

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 803277 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **803277**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D265/30

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **17.10.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.10.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.04.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

20.10.1979 GB 7936502

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire SL6 OPH, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • White, Alan Chapman, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Edington, Edwin Trevor, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

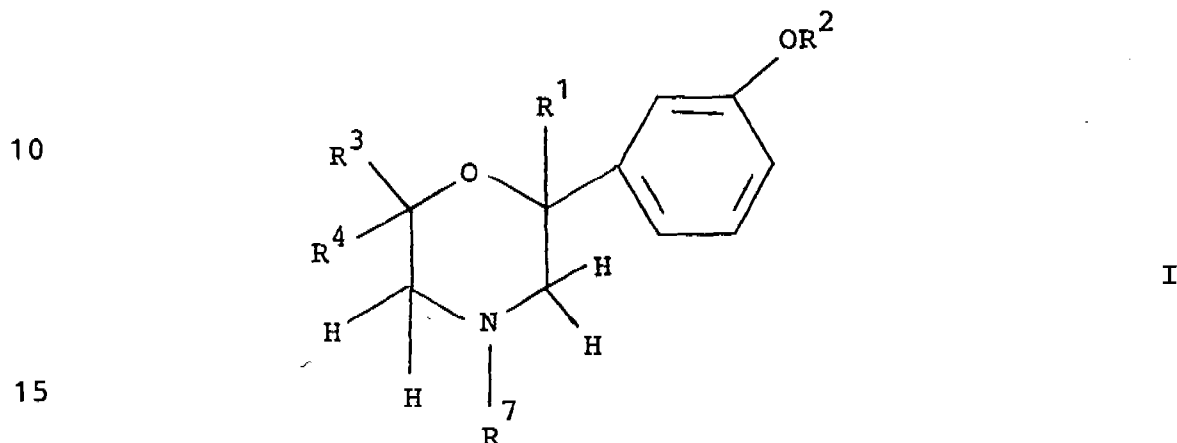
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Morfoliinijohdannaisia.

Morfolinderivat.

Menetelmä farmakologisesti aktiivisen 2-(3-hydroksifenyyli)morfoliinin valmistamiseksi

Keksintö käsittää menetelmän farmakologisesti aktiivisen 2-(3-hydroksifenyyli)morfoliinin valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa R¹ on alempi alkyyli, R² on vety, R³ on vety, alempi alkyyli tai fenyyli, R⁴ on vety tai alempi alkyyli, ja R⁷ on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli tai sykloalkyylimetyyli, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi.

Erikoisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R¹ on etyyli, R² on vety, R³ on vety tai alempi alkyyli (esim. metyyli), R⁴ on vety ja R⁷ on alempi alkyyli (esim. metyyli).

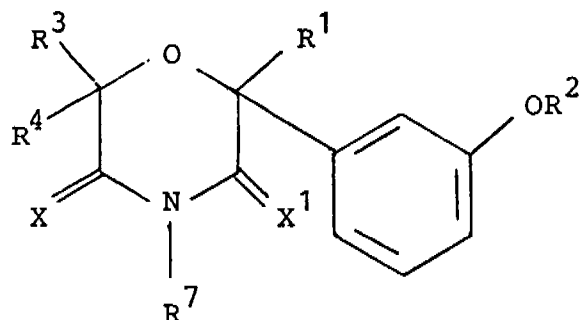
Tunnetaan sellaisia 1-(m-hydroksi- tai metoksifenyyli)morfoliiniyhdisteitä, joissa on vain yksi substituentti 2-asemassa; niinpä esimerkiksi 2-(m-hydroksifenyyli)-3-metyylimorfoliini on kuvattu US-patenttijulkaisussa n:o 2 997 467. Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut yhdisteet eroavat rakenteellisesti tunnetuista yhdisteistä siinä suhteessa, että niissä on 2 substituenttia 2-asemassa.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että

a) pelkistetään yhdiste, jonka kaava on

5

10



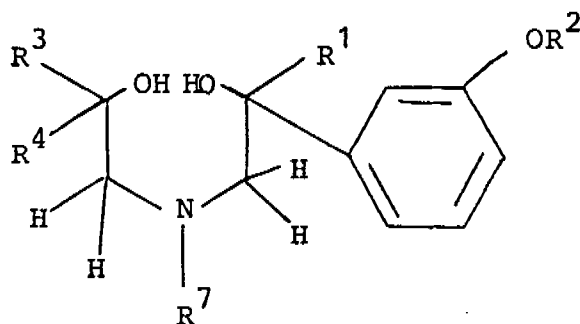
II

jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^7 merkitsevät samaa kuin edellä, ja joko sekä X että X^1 on oksO, tai toinen näistä on 2 vetyatomia, esimerkiksi hydridi-siirtoaineen avulla, tai

b) syklodehydrataan dioli, jonka kaava on

20

25



IX

jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä, ja R^7 on vety tai alempi alkyyli, happamissa olosuhteissa, tai

c) N-alkyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^7 on vety, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^7 on alempi alkyyli tai alempi alkenyyli, esimerkiksi saattamalla yhdiste reagoimaan kaavan



mukaisen halogenidin kanssa, jossa $R^{7'}$ on alempi alkyyli tai alempi alkenyyli, ja Hal on halogeeniatomi, happoa sitovan aineen läsnäollessa, tai

5 d) N-asyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^7 on vety, saattamalla se reagoimaan sykloalkyylikarbo-
nyylikloridin kanssa ja pelkistämällä saatu yhdiste, jotta
saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^7 on sykloalk-
yyylimetyyli, tai

10 e) de-eetteröidään kaavan I mukainen yhdiste, jos-
sa R^2 on alempi alkyyli, jotta saadaan yhdiste, jossa R^2
on vety, esimerkiksi käsittelemällä bromivedyllä tai di-
isobutyylialuminiumhydridillä, tai

15 f) dealkyloidaan tai debentsyloidaan kaavan I mukai-
nen yhdiste, jossa R^7 on alempi alkyyli tai bentsyyli, jot-
ta saadaan yhdiste, jossa R^7 on vety, hydrogenolysoimalla
bentsyyliyhdiste tai saattamalla alempi-alkyyli-yhdiste
reagoimaan vinyyli- tai 2,2,2-trikloorietyylikloroformiaa-
tin kanssa, ja poistamalla sitten N-substituentti,

20 ja haluttaessa erotetaan tuotteen isomeerit toisis-
taan, ja muutetaan kaavan I mukainen vapaa emäs farmaseut-
tisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolakseen.

Kaavan I mukainen yhdiste pelkistetään edullisesti
hydridi-siirtoaineen avulla, kuten litiumaluminiumhydridin
avulla.

25 Kaavan I mukainen yhdiste voidaan muuttaa tunnetuin
menetelmin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi. Esi-
merkiksi voidaan valmistaa yhdiste, jossa R^7 on alempi alk-
yyli, alempi alkenyyli tai sykloalkyyylimetyyli, N-alkyloi-
malla yhdiste, jossa R^7 on vety.

30 N-alkylointimenetelmävaihtoehdossa saatetaan kaa-
van I mukainen yhdiste, jossa R^7 on vety, reagoimaan kaavan



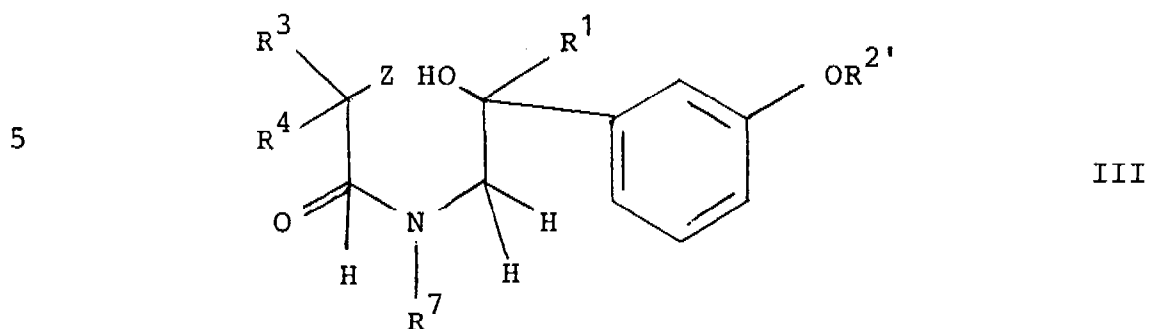
mukaisen halogenidin kanssa, jossa kaavassa $R^{7'}$ on alempi alkyyli, alempi alkenyyli tai sykloalkyyylimetyyli, ja Hal on halogeeniatomi, happoa sitovan aineen, kuten alkali-metallikarbonaatin (esim. kaliumkarbonaatin) läsnäollessa
 5 mieluiten liuoksena orgaanisessa liuottimessa.

Sykloalkyyylimetylointimenetelmässä annetaan N-substituoimattoman yhdisteen reagoida sykloalkyylikarbonyyli-kloridin kanssa, jolloin saadaan N-karbonyylisykloalkyyli-yhdiste, joka pelkistetään esim. hydridi-siirtoaineella.

10 Kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on vety, saadaan vastaavasta yhdisteestä, jossa R^2 on alempi alkyyli, lohkaisemalla eetteriryhmä tunnettuun tapaan, esim. käsittelemällä alempi alkyyli- tai bentsyylieetteriä vetybromidilla, tai käsittelemällä alempi alkyylieetteriä di-iso-
 15 butyyli-aluminiumhydridillä. Samoin voidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^7 on bentsyyli, hydrogenolysoida kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^7 on vety, joka sitten haluttaessa voidaan alkyloida yllä kuvatulla tavalla. Yhdisteet, joissa R^7 on alempi alkyyli ja erityisesti me-
 20 tyyli, voidaan myös dealkyloida yhdisteiksi, joissa R^7 on vety, esim. antamalla reagoida vinyyli- tai 2,2,2-trikloorietyyli-kloroformiaatin kanssa ja sitten poistamalla muodostunut N-substituentti esim. sopivasti laimealla hapolla tai sinkillä ja etikkahapolla tai emäksisissä olosuh-
 25 teissa.

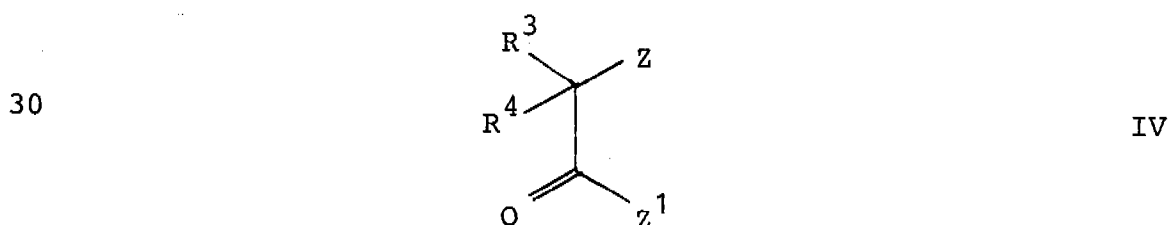
Kaksi tai useampia edellä mainituista menetelmistä kaavan I mukaisten yhdisteiden muuttamiseksi toisikseen voidaan haluttaessa suorittaa peräkkäin. Joissakin tapauksissa saattaa olla välttämätöntä suojata molekyylin yksi
 30 tai useampi funktioryhmä jonkin muun funktioryhmän reagoi-
 dessa ja sitten poistaa suojaryhmä tai -ryhmät.

Kaavan II mukainen yhdiste, jossa X on okso ja X^1 on 2 vetyatomia, voidaan valmistaa syklisoimalla halogeeniamidi, jonka kaava on

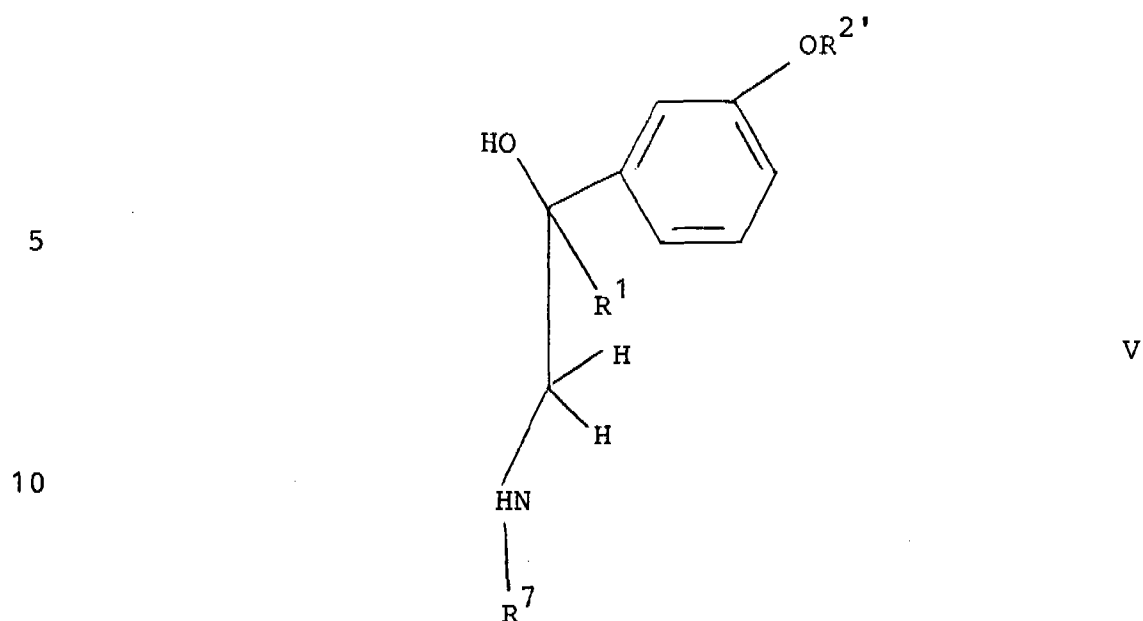


10 jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä, ja R^7 on vety tai alempi alkyyli, alempi alkoksimetyyli tai bentsyyli ja Z on bromi tai kloori. Ryhmä R^2 (alempi alk-
 15 yyli, alempi alkoksimetyyli tai bentsyyli) muodostuneessa kaavan II mukaisessa amidissa voidaan haluttaessa muuttaa toiseksi ryhmäksi R^2 (vedyksi tai asyyliksi) valitsemalla
 20 edellä mainituista sopiva menetelmä kaavan I mukaisten ryhmien R^2 muuttamiseksi toiseksi ryhmäksi R^2 . Haluttaessa voidaan alkyloida kaavan II mukainen amidi, jossa R^4 on vety, amidiksi, jossa R^4 on alempi alkyyli, esim. an-
 25 tamalla reagoida alempi alkyylihalogenidin kanssa vahvan emäksen läsnäollessa. Kaavan III mukaisen halogeeniamidin syklisointi voidaan suorittaa emäksisellä aineella, kuten alkalimetallihydridillä tai alkalimetallihydroksidilla.

Edullisesti halogeeniamidi valmistetaan kondensoimalla α -halogeenihappohalogenidi, jonka kaava on



35 jossa R^3 , R^4 ja Z merkitsevät samaa kuin edellä, ja Z^1 on kloori tai bromi, aminoalkoholilla, jonka kaava on

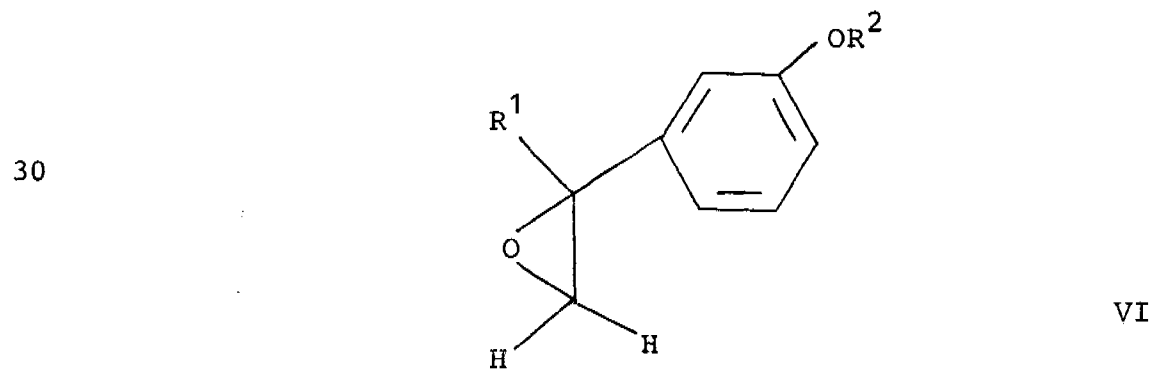


15 jossa R^1 , $R^{2'}$ ja R^7 merkitsevät samaa kuin edellä. Kondensointi voidaan suorittaa emäksisen kondensoimisaineen, kuten trietyyliamiinin, läsnäollessa. Ei ole välttämätöntä puhdistaa kaavan III mukaista halogeeniamidia eristämällä se reaktioseoksesta, vaan epäpuhtas yhdiste voidaan sykli-

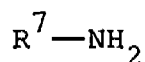
20 soida suoraan kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa X on okso ja X^1 on 2 vetyatomia.

Kaavan IV mukainen α -halogeenihappohalogenidi ja kaavan V mukainen aminoalkoholi ovat tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa kuten tunnetut yhdisteet. Suosittelavassa menetelmässä aminoalkoholin valmistamiseksi an-

25 netaan oksiraanin, jonka kaava on



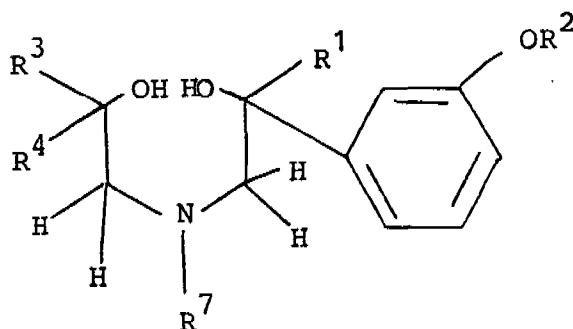
35 reagoida amiinin kanssa, jonka kaava on



joissa kaavoissa R^1 , R^2 ja R^7 merkitsevät samaa kuin edellä.

- 5 Vaihtoehtoisessa menetelmässä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^7 on vety tai alempi alkyyli, syklodehydraataan dioli, jonka kaava on

10

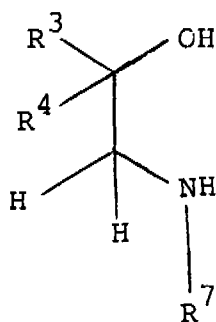


IX

15

- joissa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^7 merkitsevät samaa kuin edellä.
 20 Edullisesti R^3 ja/tai R^4 on vety. Syklodehydraatio voidaan suorittaa happamissa olosuhteissa, esim. kloorivety-, bromivety- tai rikkihapolla. Määrätyissä olosuhteissa (esim. kuumennettaessa palautusjäähdyttämällä väkevän bromivetyhapon kanssa) kaavan IX mukaisen diolin alempi alkyyli-
 25 liryhmä R^2 voidaan pilkkoa kaavan I mukaiseksi tuotteeksi, jossa R^2 on vety. Kaavan IX mukainen dioli voidaan valmistaa antamalla yllä esitetyn kaavan VI mukaisen oksiraanin reagoida hydroksiamiinin kanssa, jonka kaava on

30



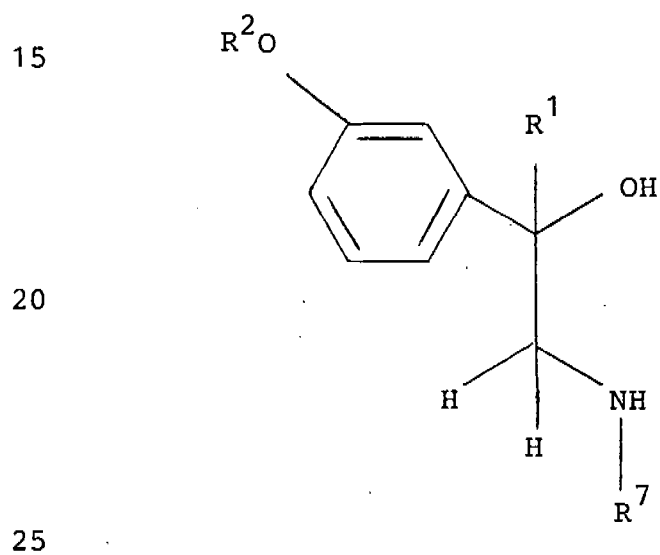
X

35

tai antamalla oksiraanin, jonka kaava on



reagoida hydroksiamiinin kanssa, jonka kaava on



jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^7 merkitsevät samaa kuin edellä.

Jos jossakin yllä kuvatuista menetelmistä saatu yhdiste on happoadditiosuolan muodossa, vapaa emäs saadaan tekemällä happoadditiosuolan liuos emäksiseksi. Reaktio-
 tuotteen ollessa vapaa emäs, saadaan toisaalta farmaseutti-
 5 sesti hyväksyttävä happoadditiosuola liuottamalla vapaa emäs sopivaan orgaaniseen liuottimeen ja käsittelemällä liuosta hapolla.

Edullisia happoadditiosuoloja ovat suolat, jotka muodostuvat epäorgaanisten ja orgaanisten happojen, kuten
 10 rikki-, kloorivety-, bromivety-, fosfori-, viini-, fumaari-, maleiini-, sitruuna-, etikka-, muurahais-, metaanisulfony- ja p-tolueenisulfonyhapon kanssa.

Keksinnön mukaisissa yhdisteissä on yksi tai useampi asymmetrinen hiiliatomi ja yhdisteet voivat olla puhtaiden enantiomorfisten yhdisteiden tai niiden seosten, kuten
 15 rasemaattien ja diastereoisomeerien muodossa. Jos esim. R^3 ja R^4 ovat erilaisia, mutta R^5 ja R^6 ovat molemmat vety, yhdisteissä on kaksi asymmetristä hiiliatomia ja tällaisten diastereomeerien seokset voidaan hajottaa kromatografisesti (esim. suurpainenestekromatografisesti) tai fraktio-
 20 kiteyttämällä. Diastereomeerien suhteeseen seoksessa voidaan vaikuttaa reagenssien valinnalla, jota käytetään syklistointimenetelmässä lähtöaineiden tai lopputuotteiden valmistamiseksi. Optiset isomeerit voidaan valmistaa hajottamalla raseeminen seos kirjallisuudesta tunnetuin vakiomenetelmin. Rasemaatti voidaan valmistaa jonkin yllä kuvatun menetelmän avulla. On selvää, että hajotus voidaan suorittaa halutun lopputuotteen raseemisella seoksella tai se
 25 voidaan suorittaa halutun yhdisteen raseemisella prekursorilla edellyttäen, että kemiallinen jatkoreaktio ei aiheuta rasemoitumista.

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla uusilla yhdisteillä on farmakologinen vaikutus ja erityisesti ne vaikuttavat kipua lievittävästi ja/tai opiaattien vastaisesti.
 35 Esim. 2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-4,6-dimetyylimorfoliinin toinen isomeeri ("isomeeri B" esimerkissä 5 alla), lie-

- vitti kipua annoksen ollessa 25 mg/kg laskimoon rotan hännännykäisykokeessa (D'Amour ja Smith, J. Pharmacol. 1941, 72, 74). Samalla yhdisteellä oli fenyylibentsokinonilla aiheutetussa vääntelehtimiskokeessa (E. Siegmund et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 95, 729 - 731) ED₅₀-arvo 0,66 mg/kg. Yhdisteen ED₅₀-arvo oli 1,9 mg/kg kokeessa, jossa määritettiin opiaattien vastainen vaikutus (Aceto et al., Brit. J. Pharmac. 1969, 36, 225 - 239).

- Näitä uusia yhdisteitä sisältävä farmaseuttinen koostumus on edullisesti yksikköannostusmuodossa, esim. tabletteina tai kapseleina. Tällaisessa muodossa koostumus jaetaan tarpeellisen määrän tehoaineita sisältäviksi yksittäisannoksiksi. Yksikköannostusmuodot voivat olla koostumuspakkauksina, esim. jauheiden, pienien pullojen tai ampullien muodostamina pakkauksina. Yksikköannostusmuoto voi sellaisenaan muodostua kapselista, muovikelmupakkauksesta tai tabletista tai se voi muodostaa sopivan määrän näitä sisältävän pakkauksen. Koostumuksen yksittäisannoksessa olevan tehoaineen määrää voidaan vaihdella 5 mg:sta tai vähemmästä 500 mg:aan tai tätä suuremmaksi ko. tarpeesta ja tehoaineen aktiivisuudesta riippuen.

Farmakologisten kokeiden tulokset

Tutkittu yhdiste	Kipua lievittävä vaikutus (vääntelehtimis- koe)*	ED ₅₀ mg/kg	Opiaattien vastainen vaikutus Vaikutus- (1 suhte	Annos, mg/kg, ihon alle	ED ₅₀ mg/kg
2-etyyli-2-(3-hydr- oksifenyyli)-4,6-di- metyylimorfoliini	10/10	5,0	6/10	30	3,0
(isomeeri A)					
(isomeeri B)	10/10	0,66	10/10	30	1,9
2-etyyli-2-(3-hydr- oksifenyyli)-4- metyylimorfoliini	1/10		5/10	30	
2-(3-hydroksifenyy- li)-2,4,6-trimetyy- limorfoliini					
(isomeeri A)	2/10		7/10	30	23,7
(isomeeri B)	5/10	25,0	10/10	30	1,8
2-(3-hydroksifenyyli- 2,4,6,6-tetrametyyli- morfoliini	1/10		8/10	30	9,4

(jatkuu)

(jatkuu)

Farmakologisten kokeiden tulokset

Tutkittu yhdiste	Kipua lievittävä vaikutus (väänteletimisi- koe) *	ED ₅₀ mg/kg	Opiaattien vastainen vaikutus Vaikutus- Annos, mg/kg, ED ₅₀ suhde (1 ihon alle mg/kg
2-etyyli-2-(3-hydr- oksifenyyli)-4,6,6- trimetyylimorfoliini	11/20	21,5	10/10 25 4,3
2-etyyli-2-(3-hydr- oksifenyyli)-4- metyyli-6-fenyyli- morfoliini			
(isomeeri B)	1/10		10/10 25 6,2
2-(3-hydroksifenyyli)- 2,4-dimetyylimorfo- liini	2/10		2/10
2-etyyli-2-(3-hydr- oksifenyyli)-6- metyylimorfoliini	6/10	25,0	4/10 25

(jatkuu)

(jatkuu)

Farmakologisten kokeiden tulokset

Tutkittu yhdiste	Kipua lievittävä vaikutus (vääntelehtimis- koe) *	ED ₅₀ mg/kg	Opiaattien vastainen vaikutus Vaikutus- suhde ⁽¹⁾	Annos, mg/kg, ihon alle	ED ₅₀ mg/kg
2,6-dietyyli-2-(3- hydroksifenyyli)-4- metyylimorfoliini (isomeeri B)		2,9			0,1
2-(3-hydroksifenyyli)- 4,6-dimetyyli-2- propyylimorfoliini		0,25			
(2R*,6S*)-4-sykloprop- yylimetyyli-2-etyyli- 2-(3-hydroksifenyyli)- 6-metyylimorfoliini					0,7
(2R*,6S*)-4-allyyli- 2-etyyli-3-hydroksi- fenyyli-6-metyyli- morfoliini					3,0

(1) Vaikutussuhde = todetut vaikutustapaukset/koe-eläinten (rottien) lukumäärä

(* Vaikutussuhde ⁽¹⁾ annoksen ollessa 25 mg/kg, ihon alle

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4,6-dimetyylimorfoliini

- Lisättiin 4,5 g (0,017 mol) 6-etyyli-6-(3-metoksifenyyli)-2,4-dimetyyli-3-morfolinonia 100 ml:ssa kuivaa eetteriä suspensioon, jossa oli 3,0 g litiumaluminiumhydridiä 100 ml:ssa kuivaa eetteriä ja suspensiota kuumennettiin palautusjäähdyttään 6 tuntia. Sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa, jäähdytettiin seos ja lisättiin 40 g kaliumnatriumtartraattia 200 ml:ssa vettä, ja ravistettiin. Erotettiin eetterikerros ja uutettiin vesikerros kahdesti 100 ml:n annoksilla eetteriä. Eetteriuutteet yhdistettiin ja pestiin 50 ml:lla vettä ja kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Poistettiin liuotin, jolloin saatiin 3,5 g väritöntä, pistävän hajuista öljyä, joka muodostui diastereoiso-
- 15 meeriseoksesta. Isomeerit erotettiin kromatografoimalla piidioksidilla eluoiden etyyliasetaatilla, ja saadut emäsmuodossa olevat isomeerit muutettiin hydroklorideikseen.

- Otsikkoyhdistehydrokloridi (isomeeri A, ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6R*), sp. 221 - 222°C.

Analyysi $C_{15}H_{23}NO_2HCl$

laskettu: C 63,1 H 8,5 N 4,9

saatu: C 63,1 H 8,7 N 4,8

- Otsikkoyhdistehydrokloridi (isomeeri B, ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6S*), sp. 188 - 190°C.

Analyysi $C_{15}H_{23}NO_2HCl$

laskettu: C 63,1 H 8,5 N 4,9

saatu: C 62,9 H 8,7 N 4,9

Lähtöaineen valmistus

- 6-etyyli-6-(3-metoksifenyyli)-2,4-dimetyyli-3-morfolinoni

- a) Liuosta, jossa oli 20,9 g (0,1 mol) α -etyyli-(3-metoksi)- α -[(metyyliamino)-metyyli]-bentseenimetanolia ja 13,9 ml (0,1 mol) trietyyliamiinia 200 ml:ssa kuivaa tolueenia, käsiteltiin 0 - 5°C:ssa liuoksella, jossa oli

21,6 g (0,1 mol) 2-bromipropionyylibromidia 100 ml:ssa tolueenia. Seosta sekoitettiin tunti huoneen lämpötilassa, pestiin sitten 2 x 50 ml:lla 2-m kloorivetyhappoa ja 2 x 50 ml:lla vettä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistettiin liuotin, jolloin saatiin 33,0 g epäpuhdasta N-
 5 $\sqrt{2}$ -hydroksi-2-(3-metoksifenyyli)-butyyli]-N-metyyli-2-bromipropionamidia.

b) Liuos, jossa oli 33 g edellä saatua bromipropionamidia 100 ml:ssa kuivaa tolueenia lisättiin typpisuo-
 10 jakaasussa liuokseen, jossa oli 7,2 g (0,3 mol) natriumhydridiä 200 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, pitäen lämpötila alle 10°C:ssa. Kuumennettiin 1,5 tuntia 90°C:ssa, ja seos jäähdytettiin ja kaadettiin varovasti 1 500 ml:aan vettä. Tolueenikerros erotettiin ja vesikerrosta ravisteltiin kahdesti 800 ml:n annoksilla tolueenia. Tolueeniuute
 15 pestiin 2 x 1 000 ml:lla vettä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistettiin liuotin, jolloin saatiin 24,1 g ot-sikkoyhdistettä oranssinvärisenä öljynä. Tislattiin pieni määrä ja saatiin analyyttinen näyte, kp. 140 - 147°C/0,35
 20 Torr. Kromatografointi osoitti tuotteen sisältävän diastereo-isomeeriä A (ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6R*) ja diastereo-isomeeriä B (ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6S*) suhteessa n. 2:1.

Analyysi $C_{15}H_{21}NO_3$
 25 laskettu: C 68,4 H 8,04 N 5,32
 saatu: C 68,1 H 8,3 N 4,8

c) Lisättiin pisaroittain 91 g vaiheen a) epäpuhdasta bromipropionamidia 250 ml:ssa isopropyylialkoholia 10 - 15°C:ssa sekoitettuun liuokseen, jossa oli 56 ml 10-m
 30 natriumhydroksidiliuosta 450 ml:ssa isopropyylialkoholia. Noin tunnin kuluttua huoneen lämpötilassa isopropyylialkoholi poistettiin vakuumissa, tuotetta laimennettiin vedellä ja uutettiin eetteriin. Orgaanisia uutteita pestiin vedellä ja 2-m kloorivetyhapolla. Kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin, jolloin saatiin öljy, josta
 35 tislaamalla saatiin 55,4 g viskoosia, väritöntä nestettä,

kp. 162 - 164°C/1 mbar. GLC osoitti tuotteen sisältävän 47 % diastereoisomeeriä A (ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6R*) ja 53 % diastereoisomeeriä B (ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6S*).

5 Esimerkki 2

2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-4,6-dimetyylimorfoliini

a) Isomeeri A

Kuumennettiin palautusjäähdyttään 7,0 g 2-etyyli-
10 2-(3-metoksifenyyli)-4,6-dimetyylimorfoliinia ja 50 ml
48-% bromivetyhappoa 2,5 tuntia. Liuotin poistettiin vakuumissa, jäännökseen lisättiin isopropyylialkoholia, ja haihdutettiin uudelleen bromivety- ja vesitähteiden poistamiseksi. Jäännös, 10,5 g, fraktiokitettiin isopropyylialkoholi-eetteristä, jolloin saatiin 1,53 g 95-% stereokemiallisesti puhdasta otsikkoyhdiste-isomeeri A-hydrobromidia, sp. 241 - 245°C.

Analyysi $C_{14}H_{21}NO_2HBr$

laskettu: C 53,2 H 7,0 N 4,4

20 saatu: C 53,0 H 7,2 N 4,05

NMR-arvot osoittivat, että isomeeri A on ilmeisesti (2R*,6R*)-2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-4,6-dimetyylimorfoliiniyhdiste; hydrobromidin 1H -NMR MeOH- d_4 :ssä (60 MHz, laite Varian EM 360): 0,75, t, 7Hz, CH_3CH_2 -; 1,25, d, 25 6Hz, 6 Me; 1,75, q, 7Hz, CH_3CH_2 -; 2,8, t, 12Hz, H5 aksiaalinen; 2,95, s, 4 Me; 3,1, d, 12Hz, H3 aksiaalinen; 3,2, d, 12Hz, H5 ekvatoriaalinen; 3,9, m, H6 aksiaalinen; 4,35, dd, 12Hz ja 2Hz, H3 ekvatoriaalinen; 6,8 - 7,4, m, aromaattisia protoneja.

30 Signaalit ilmoitettu seuraavasti: kemiallinen siirtymä (δ ppm:nä tetrametyylisilaanista sisäisenä standardina), kerrannaisuus (s = singletti, d = dubletti, t = tripletti, q = kvartetti, m = multiplletti, dd = dubletti tai dubletteja, dt = triplettien muodostama dubletti), kyt-
35 kentävakiot hertseinä.

b) Isomeeri B

Demetyloitiin 6,6 g metyylietteriä yllä kuvatulla tavalla. Jäännös kiteytettiin 100 ml:sta isopropyli-alkoholia, jolloin saatiin 3,23 g valkoisia kiteitä, jotka olivat 88-% isomeeriä A. Emäliuos (joka sisälsi 57 % isomeeriä B) tehtiin emäksiseksi ammoniakkiliuoksella (tiheys 0,880). Haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin 30 ml:sta asetonitriiliä (suodatus kuumana), jolloin saatiin 1,17 g fenolia valkoisina kiteinä (91 % isomeeriä B). Fenoli muutettiin hydrobromidiksi 30 ml:ssa isopropylialkoholia ja jäädytettiin, jolloin saostui 0,9 g otsikkoyhdiste-isomeeri B-hydrobromidin valkoisia kiteitä, sp. 222 - 226°C, puhtaus GLC:n mukaan 99 %.

Analyyysi $C_{14}H_{21}NO_2HBr$
 laskettu: C 53,2 H 7,0 N 4,4
 saatu: C 53,5 H 7,4 N 4,4

Hydrokloridin sulamispiste 259 - 261°C (hajoaa). NMR-arvot osoittavat, että isomeeri B on ilmeisesti (2R*, 6S*)-2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-4,6-dimetyylimorfoliiniyhdiste; hydrokloridin 1H -NMR MeOH- d_4 :ssä (60 MHz, laite Varian EM 360): 0,6, t, 7Hz, CH_3CH_2 ; 1,3, d, 6Hz, 6 Me; 1,8, m ja 2,8, m, CH_3CH_2 -; 2,7, m, H5 aksiaalinen; 2,8, m, H3 aksiaalinen; 2,9, s, 4 Me; 3,45, dt, 12Hz ja 2Hz, H5 ekvatoriaalinen; 3,8, dd, 12Hz ja 2Hz, H3 ekvatoriaalinen; 4,2, m, H6 aksiaalinen; 6,8 - 7,3, m, aromaattisia protonia.

Esimerkki 32-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4-metyylimorfoliini

Lisättiin 3,6 g 6-etyyli-6-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-3-morfolinonia 100 ml:ssa kuivaa eetteriä suspensioon, jossa oli 1,7 g litiumaluminiumhydridiä 100 ml:ssa eetteriä, ja suspensiota kuumennettiin palautusjäädyttämällä 5 tuntia. Jäähtynyt seos kaadettiin liuokseen, jossa oli 100 ml vettä ja 25 g kaliumtartraattia, ja ravistettiin. Eetterikerros erotettiin ja vesikerros uutettiin vielä kahdesti eetterillä; eetteriuutteet pestiin vedellä ja kuivat-

tiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 3,6 g öljyä. Tämä liuotettiin 50 ml:aan isopropyylialkoholia, ja tehtiin happameksi kloorivedyn eetteriliuoksella. Jäähdytettiin, jolloin otsikkoyhdisteen hydrokloridi saostui valkoisina kiteinä; saanto 2,38 g; sp. 214 - 215°C.

Analyysi $C_{14}H_{21}NO_2HCl$

laskettu: C 61,87 H 8,16 N 5,15

saatu: C 62,15 H 8,22 N 4,89

10 Lähtöaineen valmistus

a) N-(2-hydroksi-2-(3-metoksifenyyli)-butyyli)-N-metyyli-2-bromiasetamidi

Lisättiin pisaroittain 1,8 ml bromiasetyyli-bromidia liuokseen, jossa oli 4,15 g α -etyyli-(3-metoksi)- α -(metyyliamino)-metyyli-bentseenimetanolia ja 2,76 ml trietyyliamiinia 50 ml:ssa metyleenikloridia, sellaisella nopeudella, että lämpötila pysyi alle 10°C:ssa. Sekoitettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, liuosta pestiin 20 ml:lla 2-n kloorivetyhappoa ja 20 ml:lla vettä, ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistettiin liuotin, jolloin saatiin 6,4 g epäpuhdasta otsikkotuotetta, joka lisäpuhdistamatta käytettiin kohdassa b).

b) 6-etyyli-6-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-4-morfolinoni

25 Lisättiin pisaroittain 6,4 g (0,02 mol) kohdassa

a) saatua epäpuhdasta tuotetta 30 ml:ssa kuivaa tolueenia 5°C:ssa suspensioon, jossa oli 1,4 g (0,058 mol) natriumhydridiä 100 ml:ssa kuivaa dimetyyli-formamidia, ja seosta kuumennettiin 30 minuuttia 80°C:ssa. Jäähdytynyt seos kaadettiin 200 ml:aan vettä ja ravisteltiin neljästi 50 ml:n annoksilla tolueenia. Tolueeni-uute pestiin 2 x 100 ml:lla vettä, ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla, jolloin saatiin 2,6 g otsikkoyhdistettä.

Esimerkki 42-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-4-metyylimorfoliini

Kuumennettiin palautusjäähdyttään 4,0 g (0,015 mol) 2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4-metyylimorfoliinia ja 50 ml 48-% bromivetyhappoa 2,5 tuntia. Haihdutettiin ja jäännös liuotettiin 50 ml:aan 2-m natriumhydroksidivesiliuosta, ja ei-fenolinen aines (n. 1,0 g) uutettiin eetteriin. Vesikerros neutraloitiin kiinteällä ammoniumkloridilla ja fenoli uutettiin eetteri-kloroformilla. Liuotimet haihdutettiin, jolloin saatiin 1,3 g jäännöstä, joka liuotettiin isopropyylialkoholiin ja käsiteltiin 40-% bromivetyhapolla. Haihdutettiin ja kiteytettiin isopropyylialkoholista, jolloin saatiin 1,24 g otsikkoyhdisteen hydrobromidihemi-isopropanolaattia, sp. 99 - 104°C.

15 Analyysi $C_{13}H_{19}NO_2HBr \cdot 1/2 (C_3H_7OH)$
 laskettu: C 52,41 H 7,28 N 4,2
 saatu: C 52,0 H 7,24 N 3,8

Esimerkki 52-(3-metoksifenyyli)-2,4,6-trimetyylimorfoliini

20 Lisättiin pisaroittain 15,8 g 6-(3-metoksifenyyli)-2,4,6-trimetyyli-3-morfolinonin isomeeriseosta 50 ml:ssa kuivaa eetteriä sekoitettuun suspensioon, jossa oli 4,0 g litiumaluminiumhydridiä 250 ml:ssa eetteriä. Kuumennettiin palautusjäähdyttään 3 tuntia, jonka jälkeen reaktioseos jäähdyttiin ja hajotettiin lisäämällä varovasti peräkkäin 25 4 ml vettä, 8 ml 2-m natriumhydroksidiliuosta ja vedetöntä magnesiumsulfaattia. Epäorgaaninen aines poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin vakuumissa, jolloin saatiin 15 g öljyä.

30 Diastereoisomeerit erotettiin toisistaan pylväässä, joka oli täytetty piidioksidilla (Woelm aktiivisuus 1), eluoiden etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 8,95 g isomeeriä A (ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6R*) ja 4,67 g isomeeriä B (ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6S*).

Tunnistamista varten molemmat diastereoisomeerit muutettiin kiteisiksi hydroklorideikseen.

Isomeeri A (ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6R*), sp. 215 - 218°C.

5 Saatu: C 61,3 H 8,2 N 5,2.

Isomeeri B (ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6S*), sp. 238 - 239°C.

Analyysi $C_{14}H_{21}NO_2HCl$

laskettu: C 61,9 H 8,2 N 5,15

10 saatu: C 61,9 H 8,4 N 5,1

Lähtöaineiden valmistus

a) 2-(3-metoksifenyyli)-2-metyylioksiraani

Lisättiin typpisuojaakaasussa suspensio, jossa oli 100 g (0,45 mol) trimetyylioksosulfoniumjodidia 100 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, sekoitettuun, kylmään natriumhydridi-
15 suspensioon (valmistettu 22,6 g:sta natriumhydridin 50-% öljydispersiota, pesemällä öljyttömäksi eetterillä) ja pidettiin lämpötila 20°C:ssa jäissä jäähdyttäen. Sekoitettiin tunti huoneen lämpötilassa, lisättiin 45 g (0,3 mol)
20 3-metoksiasetofenonia 100 ml:ssa kuivan tetrahydrofuraanin ja dimetyylisulfoksidin 1:1-seosta. Reaktioseos kuumennettiin hitaasti 50°C:seen (n. 1 tunti) ja tätä lämpötilaa ylläpidettiin vielä tunnin ajan. Seos jäähdytettiin, kaadettiin jääveteen ja uutettiin 4 x 150 ml:lla eetteriä.
25 Eetteriuute pestiin natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 34,0 g öljyä, joka käytettiin epäpuhtaana (3-metoksi)- α -metyyli- α -(metyyliamino)-metyyli]-bentseenimetanolin valmistukseen.

30 b) (3-metoksi)- α -metyyli- α -(metyyliamino)-metyyli]-bentseenimetanoli

Sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa 34,0 g 2-(3-metoksifenyyli)-2-metyylioksiraania, 100 ml metyyliamiinin 33-% vesiliuosta ja 200 ml metyyliamiinin 33-%
35 alkoholiliuosta. Seos haihdutettiin vakuumissa öljyksi, liuotettiin 2-m kloorivetyhappoon ja uutettiin tolueenilla.

Hapon vesiliuos tehtiin emäksiseksi 5-m natriumhydroksidiliuoksella, emäksistä öljyä uutettiin tolueenilla ja kuivatettiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin vakuumissa, jolloin saatiin 27,7 g otsikkoyhdistettä öljynä. Hydrokloridi muodostui vetykloridia sisältävässä isopropyylialkoholissa ja eetterissä, sp. 155 - 156°C.

Analyyysi $C_{11}H_{17}NO_2HCl$

laskettu: C 57,0 H 7,8 N 6,0

saatu: C 57,55 H 8,3 N 5,8

10 c) 6-(3-metoksifenyyli)-2,4,6-trimetyyli-3-morfolinoni

Lisättiin pisaroittain ja sekoittaen 28,7 g (0,13 mol) 2-bromipropionyylibromidia 100 ml:ssa dikloorimetaania liuokseen, jossa oli 25,9 g (0,13 mol) (3-metoksi)-2-metyyli-2-[(metyyliamino)-metyyli]bentseenimetanolia ja 13,5 g trietyyliamiinia 200 ml:ssa dikloorimetaania, piten reaktioseoksen lämpötila 10 - 15°C:ssa jäissä jäähdyttään. 2 tunnin kuluttua reaktioseosta pestiin vedellä, laimealla kloorivetyhapolla ja natriumkloridiliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 46,9 g öljyä. Dikloorimetaanitähteet poistettiin öljystä haihduttamalla tolueenilla. Öljy liuotettiin 200 ml:aan kuivaa tolueenia ja lisättiin pisaroittain typpisuojakaasussa suspensioon, jossa oli 9,6 g (0,2 mol) natriumhydridin 50-% öljydispersiota (ennalta pesty eetterillä) 200 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia. Reaktio oli eksoterminen ja lämpötila pidettiin 35°C:ssa säätämällä lisäysnopeutta. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta kuumennettiin 20 minuuttia 85°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin ja lisättiin varovasti 300 ml jäävettä. Seosta uutettiin tolueenilla ja orgaanisia utteita pestiin laimealla kloorivetyhapolla ja sitten natriumkloridiliuoksella. Kuivatettiin magnesiumsulfaatilla, liuotin poistettiin ja jäljelle jäi öljy, joka tislattiin, jolloin saatiin 25,8 g otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä, kp. 148 - 149°C/0,7 mbar. GLC:n mukaan tuote oli diastereomeeriseos, joka sisälsi 65 % isomeeriä A (ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6R*) ja 35 % isomeeriä B (ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6S*).

Esimerkki 6a) 2-(3-hydroksifenyyli)-2,4,6-trimetyylimorfoliini (Isomeeri A)

Kuumennettiin palautusjäähdyttään 2,03 g 2-(3-
 5 metoksifenyyli)-2,4,6-trimetyylimorfoliinia (isomeeri A)
 ja 15 ml uudelleen tislattua, vakiolämpötilassa kiehuva
 bromivetyhappoa. Jäähdyttämisen ja vedellä laimentamisen
 jälkeen reaktioseos tehtiin emäksiseksi väkevällä ammo-
 niakkivesiliuoksella, jolloin saatiin öljy, joka jähmet-
 10 tyi 1,34 g:ksi rakeista kiintoainetta. Tämä kiteytettiin
 uudelleen tolueeni-petrolieetteristä (kp. 60 - 80°C), jol-
 loin saatiin 1,03 g höyhenen kevyitä neulasia, sp. 150 -
 151°C.

Analyyysi $C_{13}H_{19}NO_2$
 15 laskettu: C 70,55 H 8,65 N 6,3
 saatu: C 70,9 H 8,6 N 6,2

NMR-arvot osoittivat tuotteella ilmeisesti olevan
 (2R*, 6R*)-konfiguraation.

20 b) 2-(3-hydroksifenyyli)-2,4,6-trimetyylimorfo-
 liini (isomeeri B)

Kuumennettiin palautusjäähdyttään typpisuojakaa-
 sussa 2,49 g 2-(3-metoksifenyyli)-2,4,6-trimetyylimorfo-
 liinihydrokloridia (isomeeri B) ja 20 ml uudelleen tislattua,
 vakiolämpötilassa kiehuva bromivetyhappoa 1 tunti.
 25 Jäähdytettiin ja laimennettiin vedellä 40 ml:ksi ja seos
 tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoniakkivesiliuoksella.
 Saostunutta öljyä uutettiin dikloorimetaanilla. Kuivattiin
 magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin, jolloin muo-
 dostui öljy, josta saatiin tolueenista kiteyttämällä 1,16 g
 30 värittömiä vinosärmiöitä, sp. 142 - 143°C.

Analyyysi $C_{13}H_{19}NO_2$
 laskettu: C 70,55 H 8,65 N 6,3
 saatu: C 70,6 H 8,7 N 6,05

35 NMR-arvot osoittivat tuotteella ilmeisesti olevan
 (2R*, 6S*)-konfiguraation.

Esimerkki 72-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-6-metyylimorfoliini

Kuumennettiin 2,63 g 2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-6-metyylimorfoliinia ja 20 ml 48-% bromivetyhappovesiliuosta palautusjäähdyttään 2,5 tuntia. Haihduttamisen jälkeen saatu jäännös haihdutettiin uudelleen useita kertoja isopropyylialkoholista ja lopuksi saatiin 2,8 g vihreää hartsia, joka liuotettiin metanoliin ja liuos tehtiin emäksiseksi ammoniakkivesiliuoksella (tiheys 0,880). Metanoli ja ammoniakki haihdutettiin vakuumissa ja ravisteltiin vesijäännöstä kahdella 100 ml:n annoksella kloroformia. Kloroformikerrokset pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 8,4 g oranssin väristä öljyä, joka kiteytettiin 25 ml:sta etyyliasetaattia. Keltainen hygroskooppinen kiintoaine liuotettiin 15 ml:aan isopropyylialkoholia ja tehtiin happameksi kloorivedyn eetteriliuoksella. Jäähdytymisen jälkeen saatiin 0,85 g kiteistä otsikkoyhdistettä hydrokloridina, sp. 200 - 205°C. Kaasunestekromatografia osoitti isomeerisuhteen olevan 20:1.

Vapaa emäs kiteytettiin asetonitriilistä ja saatiin analyytin näyte.

Analyysi $C_{13}H_{19}NO_2$

laskettu: C 70,55 H 8,65 N 6,33

saatu: C 70,0 H 9,0 N 5,9

Lähtöaineiden valmistusa) 2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-oksiraani

Liuos, jossa oli 88,3 g (0,4 mol) trimetyylisulfoksoniumjodidia 500 ml:ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia, lisättiin hitaasti typpisuojaasussa ja voimakkaasti sekoittaen 9,6 g:aan (0,4 mol) natriumhydridiä; lämpötilan ei annettu kohota yli 10°C:seen. 2 tunnin kuluttua vedynkehitys oli lähes täysin päättynyt. Pitäen lämpötila vakiona harmaata seosta käsiteltiin suspensiolla, jossa oli 48 g (0,293 mol) 3-metoksipropiofenonia 100 ml:ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia. Seosta sekoitettiin 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa ja sitten 1 tunti 50°C:ssa. Jäähdytynyt seos

kaadettiin 250 ml:aan vettä, ja ravisteltiin kahdesti 400 ml:n annoksilla eetteriä. Eetteriuute pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaattilla, jolloin saatiin jäännöksenä 67 g 90-% puhdasta otsikkoyhdistettä. Tislaamalla saatiin 31 g otsikkoyhdistettä, kp. 80 - 86°C/1 Torr.

Esimerkin mukainen epoksidointireaktio on kuvattu Corey'n et al. julkaisussa, J. Am. Chem. Soc. 87 (1965) 1353.

b) α -etyyli- α -[N-(2-hydroksipropyli)-aminometyyli]-3-metoksibentseenimetanoli

Kuumennettiin palautusjäähdyttäen 14 g (0,079 mol) 2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-oksiraania, 100 g (1,33 mol) 1-amino-2-propanolia ja 50 ml etanolia 12 tuntia. Liuotin ja aminopropanolin ylimäärä poistettiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin 80 ml:aan metanolia ja tehtiin happameksi kloorivedyn eetteriliuoksella. Metanoli haihdutettiin ja jäännös liuotettiin 250 ml:aan vettä. Ei-emäksistä ainesta uutettiin ravistelemalla vesiliuosta ja kolmella 100 ml:n annoksella eetteriä. Vesikerros neutraloitiin suurella ylimäärällä ammoniakiliuosta (tiheys 0,880) ja uutettiin uudelleen 3 x 100 ml:lla eetteriä. Eetteriuutteet yhdistettiin ja pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Poistettiin liuotin, jolloin saatiin 12,3 g 98-% puhdasta otsikkoyhdistettä.

c) 2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-6-metyylimorfoliini

Menetelmä A

1,77 g (0,007 mol) esimerkissä 8 saatua tuotetta käsiteltiin 0°C:ssa lisäämällä pisaroittain 2,3 ml väkevää rikkihappoa. Muodostunutta vihreää hartsia seisotettiin yli yön huoneen lämpötilassa ja käsiteltiin sitten 25ml:lla jäämurskaa ja perusteellisen sekoittamisen jälkeen 50ml:lla vettä. Liuos neutraloitiin ammoniakin ylimäärällä ja ravisteltiin liuosta kahdella 50 ml:n annoksella eetteriä. Eetterikerrokset pestiin, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 360 mg otsikkoyhdistettä diastereoisomeerien 50:50-seoksena.

Menetelmä B

(a) Kuumennettiin 25 g (0,14 mol) 2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-oksiraania 50 ml:ssa etanolia sekä 60 ml ammoniakkiliuosta (tiheys 0,880) 300 ml:n paineastiassa
 5 16 tuntia 90°C:ssa. Haihdutettiin ja saatu jäännös liuotettiin metanoliin ja tehtiin happameksi väkevällä kloorivetyhapolla. Metanoli poistettiin haihduttamalla, jäännös liuotettiin 300 ml:aan 2-m kloorivetyhappoa ja ravisteltiin kahdella 200 ml:n annoksella tolueenia. Vesikerros tehtiin
 10 emäksiseksi (pH 14) 5-m natriumhydroksidiliuoksella ja amiini uutettiin tolueeniin (2 x 200 ml). Tolueenikerrokset kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin vaalean ruskea öljy. Tämä liuotettiin 100 ml:aan isopropyylialkoholia ja tehtiin happameksi kloorivedyn eetteriliuoksella. Jäähdytymisen jälkeen saostui 11,5 g
 15 α -(aminometyyli)- α -etyyli-(3-metoksi)-bentseenimetanolihydrokloridia valkoisina kiteinä, sp. 160 - 165°C.

Analyysi $C_{11}H_{17}NO_2HCl$

laskettu: C 57,02 H 7,83 N 6,04

20 saatu: C 57,8 H 8,2 N 5,0

(b) 0°C:sta liuosta, jossa oli 15 g (0,077 mol) α -(aminometyyli)- α -etyyli-(3-metoksi)-bentseenimetanolia ja 10,8 ml trietyyliamiinia 100 ml:ssa dikloorimetaania, käsiteltiin hitaasti 30 minuuttia 8,12 ml:lla (0,077 mol)
 25 2-bromipropionyylibromidia. Odotettiin 2 tuntia, jäähdytettiin seos ja käsiteltiin sitä 100 ml:lla vettä. Dikloorimetäänikerrosta pestiin 100 ml:lla 5-m kloorivetyhappoa ja vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Jäännös, joka sisälsi 22,8 g N-[2-hydroksi-2-(3-metoksifenyyli)-
 30 butyyli]-2-bromipropionamidia, käytettiin puhdistamatta enempää.

(c) Liuos, jossa oli 22,6 g N-[2-hydroksi-2-(3-metoksifenyyli)-butyyli]-2-bromipropionamidia 50 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, lisättiin hitaasti 8°C:ssa ole-
 35 vaan suspensioon, jossa oli 6,7 g natriumhydridiä 130 ml:ssa dimetyyliformamidia. Seosta kuumennettiin 2 tuntia typpisuojakaasussa 90°C:ssa. Jäähdytystä suspensiota käsitel-

tiin 200 ml:lla vettä ja ravisteltiin kahdella 100 ml:n annoksella tolueenia. Tolueenikerrokset pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla, jolloin saatiin 15,8 g öljyä, joka kiteytettiin eetteristä.

- 5 Lisättiin epäpuhtaan 6-etyyli-6-(3-metoksifenyyli)-2-metyyli-3-morfolinonin eetteriliuos jäädytettyyn 12 g litiumaluminiumhydridiä sisältävään eetterisuspensioon ja kuumennettiin palautusjäädyttään 6 tuntia. Jäähtyneeseen suspensioon lisättiin hitaasti liuos, jossa oli 132 g ka-
- 10 liumnatriumtartraattia 300 ml:ssa vettä. Eetterikerros pestiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 12,3 g otsikkoyhdistettä keltaisena öljynä. Sekä tämä että lähtöaine muodostivat samassa suhteessa diastereoisoomeereja sisältäviä seoksia; puhtaus yli 95 %.

- 15 Esimerkki 8

2-(3-hydroksifenyyli)-2,4,6,6-tetrametyylimorfoliini

- Kuumennettiin palautusjäädyttään 3 tuntia typpisuo-
 suojakaasussa 1,4 g 6-(3-metoksifenyyli)-2,2,4,6-tetra-
 20 metyylimorfoliinihydrokloridia ja 20 ml väkevää bromivetyhappoa. Tumma liuos haihdutettiin vakuumissa pieneen tilavuuteen, laimennettiin vedellä ja neutraloitiin ammoniumhydroksidilla. Tuote uutettiin dikloorimetaaniin, kuivat-
 tiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi, joka
 25 kiteytettiin tolueenista. Otsikkoyhdistettä käsiteltiin isopropyylialkoholissa liuoksella, jossa oli vetybromidia kuivassa eetterissä, jolloin saatiin 600 mg otsikkoyhdisteen hydrobromidia, sp. 216 - 217°C.

- 30 Analyysi $C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HBr$
 laskettu: C 53,2 H 7,0 N 4,4
 saatu: C 53,2 H 7,05 N 4,3

Lähtöaineen valmistus6-(3-metoksifenyyli)-2,2,4,6-tetrametyylimorfoliini

Lisättiin pisaroittain ja sekoittaen 4,9 g (0,02 mol) 6-(3-metoksifenyyli)-2,4,6-trimetyyli-3-morfolinonia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania liuokseen, jossa oli 0,04 moolia litiumdi-isopropyyliamidia 75 ml:ssa tetrahydrofuraanin ja heksaanin 1:1-seosta. Sekoitettiin 20 minuuttia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen lisättiin pisaroittain 5,6 g (0,04 mol) jodimetaania. Sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa, lisättiin vielä 1 ml jodimetaania; ja reaktioseosta sekoitettiin yli yön. Reaktioseos hajotettiin lisäämällä jään ja kloorivetyhapon seosta, orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerrosta uutettiin eetterillä. Kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin vakuumissa, jolloin saatiin 5,6 g 6-(3-metoksifenyyli)-2,2,4,6-tetrametyyli-3-morfoliinia värittömänä öljynä. Saatu epäpuhdas tuote liuotettiin 50 ml:aan eetteriä ja lisättiin pisaroittain liuokseen, jossa oli 2 g litiumaluminiumhydridiä 100 ml:ssa eetteriä. Sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa, reaktioseokseen lisättiin 2 ml vettä ja 4 ml 2-m natriumhydroksidiliuosta, ja muodostunut sakka suodatettiin eroon ja liuotettiin eetteriin. Kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste öljynä, joka muutettiin hydrokloridisuolakseen, 2,4 g, sp. 218 - 220°C.

Analyysi $C_{15}H_{23}NO_2HCl$

laskettu: C 63,0 H 8,5 N 4,9

saatu: C 63,6 H 8,9 N 4,8

Esimerkki 92-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-4,6,6-trimetyyli-morfoliini

- Kuumennettiin sekoittaen ja palautusjäähdyttäen
- 5 24 tuntia typpisuojakaasussa 1 g 2-etyyli-2-(3-metoksi-fenyyli)-4,6,6-trimetyylimorfoliinihydrokloridia ja 15 ml di-isobutyylialuminiumhydridin 25 p/p-% tolueeniliuosta. Reaktioseos jäähdytettiin ja hajotettiin lisäämällä varo-
- 10 eenikerros erotettiin ja vesifaasi uutettiin uudelleen to-lueenilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kylläste-tyllä natriumkloridiliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaa-tilla ja haihdutettiin öljyksi, josta saatiin 742 mg otsik-koyhdisteen kiteistä hydrokloridisuolaa, sp. 185 - 188°C.
- 15 Hydrokloridi valmistettiin käyttäen isopropyylialkoholia ja kuivaan eetteriin liuotettua kloorivetyä.

Analyysi $C_{15}H_{23}NO_2HCl$

laskettu: C 63,15 H 8,5 N 4,9

saatu: C 63,0 H 8,5 N 4,9

- 20 Lähtöaineen valmistus

2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4,6,6-trimetyyli-morfoliini

- Lisättiin pisaroittain typpisuojakaasussa 6,6 g (0,03 mol) 6-etyyli-6-(3-metoksifenyyli)-2,4-dimetyyli-3-
- 25 morfolinonia 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania jäähdy-tettyyn, sekoitettuun liuokseen, jossa oli 0,06 moolia litiumdi-isopropyylimidia 70 ml:ssa tetrahydrofuraanin ja heksaanin 1:1-seosta. Seosta sekoitettiin 1 tunti huo-keen lämpötilassa ja lisättiin 8,5 g jodimetaania. Reak-
- 30 tioseosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se kaadettiin jään ja väkevän kloorivetyhapon seok-seen. Saatiin öljy, joka uutettiin dikloorimetaanilla, pes-tiin vedellä, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutet-tiin, jolloin saatiin 6,8 g 6-etyyli-6-(3-metoksifenyyli)-
- 35 2,2,4-trimetyyli-3-morfolinonia.

Edellä saatu öljy 50 ml:ssa kuivaa eetteriä li-
sättiin pisaroittain sekoitettuun suspensioon, jossa oli
3 g litiumdialuminiumhydridiä 150 ml:ssa eetteriä. Sekoi-
tettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen reak-
5 tioseos hajotettiin lisäämällä 2 ml vettä ja 4 ml 4-m nat-
riumhydroksidiliuosta. Magnesiumsulfaatin lisäämisen jäl-
keen reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin,
jolloin saatiin 6,5 g väritöntä öljyä. Tämä liuotettiin
isopropyylialkoholiin, lisättiin liuos, jossa oli kloori-
10 vetyä kuivassa eetterissä ja saatiin 5,88 g otsikkoyhdis-
teen hydrokloridia hienoina, valkoisina neulasina, sp.
208 - 210°C.

Analyysi $C_{16}H_{25}NO_2HCl$
laskettu: C 64,1 H 8,7 N 4,7
15 saatu: C 63,7 H 8,8 N 4,7

Esimerkki 10

2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-4-metyyli-6-fenyy-
limorfoliini

A) Kuumennettiin palautusjäähdyttään 1,0 g 2-etyy-
20 li-2-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-6-fenyylimorfoliinihydro-
kloridia (esimerkin 15 isomeeri A) ja 10 ml väkevää bromi-
vetyhappoa. Tunnin kuluttua tuotteen kiteitä saostui. Jääh-
tymisen jälkeen tuote erotettiin suodattamalla ja pestiin
vedellä. Tuote kiteytettiin uudelleen etanoli-eetteristä,
25 jolloin saatiin 660 mg otsikkoyhdistettä, jonka ilmeinen
konfiguraatio on 2R*, 6R*, sp. 255 - 256°C.

Analyysi $C_{19}H_{23}NO_2HBr$
laskettu: C 60,3 H 6,4 N 3,7
saatu: C 60,3 H 6,5 N 3,9

B) Kuumennettiin palautusjäähdyttään 1,25 tuntia 607 mg 2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-6-fenyyli-morfoliinihydrokloridia ja 5 ml väkevää bromivetyhappoa. Liuoksen jäähtyessä siitä saostui kiteitä ja tummaa hartsia.

- 5 Bromivetyhappo poistettiin vakuuissa ja hartsimainen tuote haihdutettiin uudelleen isopropyylialkoholilannoksilla. Tuote kiteytettiin uudelleen isopropyylialkoholista, jolloin saatiin 422 mg otsikkoyhdistettä, jonka ilmeinen konfiguraatio on 2R*, 6S*, sp. 250 - 252°C.

10 Analyysi $C_{19}H_{23}NO_2HBr$
laskettu: C 60,3 H 6,4 N 3,7
saatu: C 60,5 H 6,5 N 3,3

Lähtöaineiden valmistus

- a) α -etyyli-(3-metoksi)- α -[(metyyliamino)-metyyli]-bentseenimetanoli

15 Kuumennettiin 10,4 g 2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-oksiraania ja 50 ml 33-% metyyliamiinin etanoliliuosta 5 tuntia 90°C:ssa 300 ml:n paineastiassa. Liuotin poistettiin ja öljymäinen jäännös liuotettiin 200 ml:aan eetteriä ja tehtiin happameksi kloorivedyn eetteriliuoksella. Val-

20 koinen sakka (otsikkoyhdiste hydrokloridina) kiteytettiin kahdesti isopropyylialkoholista; saanto 6,4 g, sp. 180 - 182°C.

25 Analyysi $C_{12}H_{19}NO_2HCl$
laskettu: C 58,68 H 8,2 N 5,7
saatu: C 58,8 H 8,5 N 5,8

- b) 2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-6-fenyyli-morfoliini

30 4,73 g (0,025 mol) 2-kloorifenyyliasetyylikloridia 20 ml:ssa dikloorimetaania lisättiin sekoittaen ja jäähdyttään liuokseen, jossa oli 5,35 g (0,025 mol) α -etyyli-3-metoksi- α -[(metyyliamino)-metyyli]-bentseenimetanolia ja 2,53 g (0,025 mol) trietyyliamiinia 50 ml:ssa dikloorimetaania. Sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa, reaktio-

35 tioseosta pestiin veden ja laimean kloorivetyhapon seoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin vakuuissa, jolloin saatiin 8,9 g klooriamidia tummana öljynä.

Lisättiin pisaroittain ja sekoittaen 8,9 g epäpuhdasta klooriamidia 20 ml:ssa isopropyylialkoholia huoneen lämpötilassa olevaan liuokseen, jossa oli 6 ml 10-m natriumhydroksidiliuosta 20 ml:ssa isopropyylialkoholia. Tun-
 5 nin kuluttua isopropyylialkoholi poistettiin vakuuissa ja muodostunut öljy uutettiin dikloorimetaaniin. Pestiin vedellä ja 2-m kloorivetyhapolla, orgaaninen faasi kuivat-
 tiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 6,2 g 6-etyyli-6-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-2-fenyyli-
 10 3-morfolinonia öljynä, joka GLC:n mukaan osoittautui kahden diastereoisomeerin seokseksi suhteessa 60:40.

Epäpuhdas öljy eetterissä lisättiin suspensioon, jossa oli 3,0 g litiumdialuminiumhydridiä eetterissä ja sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten lisättiin
 15 3 ml vettä ja 3 ml 10-m natriumhydroksidiliuosta, sakka erotettiin suodattamalla ja pestiin eetterillä. Kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin, jolloin saatiin 6,0 g öljyä, joka kromatografoitiin piidioksidilla eluoiden etyyliasetaatin ja petrolieetterin 2:1-seoksella.

20 Pylvästä ensiksi eluoituva diastereoisomeeri (isomeeri A) oli otsikkoyhdiste, jonka ilmeinen konfiguraatio on 2R*, 6R*. Tämä muutettiin hydrokloridisuolakseen, 2,34 g, sp. 185 - 188°C.

Analyysi $C_{20}H_{25}NO_2HCl$
 25 laskettu: C 69,05 H 7,5 N 4,0
 saatu: C 69,4 H 7,5 N 4,1

Toiseksi eluoitunut tuote (isomeeri B) oli otsikkoyhdiste, jonka ilmeinen konfiguraatio on 2R*, 6S*. Se muutettiin hydrokloridisuolakseen, 830 mg, sp. 195 - 196°C.

30 Analyysi $C_{20}H_{25}NO_2HCl$
 laskettu: C 69,05 H 7,5 N 4,0
 saatu: C 69,3 H 7,6 N 3,9

Esimerkki 112-(3-hydroksifenyyli)-2,4-dimetyylimorfoliinia) 2-(3-metoksifenyyli)-2,4-dimetyylimorfoliini

Bromiasetyyllibromidia (15,1 g, 6,6 ml) 50 ml:ssa

- 5 dikloorimetaania lisättiin pisaroittain seokseen, jossa oli
14,1 g α -metyyli-(3-metoksi)- α -[(metyyliamino)metyyli]-
bentseeni-metanolia, 100 ml dikloorimetaania ja 7,59 g tri-
etyyliamiinia (10,5 ml). Seoksen lämpötila pidettiin al-
le 10°C jäällä jäähdyttämällä. Tunnin kuluttua reaktio oli
10 kulkenut loppuun ja seos pestiin vedellä, laimealla kloori-
vetyhapolla ja väkevällä suolaliuoksella, kuivattiin magne-
siumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Saatua öljymäis-
tä jäännöstä käytettiin suoraan seuraavassa kohdassa.

- Saatu raaka bromiyhdiste (0,072 mol) liuotettiin
15 100 ml:aan kuivaa tolueenia ja liuos lisättiin pisaroit-
tain, sekoittaen natriumhydridisuspensioon (5,3 g, 50-%
öljydispersio 150 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia). Reak-
tio oli eksoterminen ja lämpötila kohosi 35°C:seen. 21 tun-
nin kuluttua reaktioseos kaadettiin jääveteen, ja vesifaa-
si uutettiin tolueeniin, pestiin väkevällä suolaliuoksella
20 ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutet-
tiin kuiviin. Saatu öljymäinen jäännös tislattiin, jolloin
saatiin 7,47 g välituotetta, kp. 150 - 160°/0,7 mbar.

- Saatu välituote (7,5 g) liuotettiin 50 ml:aan eet-
25 teriä ja liuos lisättiin pisaroittain litiumaluminiumhyd-
ridisuspensioon (2,5 g 100 ml:ssa eetteriä). Sekoitettiin
1 tunti huoneen lämpötilassa ja palautusjäähdytettiin sen
jälkeen 1 tunti, tällöin reaktio oli täydellinen. Seos ha-
jotettiin lisäämällä ensin 2 ml vettä, sitten 4 ml 2-m nat-
30 riumhydroksidia ja lopuksi 2 ml vettä. Sakka suodatettiin
eroon ja pestiin eetterillä. Suodos ja pesuliuos yhdistet-
tiin ja liuos uutettiin 2-m kloorivetyhapolla. Uute teh-
tiin emäksiseksi natriumhydroksidilla, uutettiin tolueenil-
la, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kui-
35 viin, jolloin saatiin väritön hydrokloridisuola (6,2 g),
sp. 245 - 247°C (hajoaa).

Analyysi $C_{13}H_{19}NO_2HCl$

laskettu: C 60,5 H 7,8 N 5,4

saatu: C 60,6 H 8,0 N 5,3

b) 2-(3-hydroksifenyyli)-2,4-dimetyylimorfoliini

Kohdassa a) saatu hydrokloridi (2,0 g) ja 20 ml vastatislattua bromivetyä kuumennettiin palautusjäähdyttämällä typpisuojauskaasussa 1,5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, 5 neutraloitiin 2-m natriumhydroksidilla ja ammoniumkloridilla, kirkas liuos uutettiin kloroformilla, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös uutettiin pieneen määrään isopropanolia, lisättiin kloorivedyn eetteriliuosta, ja erotettiin sakka 10 suodattamalla, jolloin saatiin väritön hydrokloridi (1,53 g, sp. 204 - 206°C).

Analyysi $C_{12}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$

laskettu: C 58,1 H 7,5 N 5,6

saatu: C 58,2 H 7,5 N 5,5.

15 2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-6-metyylimorfoliini

Kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 4,55 g 2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-4,6-dimetyylimorfoliinia (esimerkin 1 isomeeri A), 3,0 ml (4,62 g) 2,2,2-trikloorietyyliklooriformiaattia ja 2,75 g kaliumkarbonaattia 175 ml:ssa 1,2-dikloorietaania 60 tuntia (ks. Montzka, T. A. et al., Tetrahedron Letters 1974, 1325). Jäähdytystä liuosta uutettiin 3 x 100 ml:lla 2-m kloorivetyhappoa ja sitten 50 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Yhdistetyt vesifaasit uutettiin kerran 100 ml:lla eetteriä, yhdistetyt orgaaniset 25 faasit kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 7,1 g epäpuhdasta uretaania ruskeana öljynä.

7,1 g epäpuhdasta uretaania ja 7,1 g sinkkipölyä etikkahapon ja veden (9:1) seoksessa sekoitettiin 4,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Sinkin ylimäärä poistettiin suodattamalla ja pestiin 25 ml:lla jäätikkoa. Suodos ja pesunesteet yhdistettiin, haihdutettiin vakuuissa 10 ml:ksi,

jäännöstä laimennettiin 25 ml:lla vettä ja tehtiin emäksiseksi ammoniakiliuoksella (tiheys 0,880). Saostunutta tuotetta uutettiin 4 x 50 ml:lla eetteriä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 3,19 g epäpuhdasta 2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-6-metyylimorfoliinia kirkkaana, ruskeana öljynä; ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6R*.

2,75 g edellä saatua epäpuhdasta öljyä 50 ml:ssa tolueenia käsiteltiin typpisuojakaasussa di-isobutyylialuminiumhydridillä (DIBAL-H) (25 ml tolueenissa, 48 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 20 tuntia. Lisättiin vielä 105 ml di-isobutyylialuminiumhydridiä 1-m heksaaniliuoksena ja heksaaniliuotin poistettiin tislamalla typpisuojakaasussa kunnes tolueeni tislautui (noin 3 tuntia). Jäännöstä kuumennettiin vielä 38 tuntia. Seos jäähdytettiin, seisotettiin yli yön typpisuojakaasussa ja jäähdytettiin sitten kuivajään ja asetonin seoksessa. Lisättiin varovasti pisaroittain 8,5 ml metanolia, jolloin syntyi vilkas vedynkehitys ja lämpöä. Reaktion päätyttyä lisättiin pisaroittain n. 3 ml kyllästettyä Rochelle-suolaliuosta. Seoksen annettiin hitaasti lämmetä -78°C :sta 0°C :seen ja lisättiin vielä 100 ml Rochelle-suolaliuosta. Tapahtui jälleen eksoterminen hajoaminen, jota säädeltiin palauttamalla -78°C -haude. Reaktioseoksen lämmitessä uudelleen, eksoterminen reaktio oli vähemmän voimakas ja lakkasi lopulta kokonaan. Lisättiin vielä 300 ml Rochelle-suolaliuosta, 200 ml eetteriä ja 100 ml tolueenia ja seosta sekoitettiin 0,75 tuntia. Tämän jälkeen faasit erottuivat helposti. Vesifaasin pH säädettiin arvoon n. 8,5. Vesifaasia uutettiin 4 x 100 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 2,86 g vaaleanpunaista hartsia, joka kiteytyi ympättäessä ja trituroitaessa pienessä määrässä asetonitriiliä. Saatiin otsikkoyhdiste vaaleanpunaisena kiintoaineena, sp. $75 - 105^{\circ}\text{C}$.

Kiintoaine muutettiin hydrokloridikseen, jota saatiin 1,91 g vaaleanpunertavina kiteinä, ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6R*.

Analyysi $C_{13}H_{19}NO_2HCl$

5 laskettu: C 60,6 H 7,8 N 5,4

saatu: C 60,4 H 7,7 N 5,4

Esimerkki 13

4-syklopropyyylimetyyli-2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-6-metyylimorfoliini

10 1,3 g 2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-6-metyylimorfoliinia (esimerkin 12 tuote) suspendoitiin 200 ml:aan dikloorimetaania ja lisättiin 1,7 ml trietyyliamiinia. Lisättiin pisaroittain 0,54 ml (0,63 g) syklopropanikarbonyylikloridia, mikä aiheutti huomattavan eksotermisen reaktion.

15 Reaktioseos siirrettiin sivuun ja sen annettiin jäähtyä itsestään. 2 minuutin kuluttua tuote alkoi kiteytyä, kiintoaine erotettiin 5 minuutin kuluttua ja pestiin 2 x 10 ml:lla dikloorimetaania. IR-analyysi osoitti kiintoaineen sisältävän trietyyliamiinihydrokloridia, joten se liuotettiin

20 200 ml:aan kloroformia, pestiin 25 ml:lla 2-m kloorivetyhappoa, 50 ml:lla vettä ja 25 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Poistettiin liuotin, jolloin saatiin 0,79 g väritöntä kiintoainetta (A).

25 Dikloorimetaanisuodos ja pesunesteet laimennettiin 70 ml:ksi ja pestiin 2 x 25 ml:lla 2-m kloorivetyhappoa, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 0,68 g kiintoainetta (B).

Kiintoaineet (A) ja (B) yhdistettiin ja kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 0,65 g 4-syklopropanikarbonyyli-2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-6-metyylimorfoliinihemimonolaattia värittöminä kiteinä, ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6R*, sp. 228 - 229°C.

Analyysi $C_{17}H_{23}NO_3 \cdot 1/2 CH_3OH$

35 laskettu: C 69,5 H 8,25 N 4,6

saatu: C 69,6 H 8,0 N 4,1

Kuumennettiin palautusjäähdyttäen 0,73 g edellä saatua 4-syklopropanikarbonyylimorfoliinia ja 0,25 g litiumaluminiumhydridiä 50 ml:ssa tetrahydrofuraania 4,5 tuntia. Jäähdytystä seosta käsiteltiin 50 ml:lla kyllästettyä natriumkaliumtartraattiliuosta, sekoitettiin kunnes alumiinisuolat liukenivat, puskuroitiin pH-arvoon 7,8 50ml:lla kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta ja orgaaninen faasi erotettiin. Vesifaasia uutettiin 3 x 50 ml:lla eetteriä, yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi hiukan vettä sisältävä öljy. Öljy haihdutettiin uudelleen 100 ml:n tolueenia ja 20 ml:n etanolia seoksen kanssa, jolloin jäljelle jäi 0,77 g kirkasta, vaalean ruskeaa öljyä. Se liuotettiin 5 ml:aan etyyliasetaattia ja lisättiin liuokseen, jossa oli 0,48 g tolueeni-p-sulfonihappomonohydraattia 15 ml:ssa lämmintä etyyliasetaattia. Melkein välittömästi muodostui kiteinen kiintoaine, joka erotettiin, pestiin 10 ml:lla etyyliasetaattia ja 10 ml:lla eetteriä ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,96 g 4-syklopropyylimetyyli-2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-6-metyylimorfoliini-tolueeni-p-sulfonaattisuolaa hienoina, värittöminä, huopautuvina neulasina, ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6R*; sp. 226 - 228°C.

Analyysi $C_{17}H_{25}NO_2C_7H_8O_3S$

laskettu: C 64,4 H 7,4 N 3,1

25 saatu: C 64,9 H 7,6 N 2,7

Esimerkki 14

2,6-dietyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4-metyylimorfoliini

2,6-dietyyli-6-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-3-morfolinoni, joka valmistettiin, kuten esimerkin 9 lähtöainetta koskevissa kohdissa a ja c, käyttäen 2-bromibutanoylikloridia 2-bromipropionyylibromidin asemesta, pelkistettiin litiumaluminiumhydridillä esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste hydroklorideinaan:

35 Isomeeri A-hydrokloridi (ilmeinen konfiguraatio 2R*, 6R*), sp. 190,5 - 191,5°C.

Analyysi $C_{16}H_{25}NO_2HCl$

laskettu: C 64,1 H 8,7 N 4,7

saatu: C 64,7 H 8,8 N 4,95

Isomeeri B-hydrokloridi (ilmeinen konfiguraatio

5 2R*, 6S*), sp. 219 - 222°C.

Analyysi $C_{16}H_{25}NO_2HCl$

laskettu: C 64,1 H 8,7 N 4,7

saatu: C 64,0 H 9,0 N 4,9

Esimerkki 15

10 2,6-dietyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-4-metyylimorfo-
liini

Annettiin esimerkin 14 hydrokloridisuolojen reagoi-
da bromivetyhapon kanssa esimerkissä 2 kuvatulla tavalla,
jolloin saatiin otsikkoyhdiste hydroklorideinaan:

15 Isomeeri A-hydrokloridi (ilmeinen konfiguraatio
2R*, 6R*), sp. 249 - 252°C (hajoaa härmistyen 240°C:sta
lähtien).

Saatu: C 63,9 H 8,8 N 4,9

Isomeeri B-hydrokloridi (ilmeinen konfiguraatio

20 2R*, 6S*), sp. 265 - 267°C (hajoaa härmistymättä 262°C:sta
lähtien).

Analyysi $C_{15}H_{23}NO_2HCl$

laskettu: C 63,0 H 8,5 N 4,9

saatu: C 63,0 H 8,5 N 4,7

25 Esimerkki 16

2-(3-hydroksifenyyli)-4,6-dimetyyli-2-propyyli-
morfoliini

Esimerkissä 7, lähtöaineen valmistusta koskevassa
kohdassa a) kuvatulla tavalla valmistettiin 1,2-(3-metoksi-
30 fenyyli)-2-propyylioksiraani trimetyylisulfoksoniumjodidis-
ta, 3-metoksibutyrofenonista ja natriumhydridistä. Oksi-
raania käsiteltiin metyyliamiinin 33-% etanoliliuoksella,
jolloin saatiin 3-metoksi- α -[(metyyliamino)-metyyli]- α -
propyylibentseenimetanoli eristettynä hydrokloridisuola-
35 naan, sp. 168 - 170°C.

Analyysi $C_{13}H_{21}NO_2HCl$

laskettu: C 60,0 H 8,5 N 5,4

saatu: C 60,6 H 8,8 N 5,4

12,0 g 2-bromipropionyylibromidia 100 ml:ssa dikloorimetaania lisättiin liuokseen, jossa oli 14 g edellä saatua hydrokloridia, 100 ml dikloorimetaania ja 11,12 g trietyyliamiinia. 2 tunnin kuluttua huoneen lämpötilassa
 5 reaktioseosta pestiin laimealla kloorivetyhapolla ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 19,3 g öljyä.

Öljy liuotettiin 50 ml:aan isopropyylialkoholia ja liuos lisättiin pisaroittain sekoitettuun liuokseen,
 10 jossa oli 15 ml 10-m natriumhydroksidiliuosta ja 80 ml isopropyylialkoholia. 2 tunnin kuluttua huoneen lämpötilassa reaktioseos neutraloitiin väkevällä kloorivetyhapolla, alkoholi poistettiin vakuumissa ja muodostunut öljy laimennettiin vedellä ja uutettiin tolueeniin. Tolueeni-
 15 uutteet kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi, jolloin saatiin 14,5 g 6-(3-metoksifenyyli)-2,4-dimetyyli-6-propyyli-3-morfolinonia diastereoisomeeriseoksenä.

Pelkistettiin litiumaluminiumhydridillä, jolloin
 20 saatiin 2-(3-metoksifenyyli)-4,6-dimetyyli-2-propyylimorfoliini, jonka isomeerisuhde oli 45 % isomeeriä A ja 55 % isomeeriä B. Diastereoisomeerit erotettiin toisistaan piidioksidilla.

Käsittelemällä kumpaakin isomeeriä joko palautus-
 25 lämpötilassa olevalla bromivetyhapolla tai di-isobutyylialuminiumhydridillä tolueenissa, saatiin otsikkoyhdisteen kaksi stereosiomeeriä; (2R*,6R*)tosylaatin sp. 235 - 236°C ja (2R*,6R*)tosylaatin hemihydraatin sp. 210 - 211°C.

30 Esimerkki 17

(2R*,6S*)-4-syklopropyylimetyyli-2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-6-metyylimorfoliini

A. (2R',6S*)-2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-6-metyylimorfoliini

35 Sekoitettiin 0,9947 g esimerkissä 6 a saatua isomeeriä A (2-(3-hydroksifenyyli)-2,4,6-trimetyylimorfoliini), 0,35 cm³ vedetöntä pyridiiniä ja 1,0 cm³ vinyyliekloroformiaattia sekä 10 cm³ 1,2-dikloorietaania ja kuumennettiin palautusjäähdyttään 4,5 tuntia.

Reaktiotuotteet erotettiin eetteriin ja 2-n kloorivetyhappoon liukeneviin osiin, ja vesifaasi erotettiin ja tehtiin emäksiseksi, sekä uutettiin tolueenilla. Uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 0,67 g emäsmuodossa olevaa ainetta. Saatua ainetta käsiteltiin 0,5 cm³:llä vinyyliklooriformiaattia 10 cm³:ssa 1,2-dikloorietaania palautusjäähdytyslämpötilassa 24 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin eroon, jolloin saatiin tummanruskea öljy (0,78 g). N,O-bis(vinyylioksikarbonyyli)-A:n kokonaissaanto oli 1,66 g.

Saatu raaka N,O-bis(vinyylioksikarbonyyli)-yhdiste siirrettiin keittopulloon, lisättiin 12 cm³ 0,76-n kloorivedyn etanoliliuosta (vedetön; 2,06 ekv. HCl), ja keitettiin palautusjäähdyttään 7 tunnin ajan. Lisättiin 5 cm³ 0,76-n kloorivetyliuosta ja annettiin seoksen seistä huoneen lämpötilassa yli yön. Liuotin haihdutettiin eroon, ja ruskea jäännös jaettiin eetteriin (20 cm³) ja 2-n suolahappoon (30 cm³) liukeneviin osiin. Vesifaasi suodatettiin ja suodos pestiin eetterillä (2 x 20 cm³), tehtiin emäksiseksi ammoniakilla (tiheys 0,880) ja uutettiin eetterillä (3 x 25 cm³). Uute kuivattiin natriumsulfaatilla, ja haihdutettiin eetteri eroon, jolloin saatiin raakaa (2R*,6S*)-2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-6-metyylimorfoliinia ruskeana kumimaisena aineena; saanto 0,81 g.

B. (2R*,6S*)-4-syklopropyylimetyyli-2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-6-metyylimorfoliini

Kohdassa A saatu raaka tuote liuotettiin 30 cm³:iin dikloorimetaania, joka sisälsi 1,5 cm³ trietyyliamiinia. Liuokseen lisättiin pisaroittain 0,43 cm³ syklopropanikarbonyylikloridia ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2,5 tunnin ajan. Reaktioseos pestiin 2-n suolahapolla (2 x 30 cm³), kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella (25 cm³), ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Haihdutettaessa muodostui 1,04 g oranssinväristä vaahtomaista ainetta. Muodostunut raaka tuote pelkistettiin 0,3 g:lla (7,9 mmol) litiumaluminiumhydridiä kiehuvaassa eette-

- rissä (25 cm^3); reaktio kulki loppuun 4 tunnissa. Reaktio-
seos jäädytettiin, lisättiin 40 cm^3 kyllästettyä Rochelle-
suola-liuosta ja 10 cm^3 kyllästettyä ammoniumkloridiliuos-
ta, ravisteltiin ja annettiin faasien erottua. Vesifaasi
5 erotettiin ja uutettiin eetterillä ($3 \times 25 \text{ cm}^3$). Uute kui-
vattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin eetteri eroon,
jolloin saatiin $0,82 \text{ g}$ raakaa tuotetta vaaleankeltaisena
öljynä. Öljy liuotettiin 10 cm^3 :iin etyyliasetaattia, ja
lisättiin $0,57 \text{ g}$ tolueeni-p-sulfonihappomonohydraattia
10 liuotettuna kuumaan etyyliasetaattiin. Muodostui kiteinen
suola, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin (50 cm^3)
ja metanolin (5 cm^3) seoksesta, haihduttamalla pienempään
tilavuuteen (30 cm^3). Saatiin $1,03 \text{ g}$ (2R*,6S*)-4-sykloprop-
yylimetyyli-2-etyyli-2-3-hydroksifenyyli)-6-metyylimorfo-
15 liini-tolueeni-p-sulfonaattia, värittöminä kiteinä; sp.
 $198 - 199,5^\circ\text{C}$.

Esimerkki 18

(2R*,6S*)-4-allyyli-2-etyyli-(3-hydroksifenyyli)-
6-metyylimorfoliini

- 20 Suspendoitiin $0,512 \text{ g}$ raakaa (2R*,6S*)-2-etyyli-
2-(3-hydroksifenyyli)-6-metyylimorfoliinia 25 cm^3 :iin kui-
vaa asetonitriiliä, joka sisälsi $0,5 \text{ cm}^3$ 2,2,6,6-tetra-
metyylipiperidiiniä, ja lisättiin typpisuojaasussa $0,21$
 cm^3 allyylibromidia yhtenä eränä huoneen lämpötilassa.
25 Seosta sekoitettiin 20 tunnin ajan huoneen lämpötilassa,
laimennettiin metanolilla, jotta saostunut aine liukenisi,
ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös jaettiin ammoniakkiliuok-
seen (20 cm^3 , tiheys $0,880$) ja eetteriin (20 cm^3) liukene-
viin osiin. Vesifaasi erotettiin ja uutettiin eetterillä
30 ($3 \times 20 \text{ cm}^3$). Eetterifaasi ja eetteriuutteet yhdistettiin,
kuivattiin natriumsulfaatilla, ja haihdutettiin kuiviin,
jolloin saatiin ruskea öljy. Lisättiin tolueeni/etanoli-
seoksia ja haihdutettiin kuiviin useita kertoja. Saatiin
 $0,66 \text{ g}$ raakaa tuotetta, ruskeana öljynä. Puhdistettiin
35 kromatografisesti, jolloin saatiin $0,37 \text{ g}$ puhdasta tuotet-
ta. Saatu emäs muutettiin tolueeni-4-sulfonaattisuolaksi,
jonka sulamispiste oli $161 - 162^\circ\text{C}$.

Esimerkki 192-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4,6-dimetyylimorfoliini

Lisättiin 2,25 g 2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4,6-dimetyyli-3-morfolinonia 100 ml:ssa kuivaa eetteriä suspensioon, jossa oli 1,5 g litiumaluminiumhydridiä kuivassa eetterissä, ja saatu suspensio kuumennettiin palautusjäähdyttämisen 6 tuntia. Sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa, jäähdytettiin seos ja lisättiin 20 g kaliumnatriumtartraattia 200 ml:ssa vettä. Eetterikerros erotettiin, ja vesikerros uutettiin vielä kahdesti 100 ml:n annoksilla eetteriä; uutteet yhdistettiin ja pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistettiin liuotin, jolloin saatiin väritön öljy, joka muodostui kahdesta diastereoisomeeristä, jotka erotettiin kromatografoimalla esimerkin 4 mukaisesti, jolloin saatiin otsikkiyhdisteen isomeerit hydroklorideina; saadut tuotteet olivat identtiset esimerkin 4 tuotteiden kanssa.

Käytetty lähtöaine valmistettiin seuraavasti:

a) 2-kloori-(3-metoksifenyyli)asetyylikloridi (0,01 mol) lisättiin pisaroittain jäähdyttäen seokseen, jossa oli 3-metyyliamino-2-propanolia (0,1 mol) ja trietyyliamiinia (0,01 mol) 50 ml:ssa dikloorimetaania. Annettiin reaktioseoksen olla huoneen lämpötilassa; pestiin vedellä ja sen jälkeen laimealla kloorivetyhapolla, ja orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin, jolloin saatiin öljymäinen jäännös, joka käytettiin suoraan vaiheessa 2.

b) Kohdassa a) saatu klooriamidi (0,01 mol) liuotettiin 10 ml:aan isopropyylialkoholia, ja liuos lisättiin pisaroittain huoneen lämpötilassa sekoittaen natriumhydroksidiliuokseen (3 ml, 10-m NaOH 10 ml:ssa isopropyylialkoholia). Tunnin kuluttua isopropyylialkoholi poistettiin alennetussa paineessa ja saatu öljy liuotettiin dikloorimetaaniin. Pestiin vedellä ja 2-m kloorivetyhapolla, jonka jälkeen liuotin haihdutettiin eroon, lisättiin jäännökseen toluenia ja haihdutettiin vielä kerran kuiviin klooratun liuottimen ja veden täydelliseksi poistamiseksi ennen alkylointivaihetta c).

c) Kohdassa b) saatu 2-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-3-morfolinoni (0,01 mol) liuotettiin 25 ml:aan kuivaa tolueenia, ja liuos lisättiin pisaroittain jäähdyttään litiumdi-isopropyyliamidi-liuokseen (0,011 mol, 25 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraani/heksaania) typpisuojakassussa. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 0,5 tuntia, jonka jälkeen se nopeasti lisättiin sekoitettuun jodietaaniliuokseen (0,02 mol 20 ml:ssa kuivaa tolueeniä). Kahden tunnin kuluttua reaktioseos kaadettiin jäämurskan ja 2-m kloorivetyhapon seokseen. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla; liuotin poistettiin, jolloin saatiin lähtöaine, 2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-4,6-dimetyyli-3-morfolinoni.

Esimerkki 20

15 2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-4,6-dimetyylimorfoliini

Etyyli-(3-metoksifenyyli-N-metyyliaminometanolia (2,1 g) 100 ml:ssa etanolia ja 2-metyylioksiraania (1,7 ml, 0,025 mol) sekoitettiin 48 tuntia huoneen lämpötilassa. 20 Liuotin ja 2-metyylioksiraanin ylijäämä poistettiin alennetussa paineessa, ja jäännöstä käsiteltiin eetterin ja veden seoksella. Eetterifaasi pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Eetteri poistettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 2,33 g öljyä. Raakaöljy liuotettiin 25 30 ml:aan 48-% bromivetyhappoa ja lämmitettiin palautusjäähdyttään typpisuojakassussa 6 tuntia. Haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin veteen. Uutettiin eetterillä ja vesikerros tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoniakki-liuoksella. Tuote uutettiin eetteriin. Kuivattiin 30 magnesiumsulfaatilla ja eetteri poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoitiin kuten on esitetty esimerkissä 5 ja saatiin otsikkoyhdisteen molemmat isomeerit, jotka olivat identtiset esimerkin 5 tuotteiden kanssa; saanto 20 %.

Esimerkki 212-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-4,6-dimetyylimorfoliini

2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-6-metyylimorfoliinia (0,01 mol) 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania lisättiin litiumdi-isopropyyliamidi-liuokseen (0,021 mol kuivassa tetrahydrofuraani/tolueenissa) 0°C lämpötilassa typpisuojakaasussa. Kymmenen minuutin kuluttua lisättiin jodimetaania (0,011 mol kuivassa tolueenissa). Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti huoneen lämpötilassa ja seos kaadettiin samanaikaisesti jäähdyttään laimeaan kloorivetyhappoon. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerros tehtiin emäkseksi väkevällä ammoniakki-liuoksella. Tuote uutettiin eteriin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Liuottimen poistamisen jälkeen tuotteet eristettiin esimerkissä 5 kuvatulla tavalla, hydrokloridisuoloina (identtiset esimerkin 5 tuotteiden kanssa).

Esimerkki 222-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)-6-metyylimorfoliini

4-bentsyyli-2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)morfoliini (4,1 g) liuotettiin 100 ml:aan etanolia, lisättiin 5 ml etikkahappoa, ja hydrattiin normaalipaineessa, kunnes teoreettinen määrä vetyä oli absorboitunut. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja liuottimet poistettiin alen-netussa paineessa. Tuote eristettiin hydrokloridisuolanaan (identtinen esimerkin 12 mukaisen tuotteen kanssa).

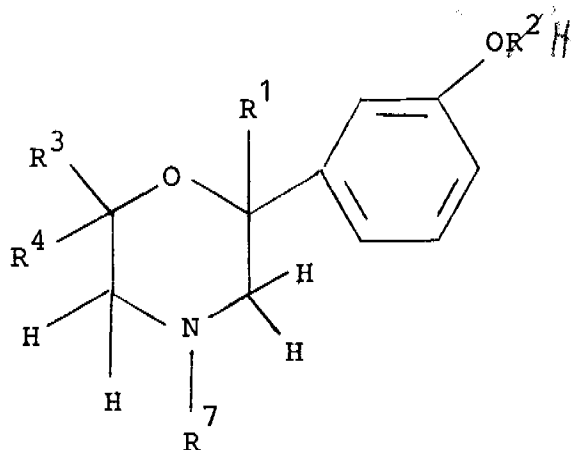
Lähtöaine valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuotettiin 9,6 g (0,054 mol) 2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)oksiraania 20 ml:aan metanolia, lisättiin 6,5 g bentsyyliamiinia 20 ml:ssa etanolia ja lämmitettiin palautusjäähdyttään 24 tuntia. Liuottimen poistamisen jälkeen jäljelle jäi öljy, joka käsiteltiin bromiasetyyli-bromidilla esimerkissä 6 kuvatulla tavalla. Raakatuote syklisoitiin esimerkissä 6 kuvatulla tavalla ja pelkistettiin esimerkissä 7 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 4-bentsyyli-2-etyyli-2-(3-metoksifenyyli)morfoliini.

1. Menetelmä farmakologisesti aktiivisen 2-(3-hydr-

5

10



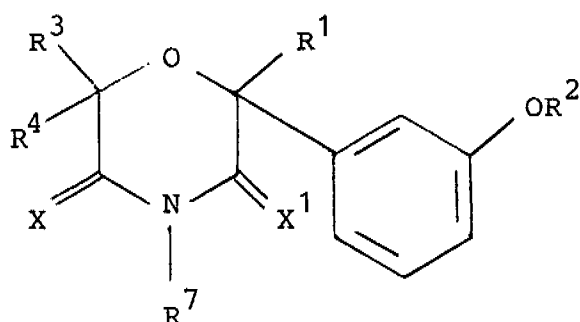
I

15

jossa R¹ on alempi alkyyli, R² on vety, R³ on vety, alem-
pi alkyyli tai fenyyl, R⁴ on vety tai alempi alkyyli, ja
R⁷ on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli tai sykloalk-
yylimetyyli, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happo-
20 additiosuolan valmistamiseksi, tunnettu siitä,
että

a) pelkistetään yhdiste, jonka kaava on

25

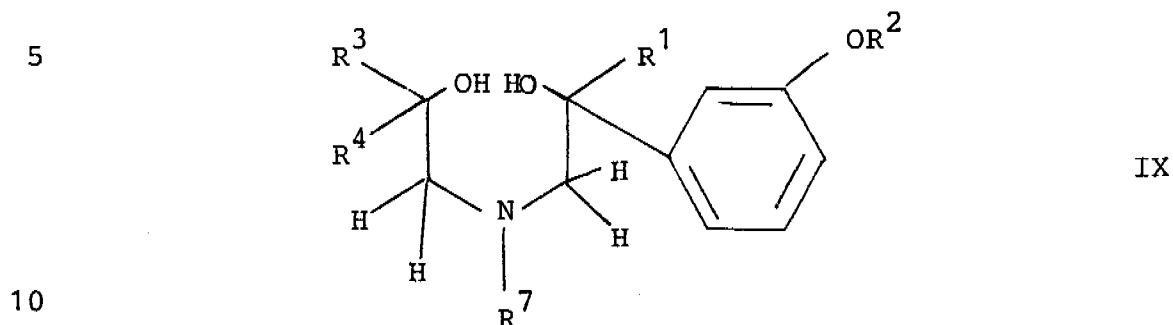


II

30

jossa R¹, R², R³, R⁴ ja R⁷ merkitsevät samaa kuin edellä,
ja joko sekä X että X¹ on oksy, tai toinen näistä on 2 ve-
35 tyatomia, esimerkiksi hydridi-siirtoaineen avulla, tai

b) syklodehydrataan dioli, jonka kaava on



jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä, ja R^7 on vety tai alempi alkyyli, happamissa olosuhteissa, tai

15

c) N-alkyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^7 on vety, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^7 on alempi alkyyli tai alempi alkenyyli, esimerkiksi saattamalla yhdiste reagoimaan kaavan

20



mukaisen halogenidin kanssa, jossa $R^{7'}$ on alempi alkyyli tai alempi alkenyyli, ja Hal on halogeeniatomi, happoa sisältävän aineen läsnäollessa, tai

25

d) N-asyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^7 on vety, saattamalla se reagoimaan sykloalkyylikarboxylikloridin kanssa ja pelkistämällä saatu yhdiste, jotta saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^7 on sykloalkyylimetyyli, tai

30

e) de-eetteröidään kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on alempi alkyyli, jotta saadaan yhdiste, jossa R^2 on vety, esimerkiksi käsittelemällä bromivedyllä tai diisobutyylialuminiumhydridillä, tai

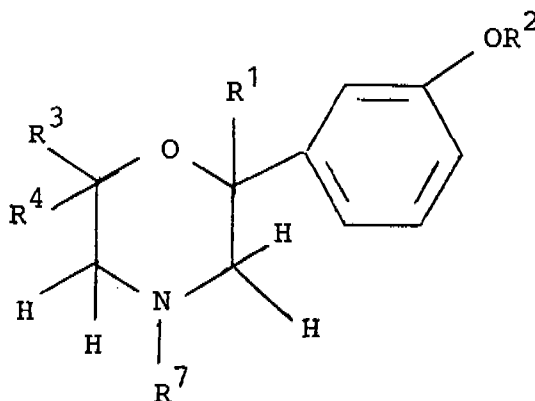
f) dealkyloidaan tai debentsyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^7 on alempi alkyyli tai bentsyyli, jotta saadaan yhdiste, jossa R^7 on vety, hydrogenolysoimalla bentsyyliyhdiste tai saattamalla alempi-alkyyli-yhdiste reagoimaan vinyyli- tai 2,2,2-trikloorietyylikloroformiaatin kanssa, ja poistamalla sitten N-substituentti,

ja haluttaessa erotetaan tuotteen isomeerit toisistaan, ja muutetaan kaavan I mukainen vapaa emäs farmaseutisestisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että ~~saatu tuote~~ ^{valmistettu} on 2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-4,6-dimetyylimorfoliini tai sen farmaseutisestisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että ~~saatu tuote~~ ^{valmistettu} on 2-etyyli-2-(3-hydroksifenyyli)-4,6-dimetyylimorfoliini tai sen farmaseutisestisesti hyväksyttävä happoadditiosuola stereoisomeerin muodossa, jonka konfiguraatio vastaa sulamispisteen n. 222 - 226°C omaavan hydrobromidin konfiguraatiota.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaisessa menetelmässä välituotteena käytettävä morfoliini johdannainen, jonka kaava on



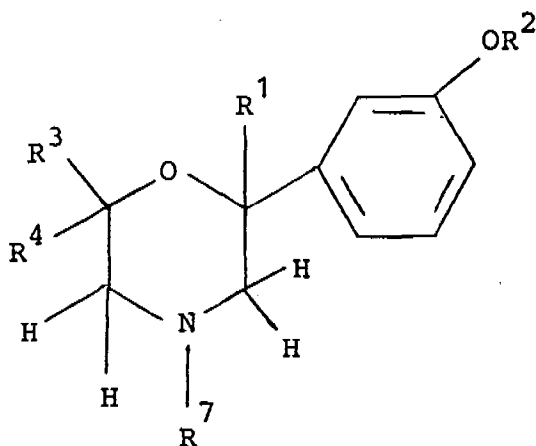
jossa R^2 on alempi alkyyli, ja R^1 , R^3 , R^4 ja R^7 merkitsevät samaa kuin edellä.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en farmakologiskt
aktiv 2-(3-hydroxifenyl)morfolin med formeln

5

10



I

15

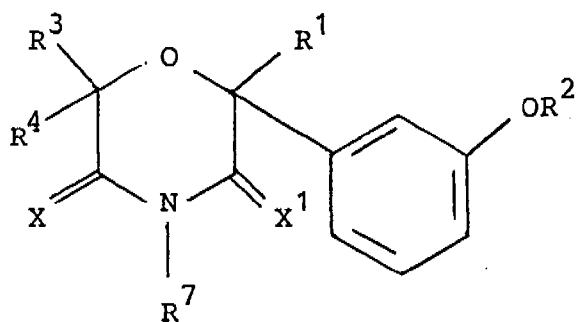
vari R¹ betecknar lägre alkyl, R² är väte, R³ är väte, lägre alkyl eller fenyl, R⁴ är väte eller lägre alkyl, och R⁷ är väte, lägre alkyl, lägre alkenyl eller cykloalkylmetyl, eller av ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt

20 därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln

25

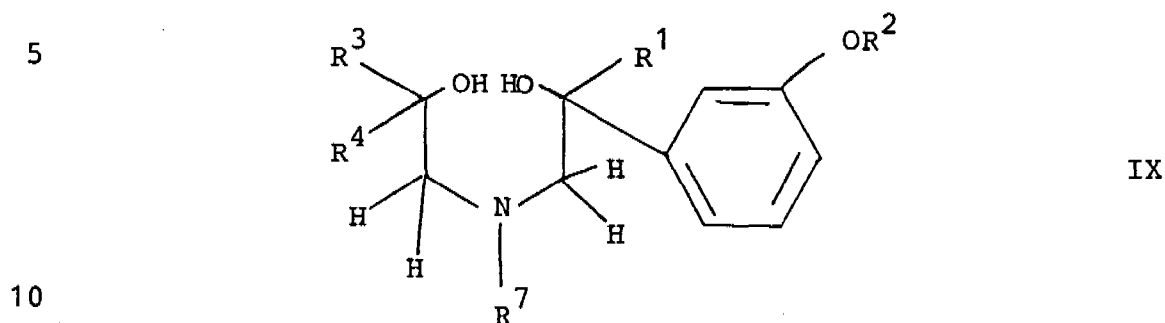
30



II

vari R¹, R², R³, R⁴ och R⁷ betecknar detsamma som tidigare, och antingen både X och X' är oxo, eller den ena av dessa
35 är 2 väteatomer, reduceras, t.ex. med tillhjälp av ett hydrid-överföringsmedel, eller

b) en diol med formeln



15 vari R^1 , R^2 , R^3 och R^4 betecknar detsamma som tidigare och R^7 är väte eller lägre alkyl, cyklodehydreras under sura betingelser, eller

20 c) en förening med formeln I vari R^7 är väte, N-alkyleras för erhållande av en förening med formeln I, vari R^7 är lägre alkyl eller lägre alkenyl, t.ex. genom att omsätta föreningen med en halogenid med formeln



25 där $R^{7'}$ är en lägre alkyl eller lägre alkenyl, och Hal är en halogenatom, i närvaro av ett syra bindande medel, eller

30 d) en förening med formeln I vari R^7 är väte, N-acyleras genom att omsätta densamma med en cykloalkylkarbonylklorid och genom att reducera den erhållna föreningen, för erhållande av en förening med formeln I, vari R^7 är cykloalkylmetyl, eller

e) de-etras en förening med formeln I, vari R^2 är lägre alkyl, för erhållande av en förening vari R^2 är väte, t.ex. genom att behandla med bromväte eller di-isobutylaluminiumhydrid, eller

35 f) dealkyleras eller debensyleras en förening med formeln I, vari R^7 är lägre alkyl eller bensyl, för erhållande av en förening vari R^7 är väte, genom att hydrogenolysera en bensylförening genom att omsätta en lägre-alkylförening med

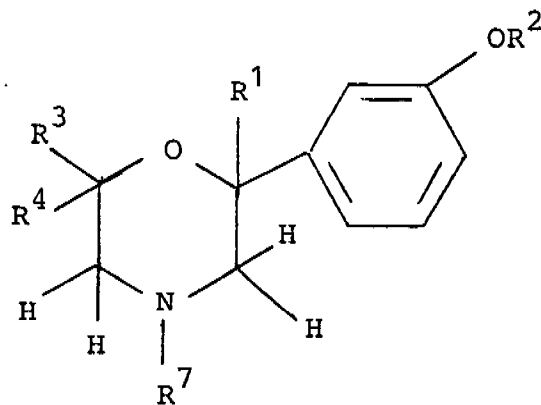
vinyl- eller 2,2,2-trikloretylkloroformiat, och genom att därefter avlägsna N-substituenten,

och ifall önskvärt, separeras isomerer av produkten, eller omvandlas en fri bas med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att den erhållna produkten är 2-etyl-2-(3-hydroxifenyl)-4,6-dimetylmorfolin eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att den erhållna produkten är 2-etyl-2-(3-hydroxifenyl)-4,6-dimetylmorfolin eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav i form av en stereoisomer med en konfiguration som motsvarar konfigurationen hos hydrobromiden som smälter vid ca 222 - 226°C.

4. Såsom mellanprodukt i förfarandet enligt patentkravet 1 användbar morfolinförening med formeln



vari R² är lägre alkyl, och R¹, R³, R⁴ och R⁷ betecknar detsamma som tidigare.

L 19

Hak.n:o 803277.

Viitejulkaisu - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisu: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

P 2. 997. 469 CR 260-247

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

12/12-88 Pekka Lahti

Allekirjoitus