(p-t-butyylibentsoyyli)-indaani-1-karbonitriili

uudelleen etanolin ja etyyliasetaatin seoksesta. Tällä tavalla saadaan 4-(p-toluoyyli)-indaani-1-karboksamidia kiteinä, jotka sulavat 188...191 °C:ssa.

Esimerkki 14, menetelmä b)

4-(p-metoksibentsooyli)-indaani-1-karboksamidi

3,0 g:aan 4-(p-metoksibentsooyli)-indaani-1-karbonitriiliä lisätään 150 g polyfosforihappoa, ja seos homogenoidaan lämmittämällä öljykylvyssä noin 120 °C:ssa. Lämmityksen kestätyä noin 40 minuuttia seoksen annetaan seistä huoneenlämmössä yli yön. Polyfosforihappo hajotetaan 200 ml:lla vettä, minkä jälkeen uutetaan etyyliasetaatilla. Uutos pestään vedellä ja kuivataan. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään uudelleen bentseenistä. Täten saadaan 4-(p-metoksibentsooyli)-indaani-1-karboksamidia kiteinä, jotka sulavat 164.-.166 °C:ssa.

Esimerkki 15, menetelmä c)

4-bentsooyli-indaani-1-karboksamidi

130 ml:aan tionyylikloridia lisätään 10,2 g 1-karbamyli-indaani-4-karboksyylihappoa, ja seoksen annetaan seistä 14 tuntia huoneenlämmössä. Tämän jälkeen ylimääräinen tionyylikloridi haihdutetaan alennetussa paineessa. Tislausjäännöksenä saatuun 1-karbamyli-indaani-4-karbonyylikloridiin lisätään 50 ml bentseeniä, 50 ml hiilisulfidi ja 10,0 g vedetöntä alumiinikloridijauhetta, ja seosta sekoitetaan 30 minuuttia noin 40 °C:ssa. Seoksen jäähtyttyä lisätään siihen jään ja kloorivetyhapon seosta, minkä jälkeen uutetaan etyyliasetaatilla. Uutos pestään 1N kloorivetyhapolla ja natriumkloridin kyllästyneellä vesiliuoksella, minkä jälkeen kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografoimalla, jolloin käytetään 500 g piihappogeeliä ja eluoidaan kloroformin ja asetonin 7:3 seoksella. Täten saadaan 4-bentsooyli-indaani-1-karboksamidia kiteinä, jotka sulavat 163,5...165,5 °C:ssa.

Esimerkki 16, menetelmä d)

4-bentsooyli-indaani-1-karboksyylihappo

60 ml:aan dioksaania lisätään 6,3 g 4-bentsooyli-indaani-1-karboksyylihappoa ja 2,8 g seleenidioksidia, ja seosta keitetään 12 tuntia palautusjäähtytystä soveltaen. Reaktioseoksen jäähtyttyä siihen lisätään vettä

ja kloroformia, ja sakka erotetaan suodattamalla. Suodos uutetaan kloroformilla, ja kloroformikerros uutetaan kaliumkarbonaatin 5-prosenttisellä vesiliuoksella. Uutos tehdään värittömäksi aktiivihiiilen avulla ja happameksi kloorivetyhapon avulla. Sakka uutetaan kloroformilla ja uutos pestään vedellä ja kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään sykloheksaanin ja bentseenin 20:7 seoksesta. Täten saadaan 4-bentsoyyli-indaani-1-karboksyylihappoa kiteinä, jotka sulavat 100...102 °C:ssa.

Esimerkit 17...19, menetelmä d)

Esimerkin 16 mukaisella tavalla valmistetaan seuraavia yhdisteitä:

Esimerkki	Valmistettu yhdiste	Lähtöyhdiste
17	4-(p-toluoyyli)-indaani-1-karboksyylihappo s.p. 130...131,5 °C (bentseeni-sykloheksaani, 8:25)	4-(p-metyyli-bentsoyyli)-indaani-1-karboksyylihappo
18	4-(p-klooribentsoyyli)-indaani-1-karboksyylihappo s.p. 137...139 °C (bentseeni-sykloheksaani, 3:10)	4-(p-klooribentsoyyli)-indaani-1-karboksyylihappo
19	4-(p-metoksibentsoyyli)-indaani-1-karboksyylihappo s.p. 136,5...138 °C	4-(p-metoksibentsoyyli)-indaani-1-karboksyylihappo

Esimerkki 20, menetelmä d)

Etyyli-4-bentsoyyli-indaani-1-karboksyylaatti

100 ml:aan etikkahappoa liuotetaan 7,3 g etyyli-4-bentsoyyli-indaani-1-karboksyylaattia, jäädytetään jään avulla ja lisätään 3,4 g kromianhydridiä. Reaktioseosta sekoitetaan yli yön, minkä jälkeen se kaadetaan 500 g:aan jäätä ja uutetaan kloroformilla. Uutos pestään vedellä ja kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografoimalla, jolloin käytetään 700 g piihappogeeliä ja eluoidaan bentseenin ja etyyliasetaatin 40:1 seoksella. Täten saadaan etyyli-4-bentsoyyli-indaani-1-karboksyylaattia öljymäisenä tuotteena.

Infrapuna-absorptiospektri (netto)

1720 cm⁻¹ (karbonyyliesteri)

1650 cm⁻¹ (karbonyyliketoni)

Esimerkki 21, menetelmä e)

Etyyli-4-bentsoyyli-indaani-1-karboksylaatti

200 ml:aan etanolia liuotetaan selostuksen 17.2 mukaisella tavalla saatua 2-(4-bentsoyyli-1-indanyylideeni)-1,3-ditiaania, ja liuosta jäädytetään jäällä. Kloorivetykaasua saatetaan kuplina nousemaan liuoksen läpi 15 minuuttia, minkä jälkeen liuoksen annetaan seistä 2 tuntia, jolloin sitä jäädytetään jään avulla, ja tämän jälkeen huoneenlämmössä yli yön. Ylimääräinen kloorivety ja liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, minkä jälkeen lisätään vettä, ja jäännös uutetaan eetterillä. Uutos pestään vedellä ja kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, ja jäännös puhdistetaan pylväs-kromatografoimalla, jolloin käytetään 200 g pihappogeeliä ja eluoidaan etyyliasetaatin 2,5-prosenttisella bentseeniliuoksella. Täten saadaan etyyli-4-bentsoyyli-indaani-1-karboksylaattia öljynä. Infrapuna-absorptiospektrissä on kohdat 1720 cm^{-1} (esterikarbonyyli) ja 1650 cm^{-1} (ketonikarbonyyli).

Esimerkki 22

4-bentsoyyli-indaani-1-karboksyylihappo, menetelmä e)

0,8 g:aan 2-(4-bentsoyyli-1-indanyylideeni)-1,3-ditiaania lisätään 100 ml jääetikkahappoa ja 50 ml konsentroitua kloorivetyhappoa, ja seosta keitetään palautusjäädytystä soveltaen 3 tuntia, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös uutetaan eetterillä.

Eetterikerros pestään vedellä ja uutetaan natriumkarbonaatin 5-prosenttisellä vesiliuoksella. Uutos pestään eetterillä ja tehdään happameksi kloorivetyhapon avulla. Öljymäinen sakka uutetaan eetterillä.

Eetterikerros pestään vedellä ja uutetaan natriumkarbonaatin 5-prosenttisellä vesiliuoksella. Uutos pestään eetterillä ja tehdään happameksi kloorivetyhapon avulla. Öljymäinen sakka uutetaan eetterillä. Uutos pestään vedellä ja lisätään siihen natriumkloridin vesiliuosta, minkä jälkeen kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, ja jäännös kiteytetään bentseeni-sykloheksaanista. Täten saadaan 4-bentsoyyli-indaani-1-karboksyylihappoa kiteinä, jotka sulavat $100 \dots 102 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa.

Esimerkki 23, menetelmä e), vaiheet F, G ja H

4-(p-klooribentsoyyli)-indaani-1-karboksyylihappo

100 mk:aan kuivaa tetrahydrofuraania liuotetaan 3,6 g 1,3-ditiaania, jäädytetään -30°C :een ja sekoitetaan typpikaasuvirrassa sekä lisätään noin 20 minuutin kuluessa tiputtaen 10 ml n-butyylim-litiumin 20-prosenttista heksaaniliuosta. Tämän tiputtaen tapahtuneen lisäyksen jälkeen seosta sekoitetaan mainitussa lämpötilassa 2 tuntia ja tämän jälkeen -5°C :ssa 30 minuuttia. Liuos jäädytetään jälleen -20°C :een ja lisätään tiputtaen ja sekoittaen liuos, jossa on 8,1 g 4-(p-klooribentsoyyli)-indaani-1-onia 75 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Tämän tiputtaen suoritetun lisäyksen päätyttyä seosta sekoitetaan mainitussa lämpötilassa tunnin ajan, minkä jälkeen sen annetaan seistä 0°C :ssa yli yön. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännökseen lisätään laimennettua kloorivetyhappoa, ja seos uutetaan eetterillä. Uutos pestään vedellä ja natriumkloridin vesiliuoksella, minkä jälkeen kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännöksenä suoritetaan sitä puhdistamatta vedenpoistoreaktio. Tällöin jäännös liuotetaan 350 ml:aan bentseeniä, ja lisätään 600 mg p-tolueenisulfonihappoa. Liuosta keitetään palautusjäähdytystä soveltaen 3 tuntia, jolloin vesi poistetaan atseotrooppisesti. Liuoksen jäädyttyä se pestään vedellä, natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä tässä mainitussa järjestyksessä. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös hydrolysoidaan ilman puhdistustoimenpidettä. Tällöin jäännökseen lisätään 150 ml jääetikkihappoa ja 50 ml konsentroitua kloorivetyhappoa, minkä jälkeen seosta keitetään palautusjäähdytystä soveltaen 3 tuntia, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös laimennetaan vedellä ja uutetaan eetterillä. Eetterikerros pestään vedellä ja uutetaan natriumkarbonaatin 5-prosenttisellä vesiliuoksella. Uutos pestään eetterillä ja tehdään happamaksi kloorivetyhapon avulla. Muodostunut sakka uutetaan kloroformilla, ja uutos pestään vedellä ja kuivataan. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. ja jäännös kiteytetään bentseenin ja sykloheksaanin 3:10 seoksesta. Täten saadaan 4-(p-klooribentsoyyli)-indaani-1-karboksyylihappoa kiteinä, jotka sulavat $137\text{...}139^{\circ}\text{C}$:ssa.

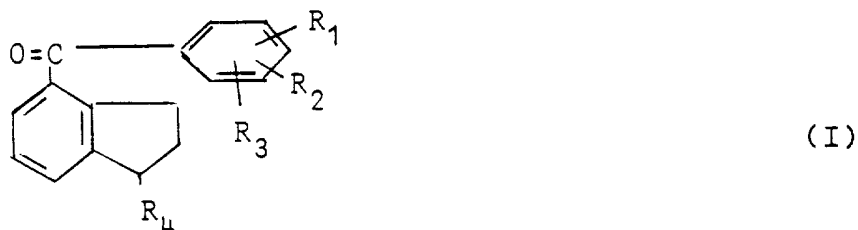
Esimerkit 24 ja 25, menetelmä e), vaiheet F, G ja H

Esimerkin 23 mukaisella tavalla valmistetaan seuraavia yhdisteitä:

Esimerkki	Valmistettu yhdiste	Lähtöyhdisteet
24	4-(p-metyyli-bentsoyli)-indaani-1-karboksyylihappo s.p. 129,5...131,0 °C (bentseeni-sykloheksaani, 8:25)	1,3-ditiaani, n-butyylimitiumi, 4-(p-metyyli-bentsoyli)indaani-1-oni
25	4-(p-kloori-m-metyyli-bentsoyli)-indaani-1-karboksyylihappo s.p. 115,0...116,5 °C	1,3-ditiaani, n-butyylimitiumi, 4-(p-kloori-m-metyyli-bentsoyli)-indaani-1-oni

Patenttivaatimus

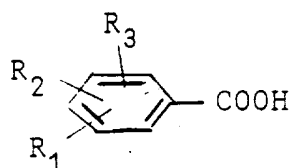
1. Menetelmä kuumetta alentavana, kipua lievittävänä ja tulehduksia vastustavana aineena käyttökelpoisen 4-bentsoyli-indaani-1-karboksyylihappoyhdisteen tai sen johdannaisen valmistamiseksi, jonka yleinen kaava on



jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 voi olla vety- tai halogeeniatomi, 1...4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä tai alempi alkoksiryhmä ja R_4 voi olla COOH , CONH_2 tai COOEt , t u n n e t t u siitä, että
a) yhdiste, jonka yleinen kaava on



jossa kaavassa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan



mukaisen hapon tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa, jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä,

b) suoritetaan solvolyyysi yleisen kaavan

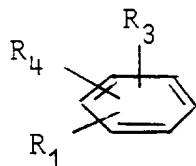


mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä,

c) saatetaan yhdiste, jonka yleinen kaava on

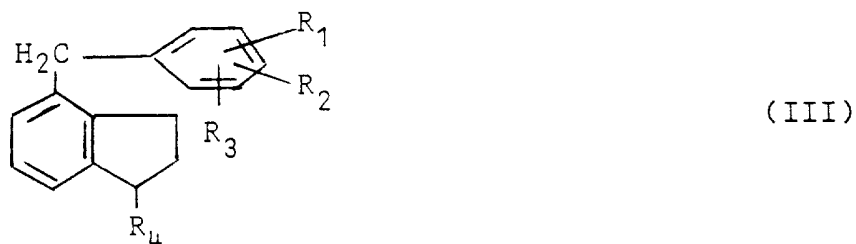


jossa kaavassa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä ja R_5 voi olla ryhmä COOH tai COCl reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on



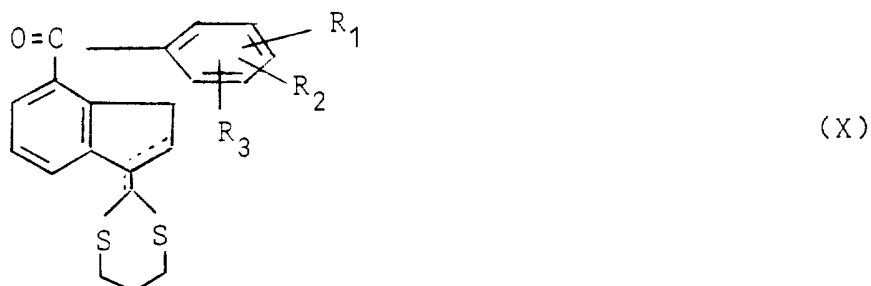
jossa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä

d) hapetetaan yhdiste, jonka yleinen kaava on



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä,

e) kohdistetaan solvolyyysi yhdisteeseen, jonka yleinen kaava on



jossa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Patentkrav

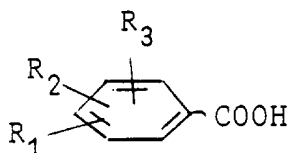
1. Förfarande för framställning av en som febernedsättande, smärtstillande och inflammationer motverkande medel användbar 4-bensoylindan-1-karboxylsyraförening eller dess derivat med den allmänna formeln



där R_1 , R_2 och R_3 kan vara en väte- eller halogenatom, en alkylgrupp med 1...4 kolatomer eller en lägre alkoxygrupp och R_4 kan vara COOH , CONH_2 eller COOEt , k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, att
a) man bringar en förening med den allmänna formeln



där R_4 betecknar samma som ovan, att reagera med en syra med den allmänna formeln



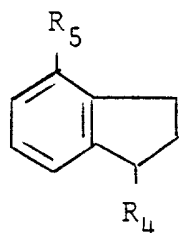
där R_1 , R_2 och R_3 betecknar detsamma som ovan, eller med dess reaktivt derivat

b) utsätter föreningen med den allmänna formeln



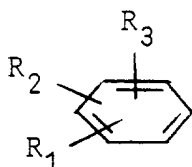
där R_1 , R_2 och R_3 betecknar detsamma som ovan, för solvolys
c) bringar en förening med den allmänna formeln

52



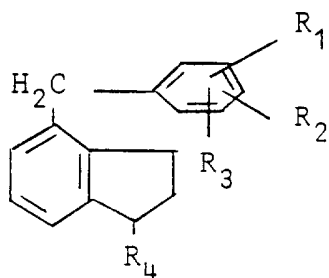
(I')

där R_4 betecknar samma som ovan och R_5 kan vara gruppen COOH eller COCl, att reagera med en förening med den allmänna formeln



där R_1 , R_2 och R_3 betecknar detsamma som ovan,

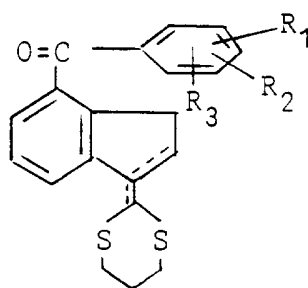
d) oxiderar en förening med den allmänna formeln



(III)

där R_1 , R_2 , R_3 och R_4 betecknar detsamma som ovan, eller

e) utsätter en förening med den allmänna formeln



(X)

där R_1 , R_2 och R_3 betecknar detsamma som ovan för solvolys.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: -Offentliga finska patentansökningar: 1959/73 (C 07 C 63/595), 1960/73 (C 07 C 61/28).