

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 823409 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **823409**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D295/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.10.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.10.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **09.04.1983**

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

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

08.10.1981 DE P_3139970.3

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Mannheim GmbH, Sandhofer Strasse 112-132, 68305 Mannheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Witte, Ernst-Christian, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

2 •Wolff, Hans Peter, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Hagenbruch, Bernd, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

4 •Stegmeier, Karlheinz, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

5 •Pill, Johannes, 69181 Leimen, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

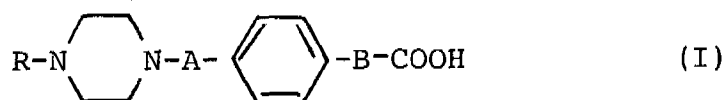
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä uusien karboksyylihappojohdannaisien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av nya karboxylsydraderivater.

Menetelmä uusien karboksyylihapojohdannaisten valmistamiseksi

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä sellaisten uusien karboksyylihapojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava:



jossa

A on valenssisidos tai alempi alkyleeniketju,

B on valenssisidos tai tyydyttynyt tai tyydyttymätön alempi alkyleeniketju ja

R on vetyatomi, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyllillä, karboksyyllillä tai sulfonihapporyhmällä tai mahdollisesti yhdellä tai useammalla alemmalla alkyylillä, alemmalla alkoksilla, halogeenilla, nitrolla, syaanilla, karboksyyllillä tai asyyliaminolla substituoitulla fenoksi-ryhmällä,

aralkyyliketju, jonka aryyliosaa voi mahdollisesti käsittää yhden tai useamman halogeeniatomin, hydroksyyli-, alemman alkoksi-, syaani-, karboksyyli-, nitro-, asyyliamino-, alemman alkyyli- tai trifluorimetyyliryhmän, ja jonka alkyyliosa on mahdollisesti tyydyttymätön sekä voi sisältää enintään 4 C-atomia,

fenasyyliryhmä, jonka fenyyli- tai fenyylitähde voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, hydroksilla tai alemmalla alkyylillä,

alifaattisen, aralifaattisen tai aromaattisen karboksyyli- tai sulfonihapon asyyli- tai fenyylitähde, jolloin aryyli- tai fenyylitähde voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, hydroksi- tai alemmalla alkyyliryhmällä tai

aryylitähde, joka voi olla substituoitu halogeenilla, tri-fluorimetyylillä, fenyyllillä, 4-klooribentsoyylillä tai 4-kloorifenoksilla, sillä edellytyksellä, että kun A on valenssisidos, R ei saa olla vety, metyyli, etyyli, hydroksietyyli, bentsyyli tai fenyyli, sekä niiden fysiologisesti vaarattomien suolojen, esterien ja amidien valmistamiseksi.

AT-patenttijulkaisussa 330 157 (C.A. 85, 1976, 192 404 j) on esitetty 3-N-piperatsinyyli-alkyyli-bentsoehappoja, joita voidaan käyttää lihastenrentouttamis- ja muistikyvynparantamisaineina.

Samanlaisia aineita, tosin kouristuslääkkeinä, on esitetty GB-patentissa 1 382 606 (C.A. 83, 1975, 27 946 p) ja ZA-patentissa 72, 06.378 (C.A. 80, 1974, 82 431 e).

US-patentissa 3 641 040 on esitetty piperatsinyyli-fenyyli-etikkahappoja, joiden piperatsiinisubstituentti voi olla korvattu metyyllillä, etyyllillä, 2-hydroksietyyllillä, bentsyyllillä tai fenyyllillä. Näillä yhdisteillä on kuitenkin tulehdusta ehkäisevä vaikutus.

Yleisen kaavan I mukaisilla uusilla yhdisteillä ja niiden fysiologisesti vaarattomilla suoloilla sekä niiden este-reillä ja amideilla on sekä erinomainen lipidejä vähentävä vaikutus että myös selvä verihiutaleiden kasaantumista ehkäisevä vaikutus.

Substituentin R alkyyliryhmällä tarkoitetaan suoria tai haarautuneita ketjuja, joissa on 1-16 hiiliatomia. Tässä mielessä edullisimpia ovat metyyli-, etyyli- ja heksadekyyli-tähde. Substituoituina alkyyliryhminä ovat edullisimpia: 2-hydroksipropyyli, 1-karboksietyyli ja 3-propyyli-1-sulfonihappotähde. Fenoksiryhmällä substituidoista

alkyyli-ryhmistä tulevat parhaiten kyseeseen 2-fenoksietyyli-ryhmä sekä 2-fenoksipropyyli-ryhmä, jotka mahdollisesti voivat olla substituoidut C_1-C_6 -alkyyli-ryhmillä, erikoisesti metyyli-ryhmällä, C_1-C_6 -alkoksilla, erikoisesti metoksilla, halogeeneilla, jolloin tässä ja kaikissa muissa tapauksissa "halogeenilla" tarkoitetaan fluoria, klooria, bromia ja jodia, nitro-ryhmällä, syaaniryhmällä sekä karboksiryhmällä.

Substituentin R aralkyyli-ryhmänä on edullisimmin bentsyyli, fenetyyli, 3-fenyylipropyli sekä 2-bentsyyli-propyyli. Näissä yhdisteissä voi aromaattinen rengas olla substituoitu kerran tai useamman kerran, jolloin substituentteina tulevat kyseeseen halogeeni yllämainitussa merkityksessä, C_1-C_6 -alkoksi, sopivimmin metoksi, hydroksi tai C_1-C_6 -alkyyli, edullisesti tertiääriset butyyli-ryhmät sekä trifluorimetyyli.

Kun R merkitsee aralkenyyliä, on aralkenyylin edullisimmin oltava sinnamyyli-tähde tai α - tai β -metyyli-sinnamyyli-tähde. Fenyylirenkaan substituenttina mainittakoon seuraavat: halogeeni yllämainitussa merkityksessä, C_1-C_6 -alkoksi, erikoisesti metoksi, syaaniryhmä, karboksyyli, nitro, C_1-C_6 -asyyliamino, erikoisesti asetyyliamino sekä trifluorimetyyli-ryhmä.

R voi myös merkitä "fenasyyliä". Erikoisesti fenasyylillä tarkoitetaan 4-klooribentsoyylimetyyli- ja 1-(4-hydroksi-3,5-di-tert-butyylibentsoyyl)etyyli-tähteitä.

Siinä tapauksessa, että R on asyyli, se merkitsee alifaattisen, aralifaattisen tai aromaattisen karboksyyli- tai sulfonihapon happotähdettä. Alifaattisten ja aralifaattisten asyyli-tähteiden tapauksessa alkyyli-ryhmä voi olla suoraketjuinen tai haarautunut sekä tyydyttynyt tai tyydyttymätön.

Karboksyylihapon asyyliähteinä ovat edullisimpia 2-metyyli-3-fenyyli-propionyyli, 3-fenyyli-propionyyli, sinnamoyyli, fenasetyyli ja bentsoyyli, jolloin fenyyliähteet voivat olla substituoidut ensi sijassa yhdellä tai useammalla halogeenilla, erikoisesti kloorilla, hydroksyyllillä tai C_1-C_6 -alkyyli-ryhmällä, sopivimmin tertiäärisellä butyyllillä.

Edullisimpia sulfonihapon asyyliähteitä ovat metaanisulfonihapon, bentsolisulfonihapon ja fenasyylisulfonihapon ähteet, jolloin viimeksimainituissa molemmat aryyliähteet voivat sopivimmin olla substituoidut halogeenilla, erikoisesti kloorilla, tai C_1-C_6 -alkyyllillä, erikoisesti metyyllillä.

Substituentin R aryyli-ryhmistä ovat edullisimpia 4-kloorifenyyli, 3-trifluorimetyylifenyyli, 4-(4-klooribentsoyyli)-fenyyli, 4-bifenyyli sekä 4-bentsyylioksifenyyli.

Kaavassa I A merkitsee joko sidosta tai jotakin ryhmistä
 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ ja $-(CH_2)_3-$ (suoraketjuisia) sekä
 $-CH-CH_2-$ ja $-CH_2CH-$ (haarautuneita)
 $\begin{array}{c} | \\ CH_3 \end{array}$ $\begin{array}{c} | \\ CH_3 \end{array}$

B merkitsee joko sidosta tai jotakin ryhmistä
 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH-CH_2-$, $-CH_2-CH-$ (tyyydyttyneitä) tai
 $\begin{array}{c} | \\ CH_3 \end{array}$ $\begin{array}{c} | \\ CH_3 \end{array}$
 $-CH=CH-$, $-C=CH-$ ja $-CH=C-$ (tyyydyttymättömiä)
 $\begin{array}{c} | \\ CH_3 \end{array}$ $\begin{array}{c} | \\ CH_3 \end{array}$

Yleisen kaavan I mukaisista karboksyylihapoista johdetut esterit sisältävät alkoholikomponenttina alempia yksiarvoisia alkoholeja, joista metanoli, etanoli ja n-butanoli ovat sopivimpia, sekä moniarvoisia alkoholeja, kuten esim. glyseriiniä tai muita toiminnallisia ryhmiä omaavia alkoholeja, kuten esim. etanoliamiinia tai glykolieetteriä.

Yleisen kaavan I karboksyylihapoista johdetut keksinnön-
mukaiiset amidit sisältävät amiinikomponenttina esim. ammo-
niakkia, p-aminobentsoehappoa, β -alaniinia, etanoliamiinia
tai 2-amionopropanolia, jotka on katsottava sopivimmiksi.
Kyseeseen tulevat kuitenkin myös alkyyliamiinit, kuten
esim. isopropyyliamiini tai tert-butyyliamiini, dialkyyli-
amiinit kuten dietyyliamiini sekä sykliset amiinit kuten
esim. morfoliini tai 4-alkyyli- tai 4-aralkyyli- tai 4-
aryylipiperatsiinit, esim. 4-metyylipiperatsiini, 4-(4-
klooribentsyyli)-piperatsiini tai 4-(3-metoksifenyyli)-
piperatsiini.

Edellä olevan keksinnönmukaisten yhdisteiden määrittelyn
on katsottava käsittävän myös kaikki mahdolliset stereo-
isomeerit sekä niiden seokset.

Menetelmä yleisen kaavan I mukaisten karboksyylihappojen val-
mistamiseksi toteutetaan siten, että tunnetulla tavalla

a) kaavan II mukainen yhdiste



joko

saatetaan reagoimaan N_1 -suojatun piperatsiinin kanssa ja
suojarahman lohkomisen jälkeen substituentti R liitetään
alkyloinnin tai asyloinnin avulla
tai

saatetaan reagoimaan valmiiksi substituentilla R mono-
substituoidun piperatsiinin kanssa
tai

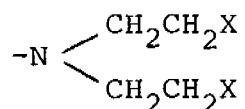
b) kaavan III mukainen yhdiste



saatetaan reagoimaan kaavan IV



mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin jompikumpi tähteistä X_1 ja X_2 merkitsee NH_2 -ryhmää ja toinen ryhmää



jolloin kummassakin edelläolevassa menetelmässä

A ja R merkitsevät samaa kuin edellä,

X on reaktiivinen tähde,

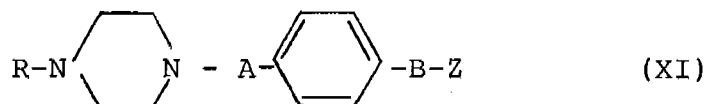
B on valenssisidos, tyydyttynyt tai tyydyttymätön alempi alkyleeniketju tai tällaiseksi ryhmäksi muutettavissa oleva tähde ja

Y on happoamidi- tai $-COOR_2$ -ryhmä, jossa R_2 on vety tai alempi alkyyli-ryhmä tai näiksi ryhmiksi muutettavissa oleva tähde,

minkä jälkeen saadut yhdisteet mahdollisesti muutetaan vapaiksi karboksyylihapoiksi, niiden suoloiksi, estereiksi tai amideiksi, sekä ryhmät B mahdollisesti muutetaan tyydyttyneiksi tai tyydyttymättömiksi alemmiksi alkyyli- ketjuiksi tai tähde R vaihdetaan toiseksi tähteeksi R.

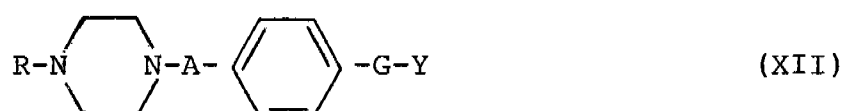
Menetelmää a) käytetään edullisimmin sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseen, joissa A merkitsee alkyleeniketjua, kun sensijaan menetelmä b) soveltuu tavallisesti käytettäväksi sellaisten yhdisteiden valmistukseen, joissa A on valenssisidos ja substituentti R on mahdollisesti substituoitu aryylitähde.

Tämän jälkeen tapahtuva menetelmien a) ja b) mukaan saatujen tuotteiden ryhmän $-B-Y$ muuttaminen voidaan suorittaa erilaisilla tavoilla. Niinpä voidaan hapettaa esim. yleisen kaavan XI mukainen yhdiste

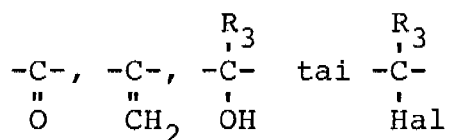


jossa R, A ja B merkitsevät samaa kuin edellä ja Z hapetettavaa, karboksyylifunktioksi muutettavissa olevaa tähdettä.

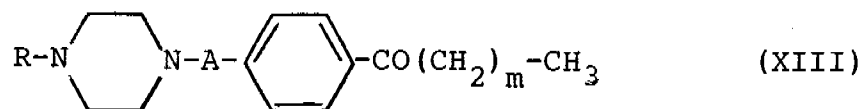
Muut menetelmät käsittävät, että pelkistetään yleisen kaavan XII mukainen yhdiste



jossa G merkitsee hiiliketjua, joka sisältää jonkin ryhmistä

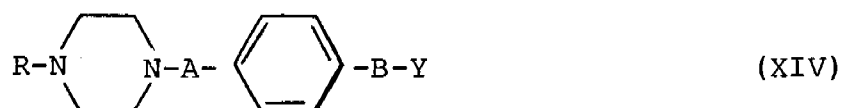


tai mahdollisesti näiden ryhmien toiminnallisia johdannaisia, tai siinä tapauksessa, että B merkitsee haarautumatonta ketjua, yleisen kaavan XIII mukainen yhdiste



jossa m merkitsee lukuja 0-2, saatetaan reagoimaan mahdollisesti modifioituneen Willgerodt-Kindler-reaktion olosuhteissa.

Yleisen kaavan



jossa B merkitsee erikoisesti ryhmää $\begin{array}{c} \text{-C=C-} \\ | \quad | \\ \text{R}_3 \text{ R}_4 \end{array}$

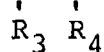
jolloin R_3 ja R_4 ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai alempaa alkyyliryhmää, mukaisten yhdisteiden

valmistamiseksi tulevat kyseeseen kaikki yleisesti käytetyt menetelmät kanelihappojen ja niiden johdannaisten muostamiseksi:

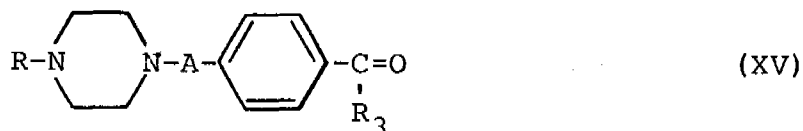
1) Sellaisten sopivien yhdisteiden XIV tapauksessa, joissa B merkitsee ryhmää



joissa A merkitsee halogeeniatomia, hydroksiryhmää tai toiminnalliseksi muutettua hydroksiryhmää, päädytään haluttuihin yhdisteisiin XIV, joissa B merkitsee ryhmää $-\text{C}=\text{C}-$, HA-lohkoavan väliaineen avulla.



2) Sopivien yhdisteiden XV



tapauksessa voidaan halutut kanelihappojohdannaiset valmistaa aldolikondensaatioreaktioiden avulla, ts. saattamalla reagoimaan aktivoitujen CH-ryhmien kanssa. Tällaisina yhdisteinä tulevat kyseeseen etikkahappo tai sen johdannaiset, mutta erikoisesti malonihappojohdannaiset, joilla on yleinen kaava XVI



jolloin jälkimmäisessä tapauksessa kondensaation jälkeen esiintyy karboksyylinpoisto.

Tällaisten aldolireaktioiden toisena mahdollisuutena mainittakoon Perkin-reaktio, joka käsittää yleisen kaavan XV mukaisten yhdisteiden saattamisen reagoimaan alifaattisen

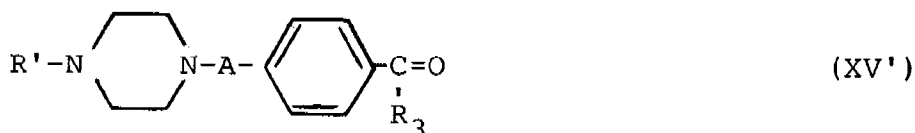
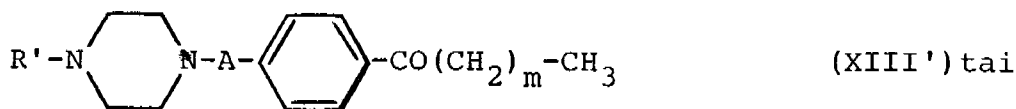
karboksyylihapon anhydridin kanssa mahdollisesti saman karboksyylihapon alkalisuolan läsnäollessa.

3) Kolmantena mahdollisuutena on yleisen kaavan XV mukais-
ten yhdisteiden saattaminen reagoimaan sopivien fosfo-orgaa-
nisten yhdisteiden kanssa modifioitujen Wittig-reaktioiden
mukaan. Tällaisina reaktioon osallistuvina fosfo-orgaani-
sina yhdisteinä mainittakoon esim. alkoksikarbonyylimetty-
lifosfonihappo-alkyyliesterit, joilla on yleinen kaava XVII



Hydraamalla menetelmien 1-3 tai muiden menetelmien mukaan
saadut kanelihappojohdannaiset, on mahdollista valmistaa
tyytyttyneen hiiliketjun sisältäviä analogisia yhdisteitä.

On selvää, ettei edellä selostettuja menetelmiä voida käyt-
tää, jos R sisältää tiettyjä näitä menetelmiä ehkäiseviä
tai niiden suhteen herkkiä ryhmiä. Tällaisessa tapauksessa
piperatsiini suojataan välillisesti. Tällöin suojattu yh-
diste muutetaan yhdisteeksi (R' = suojaryhmä)



suojaryhmä R' poistetaan sopivilla menetelmillä ja sen jälkeen haluttu ryhmä R liitetään esim. menetelmän a) mukaan alkyloinnin tai asyloinnin avulla.

Menetelmän a) mukaan suoritettussa alkyloinnissa käytetään siinä tapauksessa, että R metkitsee alkyyliä, aralkyyliä, aralkenyyliä tai fenasyyliä, reaktiivisina johdannaisina joko halogenidejä, erikoisesti klorideja ja bromideja, tai sopivia sulfonihappestereitä, esim. mesylaatteja tai tosylaatteja.

Halogénidien tai sulfonihappesterien reaktio piperatsiinin kanssa tapahtuu parhaiten lisättäessä happoasitovaa väliainetta kuten esim. natriumvetykarbonaattia, natriumkarbonaattia tai kaliumkarbonaattia. Tämän tehtävän voivat tosin suorittaa myös orgaaniset emäkset, kuten esim. pyridiini tai trietyyliamiini, tai lisätään toinen mooli piperatsiinia haponakseptoriksi. Sopivia inerttejä liuottimia ovat esim. eetteri, bentsoli, tetrahydrofuraani, dioksani, metyleenikloridi tai tertiäärisen amiinin ylimäärä. Lisättäessä epäorgaanisia haponmuodostimia reaktioväliaineena käytetään esim. etanolia, yhdistettä butanon-2, dimetyyliformamidia, heksametyylifosforihappo-triamidia tai asetonitriiliä.

Karboksyylihappojen reaktiivisina johdannaisina soveltuvat menetelmässä a) ensi sijassa käyttöön happokloridit. Yhtä hyvin voidaan tosin käyttää myös niiden estereitä, atsideja, anhydridejä ja seka-anhydridejä. Reaktio piperatsiinin kanssa voidaan aromaattisten happohalogenidien tapauksessa suorittaa myös "Schotten-Baumann"-menetelmän mukaan. Jos halutaan työskennellä vedettömissä olosuhteissa, käytetään sopivimmin absoluuttista pyridiiniä. Voidaan käyttää myös muita tertiäärisiä emäksiä kuten esim. dimetyylianiiliinia tai trietyyliamiinia inertissä liuottimessa kuten esim.

metyleenikloridissa. Vapaan piperatsinoyhdisteen sijasta voidaan käyttää myös sen suoloja.

Piperatsiinien asylointiin on mahdollista käyttää myös vapaita happoja, kunhan atseotrooppisella tislauksella huolehditaan siitä, että muodostunut reaktiovesi poistetaan reaktioseoksesta.

Reaktioseokseen voidaan mahdollisesti lisätä katalyyttisesti vaikuttavia määriä tertiääristä amiinia (kuten esim. trietyyliamiinia tai dimetyylianiiliinia) ja Lewis-hapon kompleksia (kuten esim. booritrifluoridi-dietyylietakompleksia).

Sulfonihappojen reaktiivisina johdannaisina tulevat menetelmässä a) erikoisesti kyseeseen halogenidit sekä esterit. Happoasitoviksi reagensseiksi lisätään tällöin esim. alkaliasetaattia, natriumvetykarbonaattia, kaliumkarbonaattia, natriumfosfaattia, kalsiumoksidia, kalsiumkarbonaattia tai magnesiumkarbonaattia, jolloin reaktioväliaineena käytetään esim. vettä, vesipitoista etanolia tai vesipitoista dioksaania. Jos hydrolyysiherkkyyden vuoksi on luovuttava vesipitoisista väliaineista, voidaan myös tällöin lisätä tertiäärisiä orgaanisia amiineja kuten pyridiiniä tai trietyyliamiinia, tässä tapauksessa inertissä liuottimessa kuten esim. metyleenikloridissa.

Yleisen kaavan II mukaisten yhdisteiden saattamiseksi reagoimaan piperatsiinijohdannaisten kanssa menetelmän a) mukaan käytetään edullisimmin yhdisteitä V, joissa X merkitsee halogeeniatomia (esim. bromia tai klooria) tai alkyyli- tai aryyli-sulfonyylioksi-ryhmää, siis esim. mesyylioksi- tai tosyylioksi-ryhmää.

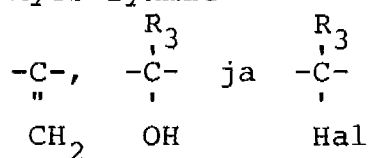
Yhdisteen III reagointiin yhdisteen IV kanssa menetelmän b) mukaan soveltuvat erikoisesti sellaiset yhdisteet IV,

joissa R on mahdollisesti substituoitu aryyli- tai X merkitsee joko klooria tai bromia tai sulfonihapolla esteroitua alkoholitähdettä, siis esim. mesyylioksia tai tosyylioksia. Reaktio suoritetaan edullisimmin alkoholeissa, kuten esim. n-butanolissa, happoositovan väliaineen, kuten esim. vedettömän kaliumkarbonaatin läsnäollessa. Voidaan myös käyttää muitakin liuottimia kuten esim. dioksaania, dimetyyliformamidia ym.

Hapettuvina ryhminä sen jälkeen tapahtuvaa karboksyyli-funktioksi muuttamista varten tulevat sopivimmin kyseeseen hydroksimetyyli-, aminometyyli- ja formyyliryhmät, mahdollisesti myös asetyyli- tai näiden ryhmien toiminnalliset johdannaiset. Hapetus voidaan suorittaa tavallisilla hapettimilla, kuten esim. mangaani-IV-yhdisteillä, permanganaateilla, dikromaateilla, formyyliryhmän tapauksessa myös ilman hapella tai hopeaoksidilla, asetyyli-ryhmän tapauksessa sensijaan hypobromiitilla.

Yleisen kaavan XII sisältämien ryhmien G pelkistykseen soveltuvat useat menetelmät. Ryhmän -CO- pelkistys voi esim. tapahtua Glemmensen-menetelmän mukaan sinkki/suolahapon avulla. Edullisinta on kuitenkin pelkistys vedyllä normaalipaineessa tai kohotetussa paineessa metallikatalyyttien, kuten esim. palladiumin tai platinan läsnäollessa, liuottimissa kuten esim. etikkahapossa tai alemmissä alkoholeissa.

Myös ryhmät



pelkistetään edullisimmin katalyyttisesti aktivoitulla vedyllä, jolloin hydroksiryhmän sisältävä ryhmä G on parhaiten pelkistettävissä vahvojen happojen läsnäollessa. Tällöin on edullista rikkihapon tai perkloorihapon läsnä-

olo katalyyttisissä määrissä. Voi olla myös mahdollista suorittaa pelkistys komplekseilla metallihydrideillä, jolloin edullisimmin käytetään natriumboorihydridiä. Tässä tapauksessa voidaan reaktio suorittaa alkoholissa, erikoisesti metanolissa, tai dioksaanissa tai vesipitoisessa alkalisessa ympäristössä.

Yleisen kaavan XIII mukaiset ketonit voidaan helposti valmistaa Friedel-Crafts-asyloinnilla. Ne saatetaan reagoimaan rikin ja sekundaarisen amiinin, parhaiten morfoliinin kanssa. Tässä "Willgerodt-Kindler"-reaktiossa muodostuva tio-morfolidi saippuoidaan tunnetulla tavalla väkevän alkali-lipeän tai väkevän suolahapon tai myös rikkihapon, jää-etikan ja veden seoksen avulla karboksyylihapoksi.

Kanelihappojohdannaisten valmistukseen menetelmän 1) mukaan soveltuvat kaikki menetelmät, jotka sallivat HA-lohkomisen. Jos A merkitsee hydroksiryhmää, voidaan dehydratointi suorittaa tavallisilla reagensseilla, kuten esim. jääetikalla, asetanhydridillä, rikkihapolla, vetysulfaatilla, polyfosforihapolla, fosforioksidikloridilla, tionyylikloridilla tai fosforipentoksidilla, jolloin tarkoituksenmukaisesti työskennellään inerteissä liuottimissa, kuten bentsolissa, metyleenikloridissa, tetrakloorietaanissa ym. Edullisinta on dehydratointi fosforipentoksidilla kiehuuassa metyleenikloridissa. Dehydratointiin tarvittavat hydroksiyhdisteet voidaan valmistaa esim. Reformatzky-reaktion avulla vastaavista aldehydeistä tai ketoneista, tai ne saadaan pelkistämällä vastaavia ketoyhdisteitä joko komplekseilla hydrideillä kuten natriumboorihydridillä tai hydraamalla Raney-nikkelin ollessa katalyyttinä.

Halogeenivedyn lohkomiseksi (kun A merkitsee vetyatomia) tulevat emäksiset reagenssit kyseeseen. Sopivia emäksisiä reagensseja ovat esim. epäorgaaniset tai orgaaniset emäk-

set, kuten NaOH, KOH, natriumasetaatti, Na_2CO_3 , K_2CO_3 sekä alkoholaatit kuten natriummetylaatti tai amiinit kuten esim. trietyyliamiini, dimetyylianiiliini ja pyridiini. Sopivimmin työskennellään inerteissä liuottimissa kuten dioksaanissa, yhdisteessä DMSO, bentsolissa, petrolieetterissä tai alkoholeissa kuten etanolissa tai isopropanolissa.

Yleisen kaavan XI mukaisten yhdisteiden kondensointi malonihappojohdannaisten kanssa suoritetaan tunnetulla tavalla antamalla aineiden reagoida sopivassa liuottimessa kuten esim. pyridiinissä, parhaiten primäärisen tai sekundäärisen amiinin läsnäollessa, jolloin sekundäärisenä amiinina on edullisimmin piperidiini.

Yhdisteiden XV reaktiot fosfonihappoesterien kanssa (PO-aktivoitu olefiininmuodostus Hornerin mukaan) suoritetaan inerteissä liuottimissa emästen läsnäollessa. Inerteiksi liuottimiksi soveltuvat esim. diglyymi, bentsoli, toluoli, THF ja DMF sekä myös eetteri ja petrolieetteri. Sopivia emäksiä ovat esim. natriumamidi, organolitiumyhdisteet, alkoholaatit (useimmiten liuotettuna vastaavaan alkoholiin), natriumhydridi sekä dimetyylisulfoksyylaatti yhdisteessä DMSO. Reaktiot suoritetaan joko huoneenlämpötilassa tai kohotetuissa lämpötiloissa (liuottimen kiehumalämpötilassa).

Piperatsiiniin välillisesti liitettävänä suojaryhminä tulevat periaatteessa kyseeseen kaikki mahdolliset suojaryhmät sekundäärisiä amiineja varten. Edullisimpia ovat asyyli-ryhmät, erikoisesti formyyl-, asetyyli- ja bentsoyyli. Eräissä edelläolevien menetelmien mukaisissa reaktioissa ovat alkoksikarbonyyliryhmät, erikoisesti etoksikarbonyyliryhmä, osoittautuneet sopiviksi. Mikäli valmistusmenetelmään ei sisälly mitään hydrogenolyttisiä prosesseja, on myös bentsoyylitähde liitettävissä edullisena suojaryhmänä.

Yleisen kaavan II substituentteina Y, jotka voidaan muuttaa -COOR_2 -ryhmäksi, tulevat kyseeseen esim. nitriili-, karbaldehydi-, hydroksimetyyli-, aminometyyli- ja formyyliryhmä.

Menetelmien a) ja b) mukaisen kondensoinnin tai ketjunmuutoksen yhteydessä mahdollisesti suoritettava substituentin R_2 muuttaminen suoritetaan esimerkiksi saippuoimalla karboksyylihapoesterit (R_2 = alkyyli) vastaaviksi karboksyylihapoiksi (R_2 = vety) epäorgaanisilla hapoilla tai alkalihydroksideilla polaarissa liuotuksessa (kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, dioksaanissa tai asetonissa). Saippuointi suoritetaan edullisesti vahvalla emäksellä (kuten natrium- tai kaliumhydroksidilla) metanolin ja veden seoksessa huoneenlämpötilassa tai jonkin verran kohotetussa lämpötilassa. Käänteisesti voidaan kuitenkin myös karboksyylihapot esteröidä tavanmukaisesti tai tietyn tähteen R_2 sisältävä esteri uudelleen esteröimällä muuttaa toisen tähteen R_2 sisältäväksi esteriksi. Karboksyylihappojen esteröinti suoritetaan tarkoituksenmukaisesti happamen katalyytin, kuten esim. kloorivedyn, rikkihapon, p-toluolisulfonihapon tai vahvasti happamen ioninvaihtohartsin läsnäollessa. Uudelleenesteröinneissä sitävastoin on tarpeen lisätä pieni määrä emäksistä ainetta, esim. alkali- tai maa-alkalihydroksidia tai alkalialkoholaattia. Karboksyyli-ryhmien esteröintiin tai uudelleenesteröintiin soveltuvat periaatteessa kaikki alkoholit. Edullisimpia ovat alemmat yksiarvoiset alkoholit, kuten metanoli, etanoli tai propanoli, sekä moniarvoiset alkoholit, esim. glyseriini tai muita toiminnallisia ryhmiä sisältävät alkoholit kuten etanoliamiini tai glykolieetterit.

Yleisen kaavan I mukaisista keksinnönmukaisista karboksyylihapoista johdetut amidit valmistetaan parhaiten tunnettujen menetelmien mukaan karboksyylihapoista tai niiden reaktiivisista johdannaista (kuten esim. karboksyylihapo-

halogenideista, -estereistä, -atsideista, - anhydrideistä tai -seka-anhydrideistä) saattamalla ne reagoimaan amiinien kanssa. Aminokomponentteina tulevat kyseeseen esim. ammoniakki, alkyyliamiinit, dialkyyliamiinit, mutta myös amino-alkoholit, kuten esim. etanoliamiini ja 2-aminopropanoli sekä aminohapot, kuten esim. p-aminobentsoehappo, β -alanini ja muut. Muita arvokkaita amiinikomponentteja ovat alkyyli-, aralkyyli- ja aryylipiperatsiinit.

Suolojen valmistamiseksi farmakologisesti hyväksyttävien orgaanisten tai epäorgaanisten emästen, kuten esim. natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin, kalsiumhydroksidin, ammoniumhydroksidin, metyyli-glukamiinin, morfoliinin tai etanoliamiinin kanssa voidaan karboksyylihapot saattaa reagoimaan vastaavien emästen kanssa. Myös karboksyylihappojen seokset sopivan alkalikarbonaatin tai -vetykarbonaatin kanssa tulevat kyseeseen.

Kaikki ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R merkitsee vetyä, voidaan katsoa myös välituotteiksi sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa on ilmoitettu R. Jatkokäsittely keksinnön mukaisiksi yhdisteiksi suoritetaan menetelmän a) mukaan asyloimalla tai alkyloimalla.

Kaikki yleisten kaavojen XI-XVI mukaiset yhdisteet ovat uusia. Niiden jatkokäsittely kaavan I mukaisiksi keksinnön mukaisiksi yhdisteiksi tapahtuu edellä selostetulla tavalla.

Lääkeaineiden valmistamiseksi yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet sekoitetaan tunnetulla tavalla sopivien kanto-, aromi-, maku- ja väriaineiden kanssa ja muodostetaan esimerkiksi tableteiksi tai lääkerakeiksi tai lisäten vastavia apuaineita suspendoidaan tai liuotetaan veteen tai öljyyn, kuten esim. oliiviöljyyn.

Yleisen kaavan I mukaisia aineita voidaan käyttää juoksevassa tai kiinteässä muodossa suun kautta tai parenteraalisesti. Injektioväliaineena käytetään sopivimmin vettä, joka sisältää injektioliuoksissa tavallisia stabiloimisaineita, liukenemisvälittäjiä ja/tai puskureita. Tällaisia lisäaineita ovat esim. tartraatti- tai boraattipuskuri, etanoli, dimetyylisulfoksidi, kompleksinmuodostajat (kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappo), suurimolekyylliset polymeerit (kuten nestemäinen polyetyleenioksidi) viskositeetinsäätöä varten tai sorbitaanihydridien polyetyleenijohdannaiset.

Kiinteitä kantoaineita ovat esim. tärkkelys, laktoosi, manniitti, metyylliselluloosa, talkki, hyvin dispergoituva piihappo, suurimolekyylliset rasvahapot (kuten steariinihappo), gelatiini, agar-agar, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasvirasvat tai kiinteät suurimolekyylliset polymeerit (kuten polyetyleeniglykolit). Suun kautta otettaviksi tarkoitettut valmisteet voivat haluttaessa sisältää maku- ja makeutusaineita.

Annostuksen suuruus riippuu potilaaniästä, terveydestä ja painosta, sairauden tasosta, samanaikaisesti mahdollisesti suoritetuista muista käsittelyistä, käsittelyjen tiheydestä sekä halutun vaikutuksen laadusta. Tavallisesti aktiivisen yhdisteen päivittäinen annos on välillä 0,5-500 mg kehonpainon kiloa kohti. Normaalisti on 1,0-400 ja sopivimmin 2-200 mg/kg/päivä yhtenä tai useampana käyttökertana tehokas haluttujen tulosten saavuttamiseksi.

Esimerkeissä mainittujen kaavan I mukaisten yhdisteiden sekä niiden esterien ja amidien lisäksi ovat seuraavat yhdisteet keksinnön ajatuksen mukaisesti edullisia:

1. 4-[4-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-1-yyli]metyylibentsoehappo

2. 4-{2-[4-(2-klooribentsyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli}
bentsoehappo
3. sen n-butyylimesteri
4. sen 2-dietyyliaminoetyylimesteri
5. sen amidi
6. 4-{2-[4-(3-klooribentsyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli}
bentsoehappo
7. sen dietyyliamidi
8. 4-{2-[4-(3-trifluorimetyyli-bentsyyli)piperatsin-1-
yyli]etyyli}-bentsoehappo
9. 4-{2-[4-(4-fluoribentsyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli}
bentsoehappo
10. 4-{2-[4-(2-kloorisinnamyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli}
bentsoehappo
11. 4-{2-[4-(3-bromisinnamyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli}
bentsoehappo
12. 4-{2-[4-(4-nitrosinnamyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli}
bentsoehappo
13. 4-{2-[4-(3-metoksisinnamyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli}
bentsoehappo
14. 4-{2-[4-(4-syaanisinnamyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli}
bentsoehappo
15. 4-{2-[4-(4-karboksisinnamyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli}
bentsoehappo
16. 4-{2-[4-(3-trifluorimetyyli-sinnamyyli)piperatsin-1-
yyli]etyyli}bentsoehappo
17. 4-{2-[4-(3-(4-klooribentsyyli)propyyli)piperatsin-
1-yyli]etyyli}bentsoehappo
18. 4-{2-[4-(3-(4-syaanifenoksi)propyyli)piperatsin-1-
yyli]etyyli}bentsoehappo
19. 4-{2-[4-(3-(4-asetaminofenoksi)propyyli)piperatsin-
1-yyli]etyyli}bentsoehappo
20. 4-{2-[4-(3-(4-karboksi-fenoksi)propyyli)piperatsin-
1-yyli]etyyli}bentsoehappo
21. 4-{2-[4-(3-trifluorimetyyli-fenyyli)piperatsin-1-
yyli]etyyli}bentsoehappo

22. 4-{2-[4-(4-(4-klooribentsoyyli)fenyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli}bentsoehappo
23. 4-{2-[4-(4-bifenylyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli}bentsoehappo
24. 4-{2-[4-(4-fenoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli}bentsoehappo
25. 4-{2-[4-(4-bensyylioksifenyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli}bentsoehappo
26. 4-{2-[4-(2-bentsyyli-propionyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli}bentsoehappo
27. 4-{2-[4-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}bentsoehappo
28. 4-{2-[4-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}bentsoehappo
29. 4-{1-[4-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-1-yyli]prop-2-yyli}bentsoehappo
30. 4-{1-[(4-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-1-yyli]prop-2-yyli}bentsoehappo
31. 4-{3-[4-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli}bentsoehappo
32. 4-{4-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-1-yyli}fenyyli-etikkahappo
33. 3-{4-[2-(4-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-1-yyli)]etyyli}fenyylivoihappo
34. 4-{2-[4-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli} α -metyylikanelihappo
35. 4-{2-[4-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli} α -metyylikanelihappo
36. 4-{2-[4-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli} β -metyylikanelihappo
37. 4-{2-[4-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli} β -metyylikanelihappo

Esimerkki 1

4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo-etyyliesteri

Seosta, joka käsittää 39,5 g (0,24 moolia) 4-aminobentsoehappoetyyliesteriä (vapaa emäs), 140 ml n-butanolia ja 47,1 g (0,265 moolia) bis-(2-kloorietyyli)aminihydrokloridia kuumennetaan 36 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä jälkeen lisätään 16,8 g (0,12 moolia) jauhemaista kuivaa kaliumkarbonaattia ja kuumennetaan edelleen 80 tuntia. Sitten suoritetaan imusuodatus kuumana, pestään suodatuskakku melko kuumalla butanolilla ja yhdistetyt suodokset jäädytetään. Yön yli seisonnan jälkeen suoritetaan imusuodatus, pesu eetterillä (2 x 50 ml) ja kuivaus. Saanto: 33,4 g (64 % teoreettisesta) keltaisia kiteitä, jotka kiteytetään uudelleen etanolin ja eetterin seoksesta (tilavuussuhde 2:1). Saadaan 28,45 g (55 % teor.) melkein väritöntä hydrokloridia, jonka sulamispiste on 176-178°C, ja joka on hygroskooppista.

Emästä (sp. 76-77°C) valmistetaan suspendoimalla 10 g hydrokloridia 75 ml:aan eetteriä, tiputtamalla väkevää NH_4OH -liuosta vahvasti emäksiseen reaktioon saakka, erottamalla eetteri ja uuttamalla vesifaasi kaksi kertaa eetterillä. Kuivauksen (Na_2SO_4) jälkeen suoritetaan haihdutus. Saanto 8,4 g (97 % teor.) , ei pysyvää.

Analogisella tavalla saadaan käyttämällä 4-aminobentsoehappo-n-butyyliesteriä yhdiste

1 a)

4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo-n-butyyliesteriä. Saanto 43 % teor. hydrokloridia, sp. 178-180°C (i-propanoli).

Esimerkki 2

4-(1-n-heksadekyyli-piperatsin-4-yyli)bentsoehappo

a) Seosta, joka käsittää 300 ml yhdistettä butanoni-2, 27,0 g (0,1 moolia) 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo-

etyyliesterihydrokloridia, 28 g jauhemaalasta kuivaa kalium-karbonaattia ja 30,5 g (0,1 moolia) 1-bromi-heksadekaania, pidetään 30 tuntia paluuvirtauslämpötilassa. Sen jälkeen imusuodatetaan kuumana, pestään suodatuskakku kuumalla yhdisteellä butanoni-2 ja yhdistetyt suodokset haihduutetaan. Jäljelle jää beige-värisiä kiteitä, joiden sp. on 76-78°C. Ne liuotetaan pieneen määrään eetteriä, liuokseen lisätään riittävä määrä HCl-pitoista eetteriä, imusuodatetaan ja hydrokloridi (raakana: 47,7 g = 96 % teor.) kiteytetään uudelleen seoksesta: 150 ml etanolia + 50 ml eetteriä. Saadaan 29,4 g hiekanväristä 4-(1-n-heksadekyyli-piperatsin-4-yyli)bentsoehappo-etyyliesteriä hydrokloridina, sp. 193-196°C.

b) Seosta, joka käsittää 29,4 g (59,4 millimoolia) edellämainittua etyyliesteriä, 148,5 ml 1 N KOH-liuosta ja 148,5 ml etanolia, pidetään 8 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, jäädytetään ja imusuodatetaan erilleen saostunut sakka, joka liuotetaan kiehuvaan veteen ja liuokseen lisätään 150 ml 1 N suolahappoa. Jäähdytyksen jälkeen suoritetaan imusuodatus, sakka pestään vedellä ja kuivataan lämpötilassa 50°C. Saadaan 21,7 g (78 % teor.) 4-(1-n-heksadekyyli-piperatsin-4-yyli)bentsoehappo-hydrokloridia, sp. 252-254°C.

Analogisesti kohdan a) kanssa valmistetaan 4-(piperatsin-1-yyli-bentsoehappo-etyyliesteristä seuraavat tuotteet:

a 1) bentsyylikloridin kanssa:

4-[1-(4-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli] bentsoehappo-etyyliesteri. Saanto 73 % teor. hydrokloridia, sp. 172-173°C (etanoli + eetteri tilavuussuhteessa 5:1)

a 2) 1-bromi-2-fenoksietaanin kanssa:

4-[1-(2-fenoksietyyli)piperatsin-4-yyli] bentsoehappo-etyyliesteri. Saanto 68 % teor. hydrokloridia, sp. 200-202°C (etanoli + eetteri tilavuussuhteessa 1:3)

a 3) 1-bromi-3-fenyylipropaanin kanssa:

4-[1-(3-fenyylipropyli)piperatsin-4-yyli] bentsoehappo-etyyliesteri. Saanto 58 % teor. hydrokloridia, sp. 175-178°C (etanoli + ligroiini)

Analogisesti kohdan b) kanssa voidaan vastaavista bentsoehappo-etyyliestereistä valmistaa seuraavat hapot:

b 1) 4-[1-(4-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli] bentsoehappo. Saanto 75 % teor. hydrokloridia, sp. 282-284°C

b 2) 4-[1-(2-fenoksietyyli)piperatsin-4-yyli] bentsoehappo. Saanto 92 % teor. hydrokloridia, sp. 240-242°C (vesipitoinen asetoni)

Esimerkki 3

4-[1-(4-kloorifenasyyli)piperatsin-4-yyli] bentsoehappo-etyyliesteri

Seosta, joka käsittää 11,7 g (50 millimoelia) 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo-etyyliesteriä, 13,8 g (0,1 moolia) jauhemaista kuivaa kaliumkarbonaattia, 125 ml asetonitriiliä ja 11,7 g (50 millimoolia) 2-bromi-4'-kloori-asetofenonia (p-kloori-fenasyylibromidia) hämmennetään 20 tuntia lämpötilassa 20°C. Sen jälkeen imusuodatetaan ja suodatuskakut pestään asetonilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit haihdutetaan kuiviksi alipaineessa. Saadaan 15,4 g (80 % teor.) raakatuotetta. Etikkaesteristä suoritettua uudelleenkiteyttämisen jälkeen saadaan 9,8 g (51 % teor.) tuotetta, sp. 152-153°C, sekä edelleen emäliuoksesta saadaan 1,4 g (7 % teor.) tuotetta, sp. 150-152°C. Tätä esterä ei voida sen hajoamatta hydrolysoida hapoksi.

Analogisesti edellisen menetelmän kanssa valmistetaan 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo-n-butyyliesteristä seuraavat tuotteet:

3 a) 4-metoksibentsyylikloridin kanssa:

4-[1-(4-metoksibentsyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo-n-butyyliesteri. Saanto 72 % teor., sp. 77-78°C (asetonitriili)

3 b) fenetyylibromidin kanssa:

4-[1-(fenetyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo-n-butyyliesteri. Saanto 74 % teor., sp. 67-68°C (asetonitriili)

Esimerkki 4

4-{1-[2-(3,5-di-tert-butyyl-4-hydroksifenyyli)etyyli]piperatsin-4-yyli}bentsoehappo-etyyliesteri

Seokseen, joka käsittää 30,0 g (0,12 moolia) 3,5-di-tert-butyyl-4-hydroksi-fenetyylialkoholia ja 40 ml absoluuttista pyridiiniä, lisätään lämpötilassa 0-5°C 1 tunnin aikana annoksittain 25,4 g (132 millimoolia) tosyyl-kloridia. Sen jälkeen seosta hämmennetään 4 tunnin ajan lämpötilassa 0°C, se kaadetaan n. 500 ml:aan jäävettä ja uutetaan eetterillä. Eetterifaasi pestään kaksi kertaa vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan alipaineessa (hauteen lämpötila enintään 20°C, muuten tapahtuu hajoaminen). Jäännös kiteytetään uudelleen ligroiinista. Saadaan 39,5 g (82 % teor.) yhdistettä p-toluolisulfonihappo-(3,5-di-tert-butyyl-4-hydroksi-fenetyyliesteri), sp. 104-105°C.

Seosta, joka käsittää 20,2 g (50 millimoolia) yhdistettä p-toluolisulfonihappo-(3,5-di-tert-butyyl-4-hydroksi-fenetyyliesteri), 11,7 g (50 millimoolia) 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo-etyyliesteriä, 6,9 g (50 millimoolia) jauhemaista kuivaa kaliumkarbonaattia ja 200 ml yhdistettä butanoni-2, pidetään 18 tuntia paluuvirtauslämpötilassa. Sen jälkeen imusuodatetaan, suodatuskakku pestään asetonilla ja haihdutetaan alipaineessa. Kiteytetään uudelleen

ligroiinista ja saadaan kaikkiaan 15,7 g (68 % teor.)
 4-[1-[2-(3,5-di-tert-butyyl-4-hydroksi-fenyyli)etyyli]-
 piperatsin-4-yyli]bentsoehappo-etyyliesteriä, sp. 131-
 132°C.

Esimerkki 5

4-[1-(2-fenoksi-propyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo-
 etyyliesteri

60 ml:aan yhdistettä HMPT liuotetaan 17,6 g (75 milli-
 moolia) 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo-etyyliesteriä
 ja 17,28 g (75 millimoolia) yhdistettä p-toluolisulfoni-
 happo-(2-fenoksi-propyyliesteri), liuos huuhdellaan ty-
 pellä ja pidetään tyypikehässä 12 tunnin ajan paluuvir-
 tauslämpötilassa. Sen jälkeen lisätään vielä 10 milli-
 moolia tosylaatia. Liuosta pidetään edelleen 20 tuntia
 paluuvirtauslämpötilassa, lisätään 1,7 g tosylaatia ja
 jatketaan kuumennusta vielä 6 tunnin ajan. Sen jälkeen
 liuos jäädytetään, sekoitetaan veteen ja uutetaan kolme
 kertaa yhdisteellä CH_2Cl_2 . Yhdistetyt orgaaniset faasit
 pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja lai-
 mennetaan HCl -pitoisella eetterillä. Haihdutuksen jälkeen
 jäännös kiteytyy. Saadaan 11,4 g (34 % teor.) etanoli/
 eetteriseoksesta (tilavuussuhde 1:3) suoritettua uudelleen-
 kiteytyksen jälkeen 8,1 g (24 % teor.) 4-[1-(2-fenoksi-
 propyyli)piperatsin-4-yyli]-bentsoehappo-etyyliesteriä
 hydrokloridina, sp. 200-202°C.

Tosylaattien sijasta voidaan tässä käyttää myös halogeni-
 deja:

4-[1-(4-kloorisinnamyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo-
 n-butyliesteri

Seosta, joka käsittää 9,4 g (50 millimoolia) 4-kloorisin-
 namylikloridia ja 13,1 g (50 millimoolia) 4-(piperatsin-
 -yyli)bentsoehappo-n-butyliesteriä 40 ml:ssa heksametyy-

livosforihappotriamidia, kuumennetaan 10 tuntia lämpötilassa 60°C , seokseen lisätään 6,9 g (50 millimoolia) kaliumkarbonaattia ja sitä hämmennetään 6 tunnin ajan edelleen lämpötilassa 60°C . Jäähdytyksen jälkeen seos laimennetaan kymmenkertaisella määrällä vettä, orgaaniset aineosat otetaan etikkaesteriin ja kuivatut etikkaesteriliuokset haihdutetaan. Jäännös kiteytetään uudelleen metanolista. Saadaan 10,0 g (48 % teor.) tuotetta, jonka sulamispiste on $115-117^{\circ}\text{C}$. Hydrokloridi sulaa lämpötilassa $166-168^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 6

4-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo-etyyliesteri

Seokseen, joka käsittää 13,5 g (50 millimoolia) 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo-etyyliesterihydrokloridia ja 130 ml absoluuttista pyridiiniä, lisätään lämpötilassa $5-10^{\circ}\text{C}$ 50 millimoolia 4-klooribentsoyylikloridia, lämpötilan annetaan kohota arvoon 20°C ja lopuksi seosta hämmennetään 6 tunnin ajan lämpötilassa 40°C . Jäähdytyksen jälkeen seos sekoitetaan 400 ml:aan jäävettä, uuteen kaks kertaa 250 ml:lla yhdistettä CH_2Cl_2 ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla. Suoritetaan haihdutus alipaineessa, jäännös hierretään ligroiinin kanssa ja kiteytetään uudelleen 150 ml:sta etanolia. Saadaan 15,6 g värittömiä kiteitä, sp. $147-150^{\circ}\text{C}$.

Analogisesti edellisen kanssa voidaan 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo-etyyliesterihydrokloridista valmistaa:

6 a) 4-kloorisinnamoyylikloridin kanssa:

4-[1-(4-kloorisinnamoyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo-etyyliesteri. Saanto 82 % teor., sp. $148-150^{\circ}\text{C}$ (etanoli)

Esimerkki 7

4-{1-[3-(3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksifenyyli)propionyyli]piperatsin-4-yyli}bentsoehappo-etyyliesteri

Seosta, joka käsittää 23,4 g (0,1 moolia) 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo-etyyliesteriä (emästä), 600 ml ksylo-
lia ja 27,8 g (0,1 moolia) 3-(3,5-di-tert-butyli-4-
hydroksifenyyli)propionihappoa, pidetään eteensihoitettua
vedenerotinta käyttäen 28 tuntia kiehumistilassa, minkä
jälkeen seos haihdutetaan kuiviin ja jäännös otetaan eet-
teriin. Uutetaan 1 N suolahapolla muuttumattoman 4-(pipe-
ratsin-1-yyli)bentsoehappo-etyyliesterin poistamiseksi,
pestään vedellä ja NaHCO_3 -liuoksella, kuivataan (Na_2SO_4)
ja lisätään HCl-pitoista eetteriä, jolloin hydrokloridi
saostuu. Tämä pestään eetterillä ja kiteytetään uudelleen
etanolista. Saadaan 32,0 g (60 % teor.) värittömiä ki-
teitä, sp. 196-198°C.

Analogisella tavalla saadaan 4-(piperatsin-1-yyli)bent-
soehappo-n-butyyliesteristä ja 4-kloorifenyylietikka-
haposta

7 a)

4-[1-(4-kloorifenasetyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo-
n-butyyliesteri:

Seosta, joka käsittää 17,0 g (0,1 moolia) p-kloorifenyy-
lietikkahappoa, 26,2 g (0,1 moolia) 4-(piperatsin-1-
yyli)bentsoehappo-n-butyyliesteriä (emästä) ja 1 litran
ksylolia, kuumennetaan 70 tuntia hämmentäen ja veden-
erotinta käyttäen. Sen jälkeen haihdutetaan ja monivuoro-
kautisen seisonnan jälkeen vähitellen kiinteytyvä jään-
nös kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan 17,2 g
(42 % teor.) tuotetta, jonka sp. on 85-86°C.

Esimerkki 8

4-(1-metaanisulfonyyli-piperatsin-4-yyli)bentsoehappo-n-
butyyliesteri

Seokseen, joka käsittää 27 g (0,1 moolia) 4-(piperatsin-
1-yyli)bentsoehappo-n-butyyliesterihydrokloridia ja

270 ml absoluuttista pyridiiniä, lisätään lämpötilassa 5-10°C 11,4 g (0,1 moolia) metaanisulfonyylikloridia, seoksen annetaan seistä yön yli lämpötilassa 20°C, minkä jälkeen se kaadetaan 250 ml:aan jäävettä. Uutetaan kaksi kertaa metyleenikloridilla, kuivataan (Na_2SO_4) ja haihdutetaan alipaineessa. Ligroiinin kanssa suoritettun hiertämisen jälkeen saadaan 17,1 g (55 % teor.) keltaisia kiteitä, sp. 145-150°C.

Analogisesti edellisen kanssa saadaan 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo-etyyliesterihydrokloridista seuraavat tuotteet:

8 a) 4-klooribentsolisulfokloridin kanssa:

4-[1-(4-klooribentsolisulfonyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo-etyyliesteri. Saanto 65 % teor., sp. 158-159°C (etikkaesteri + ligroiini)

8 b) bentsolisulfokloridin kanssa:

4-(1-bentsolisulfonyyli-piperatsin-4-yyli)bentsoehappo-etyyliesteri. Saanto 95 % teor., sp. 102-104°C

8 c) p-toluolisulfokloridin kanssa:

4-[1-(4-metyylibentsolisulfonyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappoetyyliesteri. Saanto 84 % teor., sp. 122-124°C (etanoli + ligroiini)

Esimerkki 9

4-(1-metyyli-piperatsin-4-yyli)bentsoehappo-n-butyylesteri

19,6 g (75 millimoolia) 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo-butyylesteriä sellaisessa seoksessa, joka sisältää 112 ml 80-prosenttista muurahaishappoa ja 37,5 ml 40-prosenttista formaldehydiliuosta, kuumennetaan 12 tuntia paluuvirtauslämpötilassa. Jäähdytyksen jälkeen seos kaadetaan 2,5 litraan vettä, tehdään emäksiseksi 10 N natrionlipoella ja uutetaan metyleenikloridilla. Metyleenikloridiuutteet kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan 17,8 g (86 % teor.) tuotetta, jonka sulamispiste on 118-120°C.

Esimerkki 10

3-[1-(4-butoksikarbonyylifenyyli)piperatsin-4-yyli]propaanisulfonihappo

Liuosta, joka käsittää 6,1 g (50 millimoolia) γ -propanisulfonia, 13,1 g (50 millimoolia) 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo-butyylimesteriä ja 75 ml etanolia, hämmennetään 8 vuorokauden ajan lämpötilassa 20°C. Sen jälkeen sakka suodatetaan ja pestään etanolilla. Saadaan 17,3 g (90 % teor.) tuotetta, sp. 232-234°C (vesipitoinen etanoli)

Esimerkki 11

4-{1-[4-(2-hydroksipropyli)fenyyli]piperatsin-4-yyli}bentsoehappo-n-butyylimesteri

Seosta, joka käsittää 13,1 g (50 millimoolia) 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo-n-butyylimesteriä, 2,9 g (50 millimoolia) propyleenioksidia ja 6 ml metanolia, hämmennetään 24 tuntia lämpötilassa 20°C. Sen jälkeen haihdutetaan liuotin pois ja jäännös hierretään ligroinin kanssa. Saanto 78 % teor., sp. 85-86°C.

Esimerkki 12

4-[1-(3,5-di-tert-butyli-4-hydroksi-sinnamoyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo-etyylimesteri.

Liuokseen, joka käsittää 18,75 g (80 millimoolia) 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo-etyylimesteriä ja 22,1 g (80 millimoolia) 3,5-di-tert-butyli-4-hydroksikanelihappoa 160 ml:ssa absoluuttista pyridiiniä, tiputetaan jäällä jäähdyttäen liuos, joka käsittää 5,5 g (40 millimoolia) fosforitrikloridia ja 25 ml abs. pyridiiniä ja reaktioseosta hämmennetään 1 tunnin ajan edelleen jäällä jäähdyttäen. Sen jälkeen seos kaadetaan jään päälle ja hapotetaan väkevällä suolahapolla. Vesifaasi uutetaan etikkaesterillä, uutteen pestään kolme kertaa 0,5 N

suolahapolla, kuivataan ja väkevöidään haihuttamalla. Jäännös kiteytetään uudelleen kaksi kertaa seoksesta, jossa on 240 ml etanolia ja 80 ml vettä. Saadaan 29,2 g (74 % teor.) tuotetta, jonka sulamispiste on 147-150°C.

Esimerkki 13

4-[1-(2-fenoksiopropyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo

Seosta, joka käsittää 20,2 g (50 millimoolia) 4-[1-(2-fenoksiopropyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo-etyyli-esterihydrokloridia, 150 ml 1 N KOH-liuosta ja 150 ml etanolia, hämmennetään 2,5 tuntia lämpötilassa 80°C, tislataan sen jälkeen etanoli pois alipaineessa ja vesifaasi saatetaan laimennetulla suolahapolla pH-arvoon 5,5. Saostuvat kiteet imusuodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen etikkaesteristä. Saadaan 8,6 g (50,5 % teor.) 4-[1-(2-fenoksiopropyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappoa, jonka sp. on 152-154°C.

Monissa tapauksissa on vaikeaa saada vapaa happo saostumaan isoelektrisen pisteen asetuksen avulla. Tällöin liuos tehdään happameksi suolahapolla ja saostetaan siten hydrokloridi.

Analogisesti edellisen esimerkin kanssa valmistetaan:

13 a) 4-[1-(4-kloorisinnamoyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo. Saanto 90 % teor., sp. alle 286°C (hajoaa)

13 b) 4-{1-[3-(3,5-di-tert-butyli-4-hydroksifenyyli)propionyyli]piperatsin-4-yyli}bentsoehappo. Saanto 65 % teor., sp. 235-238°C (etikkaesteri + ligroiini tilavuussuhteessa 1:1)

13 c) 4-(1-metaanisulfonyyli-piperatsin-4-yyli)bentsoehappo. Saanto 84 % teor., sp. > 300°C.

13 d) 4-[1-(4-klooribentsolisulfonyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo. Saanto 95 % teor., sp. 289-291°C.

13 e) 4-[1-(4-metoksibentsyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo. Saanto 79 % teor. hydrokloridia, sp. 272-273°C.

13 f) 4-(1-fenetyyli-piperatsin-4-yyli)bentsoehappo. Saanto 93 % teor. hydrokloridia, sp. 292-293°C.

13 g) 4-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo. Saanto 73 % teor., sp. 231-233°C (etanoli). Hydrokloridi sulaa lämpötilassa 261-264°C (vesipitoinen etanoli).

13 h) 4-[1-(4-kloorifenasetyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo. Saanto 70 % teor., sp. 250-252°C.

13 i) 4-[1-(3-fenyylipropyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo. Saanto 77 % teor. hydrokloridimonohydraattia, sp. 281-284°C.

13 j) 4-(1-metyyli-piperatsin-4-yyli)bentsoehappo. Saanto 71 % teor., sp. 288-292°C.

13 k) 3-[1-(4-hydroksikarbonyylifenyyli)piperatsin-4-yyli]propaanisulfonihappo. Saanto 91 % teor., sp. 340°C.

13 l) 4-{1-[4-(2-hydroksipropyyli)fenyyli]piperatsin-4-yyli}bentsoehappo. Saanto 84 % teor. dihydrokloridimonohydraattia, sp. 276-278°C.

13 m) 4-[1-(3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksisinnamoyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo. Saanto 70 % teor., sp. 272°C (etanoli).

13 n) 4-(1-bentsolisulfonyyli-piperatsin-4-yyli)bentsoehappo. Saanto 81 % teor., sp. 292-295°C.

13 o) 4-[1-(p-toluolisulfonyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappo. Saanto 94 % teor., sp. 297-300°C.

Esimerkki 14

4-(piperatsin-1-yyli-metyyli)bentsoehappometyyliesteri

Seokseen, joka käsittää 38 g (0,2 moolia) piperatsiiniheksahydraattia, 28 g (0,2 moolia) piperatsiinidihydrokloridia ja 150 ml metanolia, sekoitetaan hämmentäen huoneenlämpötilassa 45 g (0,2 moolia) 4-bromimetyyli-bentsoehappometyyliesteriä. Reaktioseoksen annetaan seistä 2 vuorokautta, minkä jälkeen se imusuodatetaan erilleen sakasta. Kirkas liuos haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan 39 g (64 % teor.) otsikkoyhdistettä monohydrokloridina, sulamispisteen ollessa 226-227°C.

Otsikkoyhdiste on valmistettavissa myös seuraavilla tavoilla:

a) Seosta, joka käsittää 7,9 g (50 millimoolia) 1-etoksikarbonyylipiperatsiinia, 150 ml yhdistettä butanoni-2, 6,9 g (0,1 moolia) jauhemaista kaliumkarbonaattia ja 12,0 g (52,5 millimoolia) 4-(bromimetyyli)bentsoehappometyyliesteriä, pidetään 3 vuorokauden ajan paluuvirtauslämpötilassa. Sen jälkeen seos imusuodatetaan ja suodatuskakku pestään asetonilla. Yhdistetyt suodokset haihdutetaan alipaineessa, jäännös otetaan eetteriin, eetterifaa-si pestään vedellä ja kuivataan natriumsulfaatilla. Lisäämällä HCl-pitoista eetteriä hydrokloridi saostetaan. Dioksaanista suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen saadaan 15,5 g (86 % teor.) 4-[1-(etoksikarbonyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappometyyliesterihydrokloridia, sp. 201-202°C.

b) Seosta, joka käsittää 10,2 g (33 millimoolia) 4-[1-(etoksikarbonyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoe-

happo-metyyliesterihydrokloridia ja 100 ml väkevää suolahappoa, pidetään 60 tuntia lämpötilassa 95°C , minkä jälkeen seos jäädytetään voimakkaasti, siihen lisätään asetonia ja saostunut sakka imusuodatetaan erilleen. Saadaan 8,0 g (83 % teor.) 4-(piperatsin-1-yyli-metyyli)bentsoehappodihydrokloridia, sp. alle 270°C (hajoaa).

c) Seokseen, joka käsittää 43,7 g (0,15 moolia) 4-(piperatsin-1-yyli-metyyli)bentsoehappodihydrokloridia ja 300 ml abs. metanolia, johdetaan kloorivetyä kyllästymiseen saakka, jolloin lämpötilan annetaan kohota arvoon n. 55°C . Sen jälkeen seosta pidetään vielä 1 tunnin ajan lämpötilassa 55°C ja annetaan sen reagoida lopullisesti pitäen yön yli lämpötilassa 20°C . Puoleen tilavuuteen haihdutuksen jälkeen seos jäädytetään, imusuodatetaan ja kuivataan. Saanto: 42,1 g (91 % teor.) 4-(piperatsin-1-yyli-metyyli)bentsoehappo-metyyliesteridihydrokloridia, sp. $252-253^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 15

4-[1-(bentsosulfonyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappo-metyyliesteri

Seosta, joka käsittää 11,5 g (50 millimoolia) 4-bromimetyyli-bentsoehappo-metyyliesteriä, 11,3 g (50 millimoolia) 1-bentsoli-sulfonyyli-piperatsiinia, 6,91 g (50 millimoolia) jauhemaista kaliumkarbonaattia ja 100 ml yhdistettä butanoni-2, pidetään 20 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä jälkeen imusuodatetaan kuumana ja suodos väkevöidään haihduttamalla. Jäähdytyksen jälkeen imusuodatetaan ja suoritetaan uudelleenkiteytys metanolista. Saadaan 11,6 g (62 % teor.) tuotetta, jonka sulamispiste on $145-146^{\circ}\text{C}$.

Analogisella tavalla valmistetaan 4-bromimetyyli-bentsoehappo-metyyliesteristä seuraavat tuotteet:

15 a) 1-(2-fenoksiopropyyli)piperatsiinin kanssa:

4-[1-(2-fenoksiopropyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappometyyliesteri

Saanto 65 % teor. hydrokloridia, sp. 242-244°C

15 b) 1-(4-klooribentsyyli)piperatsiinin kanssa:

4-[1-(4-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappometyyliesteri

Saanto 76 % teor., sp. 98-99°C (metanoli)

15 c) 1-(n-heksadekyyli)piperatsiinin kanssa:

4-[1-(n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappometyyliesteri

Saanto 72 % teor., sp. 47-48°C (metanoli)

ja käyttämällä asetonitriiliä reaktioväliaineena:

15 d) 1-(4-kloorifenyyli)piperatsiinin kanssa:

4-[1-(4-kloorifenyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappometyyliesteri

Saanto 91 % teor. hydrokloridia, sp. 208°C

Vapaa emäs sulaa lämpötilassa 109°C (isopropanoli)

15 e) 1-(3,5-di-tert-butyli-4-hydroksifenetyyli)piperatsiinin kanssa:

4-[1-(3,5-di-tert-butyli-4-hydroksifenetyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappometyyliesteri

Saanto 61 % teor., sp. 103-104°C (isopropanoli)

Esimerkki 16

4-[1-(2-hydroksiopropyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappometyyliesteri

Valmistetaan analogisesti esimerkin 11 kanssa 4-(piperatsin-1-yyli-metyyli)bentsoehappometyyliesteristä ja propyleenioksidista.

Saanto 63 % teor., sp. 63-64°C

Esimerkki 17

4-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappometyyliesteri

Liuokseen, joka käsittää 15,3 g (50 millimoolia) 4-(piperatsin-1-yyli-metyyli)bentsoehappometyyliesteriä ja 175 ml abs. pyridiiniä, tiputetaan lämpötilassa 0-5°C 8,7 g (50 millimoolia) 4-klooribentsoyylikloridia ja seosta pidetään vielä tunnin ajan lämpötilassa 0-5°C, sen jälkeen yön yli lämpötilassa 20°C. Seos sekoitetaan jääveteen, saostunut tuote imusuodatetaan erilleen, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan 18,5 g (kvantitatiivisesti) tuotetta, sp. 134-135°C.

Analogisella tavalla saadaan 4-(piperatsin-1-yyli-metyyli)bentsoehappometyyliesteristä

17 a) 4-kloorisinnamoyylikloridin kanssa:

4-[1-(4-kloorisinnamoyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappometyyliesteri

Saanto 84 % teor., sp. 137-138°C (metanoli)

Esimerkki 18

4-[1-(n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappo

Seosta, joka käsittää 40 millimoolia 4-[1-(n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappometyyliesteriä, 100 ml 6 N suolahappoa ja 20 ml dioksaania, pidetään 16 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä jälkeen seos väkevöidään haihduttamalla, jäähdytetään ja imusuodatetaan. DMF-vesiseoksesta suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen saadaan 62 % teor. hydrokloridia, sp. 245°C.

Esimerkki 19

Seosta, joka käsittää happoa vastaavaa etyyliesteriä, 1 N kalilipeää (kolminkertaisesti moolinen määrä) ja yhtä

suuren tilavuuden metanolia, kuumennetaan lämpötilassa 40-60°C, kunnes ohutkerroskromatogrammissa ei enää ole todettavissa lähtömateriaalia. Sen jälkeen metanoli tislataan pois ja seos neutraloidaan kalilipeän kanssa ekvivalenttisella määrällä 1 N suolahappoa. Vapaa piperatsiini-karbonihappo imusuodatetaan nyt erilleen tai, ellei se saostu, erotetaan hydrokloridina tekemällä seos happameksi suolahapolla. Imusuodatetaan, sakka kuivataan ja ki-
teytetään uudelleen.

Tämän menetelmän mukaan valmistetaan seuraavat hapot:

19 a) 4-[1-(2-hydroksipropyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappo

Saanto 69 % teor. dihydrokloridia, sp. 281-283°C

19 b) 4-[1-(3,5-di-tert-butyli-4-hydroksifenetyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappo

Saanto 76 % teor. dihydrokloridia, sp. 285-288°C (hajooa)

19 c) 4-[1-(4-kloorifenyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappo

Saanto 60 % teor. hydrokloridia, sp. 258-261°C (vesi)

19 d) 4-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappo

Saanto 69 % teor. hydrokloridia, sp. 270-273°C

19 e) 4-[1-(4-kloorisinnamoyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappo

Saanto 92 % teor. hydrokloridia, sp. 289-290°C

19 f) 4-[1-(bentsolisulfonyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappo

Saanto 72 % teor. hydrokloridia, sp. 268-269°C (vesi-pitoinen etanoli)

Esimerkki 20

1) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyli-
esteri

a) Seosta, joka käsittää 51,4 g (0,2 moolia) 4-(2-bromi-
etyyli)bentsoehappoetyyliesteriä, 500 ml yhdistettä buta-
noni-2, 35,2 g (0,2 moolia) bentsyylipiperatsiinia ja
55,3 g (0,4 moolia) jauhemaista kuivaa kaliumkarbonaat-
tia, pidetään 48 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä
jälkeen imusuodatetaan ja suodos haihdutetaan alipainees-
sa. Jäänös liuotetaan eetteriin. Eetterifaasi pestään
useita kertoja vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla,
minkä jälkeen siihen lisätään riittävä määrä HCl-pitoista
eetteriä. Imusuodatuksen ja kuivauksen jälkeen saadaan
15,9 g (75 % teor.) 4-[2-(1-bentsyylipiperatsin-4-yyli)
etyyli]bentsoehappoetyyliesteri-dihydrokloridia, sp. 277-
278°C (hajoaa).

b) Seos, joka käsittää 63,8 g (0,15 moolia) 4-[2-(1-
bentsyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]bentsoehappoetyylieste-
riä (dihydrokloridina), 350 ml vettä, 650 ml etanolia ja
noin 5 g 10-prosenttista Pd-hiiltä, hydrataan lämpötilas-
sa 20°C ja normaalipaineessa. Sen jälkeen alkoholi tislai-
taan pois alipaineessa, kylmä liuos tehdään selvästi emäk-
siseksi puoliväkevän ammoniakkin avulla ja sitä uutetaan
heti useita kertoja eetterillä. Yhdistetyt eetteriuutteet
kuivataan kaliumkarbonaatilla, lisätään riittävä määrä
HCl-pitoista eetteriä, imusuodatetaan ja kuivataan. Saa-
daan 38,5 g (77 % teor.) dihydrokloridia, sp. 276°C
(hajoaa) (vesipitonen etanoli).

2) Analogisella tavalla saadaan

4-[3-(piperatsin-1-yyli)propyyli]bentsoehappoetyyliesteri:

a₁) 1-bentsyylipiperatsiinista ja 4-(3-bromipropyyli)bent-
soehappoetyyliesteristä valmistetaan 4-[3-(1-bentsyyli-
piperatsin-4-yyli)propyyli]bentsoehappoetyyliesteridihyd-
rokloridia. Saanto 76 % teor. dihydrokloridia, sp. 253-
254°C (etanoli).

a₂) Bentsyyliyhdisteen hydraus etanolin ja 2 N suolahapon seoksessa (tilavuussuhde 4:1) 10-prosenttisen Pd-hiilen läsnäollessa tuottaa 4-[3-(piperatsin-1-yyli)propyyli]bentsoehappoetyyliesteridihydrokloridia. Saanto 93 % teor., sp. 228-230°C (etanoli).

Esimerkki 21

4-{2-[1-(4-metoksibentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Seosta, joka käsittää 250 ml yhdistettä butanoni-2, 15,47 g (75 millimoolia) 1-(4-metoksibentsyyli)piperatsiinia, 19,3 g (75 millimoolia) 4-(2-bromietyyli)bentsoehappoetyyliesteriä sekä 20,7 g (0,15 moolia) jauhemaista kaliumkarbonaattia, pidetään 60 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä jälkeen imusuodatetaan kuumana ja haihdutetaan alipaineessa. Eetterinlisäyksen jälkeen kiteytyy tuote: 17,5 g (61 % teor.), sp. 75-76°C. Suodoksesta saostetaan hydrokloridi HCl-pitoisen eetterin avulla. Vesipitoisesta etanolista suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen saadaan 7,6 g (23 % teor.) tuotetta, sp. 280-281°C.

Analogisella tavalla valmistetaan 4-(2-bromietyyli)bentsoehappoetyyliesteristä:

21 a) 1-metyylipiperatsiinin kanssa:

4-[2-(1-metyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 66 % teor. hydrokloridia, sp. 273°C (etanoli)

21 b) 1-(2-hydroksipropyyli)piperatsiinin kanssa:

4-{2-[1-(2-hydroksipropyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 75 % teor. hydrokloridia, sp. 271-272°C (etanoli)

Vapaa emäs: sulamispiste 128-129°C

21 c) 1-[1-(3,5-di-tert-butylyli-4-hydroksibentsoyyli)etyyli]-piperatsiinin kanssa, tällöin asetonitriilissä:
 4-{2-[1-(1-β,5-di-tert-butylyli-4-hydroksibentsoyyli)etyyli]piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri.

Saanto 70 % teor. dihydrokloridia, sp. 236-240°C

21 d) 1-(fenetyyli)piperatsiinin kanssa:

4-{2-[1-(fenetyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 67 % teor. dihydrokloridia, sp. 289°C (hajooa)

21 e) 1-(4-kloorifenyyli)piperatsiinin kanssa:

4-{2-[1-(4-kloorifenyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 56 % teor. hydrokloridia, sp. 210°C (vesipitoinen etanoli)

21 f) 1-[2-(4-tolyylioksi)propyyli]piperatsiinin kanssa:

4-{2-[1-(2-(4-metyylifenoksi)propyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 69 % teor. dihydrokloridia, sp. 247-248°C

21 g) 1-(4-fenoksifenyyli)piperatsiinin kanssa:

4-{2-[1-(4-fenoksifenyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 78 % teor. dihydrokloridia, sp. 193-194°C (etanoli), vapaan emäksen sulamispiste 96-97°C (eetteri)

21 h) 1-(4-bentsyylioksifenyyli)piperatsiinin kanssa:

4-{2-[1-(4-bentsyylioksifenyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 55 % teor., sp. 145-146°C (etikkaesteri/eetteri)

21 i) 1-(3-trifluorimetyyliyfenyyli)piperatsiinin kanssa:

4-{2-[1-(3-trifluorimetyyliyfenyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 49 % teor. hydrokloridia, sp. 183-185°C (etanoli)

4-(2-bromimetyyli)bentsoehappometyyliesteristä saadaan

21 j) 1-(2-klooribentsyyli)piperatsiinin kanssa:

4-{2-[1-(2-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappometyyliesteri

Saanto 60 % teor. dihydrokloridia, sp. 228-230°C. Vapaa emäs sulaa lämpötilassa 68-70°C (ligroiini)

ja

21 k) 1-(3,5-di-tert-butyli-4-hydroksifenetyyli)piperatsiinin kanssa:

4-{2-[1-(3,5-di-tert-butyli-4-hydroksifenetyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappometyyliesteri

Saanto 76 % teor., sp. 109-110°C

Dihydrokloridin sp. 274°C (etanoli)

4-(2-bromimetyyli)bentsoehappo-n-butyliesteristä saadaan analogisesti

21 l) 1-(2-klooribentsyyli)piperatsiinilla:

4-{2-[1-(2-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo-n-butyliesteri

Saanto 53 % teor. dihydrokloridia, sp. 228-230°C (n-butanoli)

Esimerkki 22

4{2-[1-(2-fenoksipropyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Seosta, joka käsittää 8,2 g (37 millimoolia) 1-(2-fenoksipropyyli)piperatsiinia, 9,57 g (37 millimoolia) 4-(2-bromimetyyli)bentsoehappoetyyliesteriä, 3,77 g (37 millimoolia) trietyyliamiinia ja 100 ml abs. tetrahydrofuraa-

nia, kuumennetaan 36 tuntia paluuvirtauslämpötilassa. Sen jälkeen haihdutetaan, otetaan jäännös eetteriin ja saostetaan tästä liuoksesta hydrokloridi kloorivetyä sisältävällä eetterillä. Saadaan 14,7 g (84 % teor.) otsikoyhdistettä hydrokloridina, jonka sulamispiste on 232°C.

Analogisella tavalla valmistetaan 4-(2-bromietyyli)bentsoehappoetyyliesteriä käyttäen seuraavat tuotteet:

22 a) 1-(2-metyyli-3-fenyylipropyyli)piperatsiinidihydrokloridin kanssa:

4-{2-[1-(2-metyyli-3-fenyylipropyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 53 % teor. dihydrokloridia, sp. 262°C

22 b) 1-[3-(4-kloorifenyyli)-2-metyylipropyyli]piperatsiinidihydrokloridin kanssa:

4-{2-[1-(3-(4-kloorifenyyli)-2-metyylipropyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 56 % teor. dihydrokloridia, sp. 278-279°C (etanoli)

Esimerkki 23

4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Seosta, joka käsittää 150 ml yhdistettä butanoni-2, 9,45 g (36 millimoolia) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteriä, 7,5 g (40 millimoolia) 4-kloorisinnamyylikloridia ja 5,55 g (40 millimoolia) jauhemaista kuivaa kaliumkarbonaattia, pidetään 40 tuntia paluuvirtauslämpötilassa. Sen jälkeen imusuodatetaan kuumana ja haihdutetaan. Raakatuote liuotetaan etikkaesteriin. Lisäämällä HCl-pitoista eetteriä saostetaan dihydrokloridi. Saanto 78 % teor., sp. 282°C (hajoaa). Vapaa emäs sulaa lämpötilassa 44-45°C.

Analogisella tavalla voidaan 4-[2-(piperatsin-1-yyli) etyyli]bentsoehappoetyyliesteristä valmistaa seuraavat tuotteet:

23 a) α -bromi-propionihappoetyyliesterin kanssa:

4-{2-[1-(1-etoksikarbonyylietyyli)piperatsin-4-yyli] etyyli} bentsoehappoetyyliesteri
Saanto 94 % teor., viskoosiöljy.

23 b) 1-n-heksadekyylibromidin kanssa:

4-[2-(1-n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli] etyyli} bentsoehappoetyyliesteri
Saanto 61 % teor., sp. 54-56°C (asetoni)

23 c) 4-klooribentsyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(4-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli] etyyli} bentsoehappoetyyliesteri
Saanto 93 % teor., sp. 44-45°C

23 d) 2-fenoksietyyliibromidin kanssa:

4-{2-[1-(2-fenoksietyyli)piperatsin-4-yyli] etyyli} bentsoehappoetyyliesteri
Saanto 96 % teor. hydrokloridia, sp. 256°C

23 e) 2-(4-kloorifenoksi)propyylibromidin kanssa:

4-{2-[1-(2-(4-kloorifenoksi)propyyli)piperatsin-4-yyli] etyyli} bentsoehappoetyyliesteri
Saanto 72 % teor. hydrokloridia, sp. 250-253°C (metanoli)

23 f) 2-(4-metoksifenoksi)propyylibromidin kanssa:

4-{2-[1-(2-(4-metoksifenoksi)propyyli)piperatsin-4-yyli] etyyli} bentsoehappoetyyliesteri
Saanto 79 % teor. hydrokloridia, sp. 243-246°C (metanoli)

23 g) 2-(4-nitrofenoksi)propyylibromidin kanssa:

1-(4-etoksikarbonyylifenetyyli)-4-[2-(4-nitrofenoksi)propyyli]piperatsiini

Saanto 73 % teor. dihydrokloridia, sp. 249-250°C (vesipitoinen etanoli)

23 h) 2-(4-syaanifenoksi)propyylibromidin kanssa:

1-(4-etoksikarbonyylifenetyyli)-4-[2-(4-syaanifenoksi)propyyli]piperatsiini

Saanto 66 % teor. dihydrokloridia, sp. 243-244°C (vesipitoinen etanoli)

23 i) 3-klooribentsyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(3-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 84 % teor. dihydrokloridia, sp. 259-260°C (etanoli + muutamia tippoja laimennettua suolahappoa)

23 j) 3-trifluorimetyyli-bentsyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(3-trifluorimetyyli-bentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 75 % teor. dihydrokloridia, sp. 249-251°C (etanoli + 2 N suolahappoa)

23 k) 4-fluoribentsyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(4-fluoribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 73 % teor. dihydrokloridia, sp. 293°C (hajooa)
(etanoli + 2 N suolahappoa)

23 l) 3-trifluorimetyylifenetyyli-kloridin kanssa:

4-{2-[1-(3-trifluorimetyylifenetyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 77 % teor. sulfaattia, sp. 256-258°C (vesi)

23 m) 3,4-dikloorisinnamyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(3,4-dikloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 62 % teor. dihydrokloridia, sp. 245°C (hajoaa)
(etanoli)

Esimerkki 24

Analogisesti esimerkin 23 kanssa, kuitenkin asetonitriiliä yhdisteen butanoni-2 sijasta käyttäen, saadaan 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteristä seuraava tuote:

4-kloorifenasetyylibromidin kanssa lämpötilassa 20°C:

4-{2-[1-(4-kloorifenasyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 67 % teor. hydrokloridia, sp. 251-253°C

Esimerkki 25

4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Seosta, joka käsittää 33,5 g (0,1 moolia) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteridihydrokloridia, 19,6 g (105 millimoolia) 4-kloorisinnamyylikloridia, 40,8 g (0,4 moolia) abs. trietyyliamiinia ja 400 ml abs. tetrahydrofuraania, pidetään 24 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä jälkeen suoritetaan haihdutus alipaineessa. Jäännös sekoitetaan metyleenikloridin ja veden kanssa. Voimakkaan sekoituksen jälkeen faasit erotetaan toisistaan. Metyleenikloridifaasi pestään useita kertoja vedellä ja kuivataan (Na₂SO₄). Sen jälkeen se haihdutetaan, jäännös liuotetaan pieneen määrään metyleenikloridia ja liuokseen lisätään HCL-pitoista eetteriä, jolloin dihydrokloridi saostuu. Tämä imusuodatetaan, pestään eetterillä, uutetaan kuumalla etanolilla ja lopuksi kuivataan. Saadaan 39,5 g dihydrokloridia, jonka sulamispiste on 283-285°C.

Analogisella tavalla käyttäen lähtöaineena 4-[1-(piperatsin-1-yyli)metyyli]bentsoehappoetyyliesteridihydrokloridia voidaan valmistaa seuraava tuote:

25 a) 4-kloorisinnamyylikloridin kanssa:

4-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 84 % teor. dihydrokloridia, sp. 241-241,5°C

sekä käyttämällä lähtöaineena 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteridihydrokloridia seuraavat tuotteet:

25 b) 2-(4-syaanifenoksi)propyylibromidin kanssa:

1-(4-etoksikarbonyylifenetyyli)4-[2-(4-syaanifenoksi)propyyli]piperatsiini

Saanto 69 % teor. dihydrokloridia, sp. 243-244°C (vesipitoinen etanoli)

25 c) 2-kloorisinnamyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(2-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 89 % teor. dihydrokloridia, sp. 262-264°C (etanoli)

25 d) 3-bromisinnamyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(3-bromisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 89 % teor. dihydrokloridia, sp. 277-278°C

25 e) 4-nitrosinnamyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(4-nitrosinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 91 % teor. dihydrokloridia, sp. 256-259°C

25 f) 4-syaanisinnamyylibromidin kanssa:

4-{2-[1-(4-syaanisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 65 % teor., sp. 99-100°C (iso-oktaani)

25 g) 3-metoksisinnamyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(3-metoksisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 96 % teor. dihydrokloridia, sp. 265-267°C

25 h) 3-trifluorimetyylisinnamyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(3-trifluorimetyylisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 87 % teor. dihydrokloridia, sp. 272-275°C

4-[3-(piperatsin-1-yyli)propyyli]bentsoehappoetyyliesteri-dihydrokloridista voidaan valmistaa analogisesti:

25 i) 4-kloorisinnamyylikloridin kanssa:

4-{3-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]propyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 76 % teor. dihydrokloridia, sp. 245-247°C (vesipitoinen etanoli)

sekä 4-(piperatsin-1-yyli)fenyylietikkahappoetyyliesteristä

25 j) 4-kloorisinnamyylikloridin kanssa:

4-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappoetyyliesteri

Saanto 67 % teor. dihydrokloridia, sp. 200-201°C (jäätikka)

Esimerkki 26

4-{2-[1-(3-fenyylipropyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Seosta, joka käsittää 40 ml yhdistettä HMPT, 23,6 g (90 millimoolia) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappo-

etyyliesteriä ja 8,96 g (45 millimoolia) 3-bromipropyylibentsolia, pidetään 22 tuntia lämpötilassa 110°C , jolloin heti aineksien yhdistämisen jälkeen on havaittavissa lämpötilannousu (noin 55°C) ja kirkkaan saostuman muodostuminen. Lämpötilassa 110°C esiintyy sen jälkeen kirkas punaruskea liuos, jonka jäähtyessä tuote kiteytyy. Lisätään vähän vettä, uutetaan eetterillä, eetterifaasi pestään vedellä, kuivataan (Na_2SO_4) ja haihdutetaan. Raakatuote liuotetaan eetteriin ja muutetaan HCl -pitoisen eetterin avulla dihydrokloridiksi. Kiteyttämällä uudelleen etanolista, jossa on 2 tippaa väkevää suolahappoa, saadaan 76 % teor. tuotetta, jonka sulamispiste on 273°C (hajoaa).

Esimerkki 27

4{2-[1-(4-kloorifenyyli)asetyyli]piperatsin-4-yyli}etyyli} bentsoehappoetyyliesteri

Seokseen, joka käsittää 9,7 g (37 millimoolia) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteriä, 40 ml yhdistettä CH_2Cl_2 ja 6,3 g (80 millimoolia) abs. pyridiiniä, tiputetaan lämpötilassa 0°C 40 minuutin aikana liuos, jossa on 7,0 g (37 millimoolia) 4-kloorifenyyliasetyylikloridia ja 20 ml yhdistettä CH_2Cl_2 , jolloin muodostuu juustomainen saostuma. 4 tunnin hämmennyksen jälkeen lämpötilassa 20°C seos kaadetaan 250 ml:aan jäävettä, tehdään ammoniakilla emäksiseksi ja uutetaan useita kertoja yhdisteellä CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 -faasi pestään kaksi kertaa vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Ligroiinilisäyksen jälkeen tapahtuu kiteytyminen. Kiteyttämällä uudelleen eetteristä, saadaan 51 % teor. tuotetta, jonka sulamispiste on $88-89^{\circ}\text{C}$.

Analogisesti edellisen kanssa saadaan 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteristä (dihydrokloridi) seuraavat tuotteet:

27 a) 4-klooribentsoyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 71 % teor., sp. 80-82°C (etikkaesteri + ligroiini)

27 b) 4-kloorisinnamoyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(4-kloorisinnamoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 68 % teor., sp. 114-116°C (etanoli + ligroiini)

Esimerkki 28

4-{2-[1-(3,5-di-tert-butyli-4-hydroksisinnamoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Seokseen, joka käsittää 16,8 g (50 millimoolia) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteridihydrokloridia ja 200 ml abs. pyridiiniä, tiputetaan lämpötilassa 5-10°C 40 minuutin aikana liuos, jossa on 14,8 g 3,5-di-tert-butyli-4-hydroksi-sinnamoyylikloridia ja 50 ml abs. bentsolia. Seosta hämmennetään 4 tuntia lämpötilassa 20°C, tislataan alipaineessa suurin osa bentsolista ja pyridiinistä pois, ja jäännös sekoitetaan noin 1 litraan jäävettä. Saostunut rasvamainen sakka otetaan yhdisteeseen CH₂Cl₂. CH₂Cl₂-faasi pestään soodaliuoksella ja vedellä, kuivataan (Na₂SO₄) ja haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Raakaemäs liuotetaan etanoliin, liuokseen johdetaan HCl-kaasua ja lopuksi suoritetaan saostus eetterin avulla hydrokloridina. Saadaan 17,3 g (62 % teor.) tuotetta, eetterin kanssa suoritettun hämmennyksen jälkeen sulamispiste 193-195°C (hajoaa).

Esimerkki 29

4-{2-[1-(3-(3,5-di-tert-butyli-4-hydroksifenyyli)propionyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

valmistetaan analogisesti esimerkin 12 kanssa 4-[2-(pipe-

ratsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteristä, 3-(3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksifenyyli)propionihaposta, fosfortrikloridista ja pyridiinistä.

Saanto 62 % teor., sp. 105-107°C (etikkaesteri + ligroiini)

Esimerkki 30

4-[2-(1-bentsolisulfonyyli-piperatsin-4-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteri

Liuokseen, joka käsittää 16,75 g (50 millimoolia) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteridihydrokloridia ja 250 ml abs. pyridiiniä, tiputetaan lämpötilassa 10-15°C voimakkaasti hämmentäen 8,83 g (50 millimoolia) bentsolisulfokloridia. 24 tunnin, lämpötilassa 20°C seisonnan jälkeen poistetaan alipaineessa 2/3 pyridiinistä, liuos sekoitetaan jääveteen ja saostunut sakka imusuodatetaan erilleen. Vedellä suoritettun pesun ja kuivauksen jälkeen kiteytetään uudelleen etikkaesteristä. Saadaan 17,6 g (88 % teor.) tuotetta, sp. 156-157°C.

Analogisella tavalla saadaan 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteristä

30 a) tosyylidikloridin kanssa:

4-{2-[1-(p-toluolisulfonyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 80 % teor., sp. 141°C (etikkaesteri)

30 b) metaanisulfonyylidikloridin kanssa:

4-[2-(1-metaanisulfonyyli-piperatsin-4-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 87 % teor., sp. 132-134°C (etikkaesteri + ligroiini)

30 c) 4-klooribentsolisulfonyylidikloridin kanssa:

4-{2-[1-(4-klooribentsolisulfonyyli)piperatsin-4-yyli]-

etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

Saanto 70 % teor., sp. 148-150°C (etikkaesteri + ligroiini)

Esimerkki 31

4-{2-[1-(asetofenoni-2-sulfonyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}
bentsoehappoetyyliesteri

Liuokseen, joka sisältää 24,2 g (92 millimoolia) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteriä 65 ml:ssa abs. eetteriä tiputetaan hämmentäen ja jäällä jäähdyttäen liuos, joka sisältää 10,1 g (46 millimoolia) ω -asetofenonisulfonyylikloridia 260 ml:ssa abs. eetteriä. Seosta hämmennetään vielä 2 tunnin ajan lämpötilassa 20°C ja annetaan sen seistä 3 vuorokautta. Sen jälkeen reaktioseokseen lisätään vettä ja sitä ravistetaan voimakkaasti. Eetterifaasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan kolme kertaa etikkaesterillä. Yhdistetyt etikkaesteriuutteet kuivataan yhdessä eetterifaasin kanssa ja suoritetaan haihdutus. Jäännös kiteytetään uudelleen kaksi kertaa etanolista. Saadaan 8,0 g (39 % teor.) otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste on 115-117°C.

Esimerkki 32

3-[1-(4-etoksikarbonyylifenetyyli)piperatsin-4-yyli]propanisulfonihappo

Liuokseen, joka käsittää 10,25 g (39 millimoolia) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteriä ja 70 ml abs. etanolia, lisätään 4,76 (39 millimoolia) 1,3-propanisulfonia ja seosta hämmennetään lämpötilassa 20°C. Yön yli seisonnan jälkeen etanoli poistetaan ja jäännöstä käsitellään eetterillä ja ligroiinilla. Imusuodatuksen jälkeen jäännös kiteytetään uudelleen etanolista ja saadaan tuotetta 11,2 g (75 % teor.), sp. 235-236°C.

Esimerkki 33

4-{2-[1-(3-fenyylipropyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Seosta, joka käsittää 14,1 g (31 millimoolia) 4-{2-[1-(3-fenyylipropyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo-etyyliesteridihydrokloridia, 100 ml etanolia ja 100 ml 1 N KOH-liuosta, pidetään 2 tuntia lämpötilassa 50°C, minkä jälkeen etanoli tislataan pois alipaineessa. Suolahapolla hapottamisen jälkeen dihydrokloridi saostuu. Seos imusuodatetaan, jäännös pestään 1 N suolahapolla ja kuivataan.

Saadaan 10,5 g (96 % teor.) dihydrokloridia, sp. 303°C (hajoaa).

Analogisella tavalla valmistetaan:

33 a) 4-{2-[1-(1-karboksietyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 63 % teor., sp. 273-276°C,

dihydrokloridin sp. 252-255°C

33 b) 4-{2-[1-(4-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 76 % teor., sp. 195-197°C (metanoli),

dihydrokloridin sp. >260°C

33 c) 4-{2-[1-(2-fenoksietyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 86 % teor., sp. 208-210°C,

dihydrokloridin sp. 265-268°C

33 d) 4-{2-[1-(2-fenoksipropyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 62 % teor. hydrokloridia, sp. 245-248°C (etanoli)

33 e) 4-{2-[1-(2-(4-kloorifenoksi)propyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 84 % teor., sp. 183°C,

dihydrokloridin sp. 246-249°C

33 f) 4-{2-[1-(2-(4-metoksifenoksi)propyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo
Saanto 69 % teor., sp. 128-130°C,
dihydrokloridin sp. 246-249°C

33 g) 4-{2-[1-(2-(4-metyylifenoksi)propyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo
Saanto 71 % teor. hydrokloridia, sp. 147-148°C (vesipitoinen etanoli)

33 h) 4-{2-[1-(4-kloorifenyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo
Saanto 87 % teor. hydrokloridimonohydraattia, sp. 275°C (vesipitoinen etanoli)

33 i) 4-{2-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo
Saanto 80 % teor., sp. 85-87°C,
hydrokloridin sp. 294-296°C

33 j) 4-{2-[1-(4-kloorisinnamoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo
Saanto 84 % teor., sp. 243-244°C

33 k) 4-{2-[1-(3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksi-sinnamoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo
Saanto 88 % teor., sp. 233°C

33 l) 4-{2-[1-(3-(3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksi-fenyyli)propionyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo
Saanto 77 % teor., sp. 93-95°C,
hydrokloridin sp. 230-231°C

33 m) 4-{2-[1-(metaanisulfonyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo
Saanto 71 % teor. hydrokloridia, sp. 274-276°C (vesipitoinen asetoni)

33 n) 4-{2-[1-(bentsolisulfonyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}
bentsoehappo

Saanto 96 % teor., sp. 266-267°C

33 o) 4-{2-[1-(4-klooribentsolisulfonyyli)piperatsin-4-
yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 71 % teor. hydrokloridia, sp. 273-275°C

33 p) 4-{2-[1-(4-metyyli-bentsolisulfonyyli)piperatsin-4-
yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 97 % teor. hydrokloridia, sp. 298°C

33 q) 4-{2-[1-(asetofenoni-2-sulfonyyli)piperatsin-4-
yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 77 % teor. hydrokloridia, sp. 232°C (etanoli)

33 r) 4-{2-[1-(4-fenoksifenyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}
bentsoehappo

Saanto 88 % teor. hydrokloridia, sp. 296°C

33 s) 4-{2-[1-(4-bentsyylioksifenyyli)piperatsin-4-yyli]
etyyli}bentsoehappo

Saanto 87 % teor., sp. 234-235°C

33 t) 4-{2-[1-(2-metyyli-3-fenyyli-propionyyli)piperatsin-
4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 94 % teor. hydrokloridia, sp. 222,5 - 223°C

33 u) 4-{2-[1-(3-(4-kloorifenyyli-2-metyyli-propyyli)pipe-
ratsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 88 % teor. dihydrokloridia, sp. 277-278°C (vesi)

33 v) 4-{2-[1-(3-trifluorimetyylifenetyyli)piperatsin-4-
yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 95 % teor. sulfaattia, sp. 283-285°C (60-prosent-
tinen etikkahappo)

33 w) 4-{2-[1-(3,4-dikloorisinnamyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 76 % teor. dihydrokloridia, sp. 295°C (vesipitoinen etanoli)

Esimerkki 34

4-{2-[1-fenetyylijpiperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Seosta, joka käsittää 9,0 g (20,5 millimoolia) 4-{2-[1-fenetyylijpiperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri-dihydrokloridia ja 100 ml 6 N suolahappoa, pidetään 20 tuntia hämmentäen paluuvirtauslämpötilassa. Sen jälkeen seos jäädytetään, imusuodatetaan ja sakka pestään kylmällä 6 N suolahapolla sekä kuivataan. Saadaan 6,6 g dihydrokloridia, sp. 317°C (hajooa).

Jos lähtöaine-esterit ovat hyvin vaikeasti liukenevia, on suositeltavaa lisätä jonkin verran etanolia hydrolyysiseokseen.

Analogisesti tämän esimerkin kanssa valmistettiin:

34 a) 4-{2-[1-(2-hydroksipropyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 87 % teor. dihydrokloridia, sp. 289°C (etanoli + väkevä suolahappo)

34 b) 4-{2-[1-(4-metoksibentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 79 % teor. dihydrokloridia, sp. 286°C (vesipitoinen etanoli)

34 c) 4-{2-[1-(4-kloorisinnamyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 71 % teor. dihydrokloridia, sp. 288°C (vesi)

Sulfaatti sulaa lämpötilassa 299°C

34 d) 4-{2-[1-metyylipiperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo
Saanto 70 % teor. dihydrokloridia, sp. 298°C

34 e) 3-[1-(4-karboksifenetyyli)piperatsin-4-yyli]pro-
paanisulfonihappo
Saanto 96 % teor. hydrokloridia, sp. 298°C

34 f) 4-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli-metyyli]
bentsoehappo
Saanto 73 % teor.dihydrokloridia,sp. 249-250°C (vesipitoinen
etanoli)

34 g) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappo
Saanto 87 % teor.dihydrokloridia,sp. 285-287°C (2 N suola-
happo)

34 h) 4-[2-(1-bentsyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]bentsoe-
happo
Saanto 84 % teor. dihydrokloridia, sp. 272-274°C (2 N suo-
lahappo)

34 i) 4-{2-[1-(2-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}
bentsoehappo
Saanto 87 % teor. dihydrokloridia, sp. 287-290°C (vesi-
pitoinen etanoli)

34 j) 4-{2-[1-(4-fluoribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}
bentsoehappo
Saanto 82 % teor.dihydrokloridia,sp. 311°C (2 N suolahappo)

34 k) 4-{2-[1-(3-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyy-
li}bentsoehappo
Saanto 87 % teor. dihydrokloridia, sp. 294°C (vesipitoi-
nen asetoni)

34 l) 4-{2-[1-(3-trifluorimetyylifenyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 73 % teor. dihydrokloridia, sp. 242-243°C (vesipitoinen etanoli)

34 m) 4-{2-[1-(2-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 85 % teor. dihydrokloridia, sp. 280-281°C (laimennettu suolahappo)

34 n) 4-{2-[1-(3-bromisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 78 % teor. dihydrokloridia, sp. 282-283°C (laimennettu suolahappo)

34 o) 4-{2-[1-(4-nitrosinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 85 % teor. dihydrokloridia, sp. 273-274°C (laimennettu suolahappo). Valonherkkä.

34 p) 4-{2-[1-(3-metoksisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 72 % teor. dihydrokloridia, sp. >254°C (laimennettu suolahappo)

34 q) 4-{2-[1-(3-trifluorimetyylisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 79 % teor. dihydrokloridia, sp. 281-282°C (laimennettu suolahappo)

34 r) 4-{2-[1-(3-trifluorimetyylibentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Saanto 96 % teor. dihydrokloridia, sp. 262-264°C (vesipitoinen asetoni)

34 s) 1-(4-karboksifenetyyli)-4-[2-(4-nitrofenoksi)propyyli]piperatsiini

Saanto 66 % teor. dihydrokloridia, sp. 274-276°C (vesipitoinen etanoli)

34 t) 1-(4-karboksifenetyyli)-4-[2-(4-aminofenoksi)propyyli]piperatsiini

Saanto 82 % teor. dihydrokloridia, sp. 254-255°C (vesipitoinen etanoli)

34 u) 4-{2-[1-(2-metyyli-3-fenyyli)propyyli]piperatsin-4-yyli}etyyli}bentsoehappo

Saanto 81 % teor. dihydrokloridia, sp. 261-263°C (laimennettu suolahappo)

34 v) 4-{3-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]propyyli}bentsoehappo

Saanto 78 % teor. dihydrokloridia, sp. 276-277°C (laimennettu suolahappo)

34 w) 4-[3-(piperatsin-1-yyli)propyyli]bentsoehappo

Saanto 86 % teor. dihydrokloridia, sp. 264-265°C (laimennettu suolahappo)

34 x) 4-[3-(1-bentsyyli)piperatsin-4-yyli]propyyli]bentsoehappo

Saanto 83 % teor. dihydrokloridia, sp. 275-276°C (laimennettu suolahappo)

34 y) 4-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]fenyyli-etikkahappo

Saanto 76 % teor. hydrokloridia, sp. 219-220°C (etikkahappo)

34 z) 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappo

Saanto 82 % teor. hydrokloridia, sp. 322°C (vesi)

Esimerkki 35

4-(piperatsin-1-yyli)fenyylietikkahappoetyyliesteri

Seosta, joka käsittää 100 g (0,568 moolia) p-aminofenyylietikkahappoa, 99,6 g (0,568 moolia) bis-(2-kloorietyyli)-amiinihydrokloridia ja 350 ml n-butanolia, kuumennetaan 120 tuntia hämmentäen paluuvirtauslämpötilassa. Sen jälkeen lisätään 39,2 g (0,284 moolia) kaliumkarbonaattia ja kuumennetaan edelleen 145 tuntia paluuvirtauslämpötilassa. Sitten seos imusuodatetaan kuumana liukenemattomien aineosien erottamiseksi ja suodos haihdutetaan. Jäännös otetaan veteen, tehdään 10 N natronlipeällä vahvasti emäkseksi ja orgaaniset aineosat uutetaan eetterillä. Eetteriuutteet väkevöidään haihduttamalla ja jäännös liuotetaan etanoliin. Tästä liuoksesta saostetaan 4-(piperatsin-1-yyli)fenyylietikkahappoetyyliesteri sulfaattina noin 40 ml:lla väkevää rikkihappoa. Saadaan 120 g (61 % teor. tuotetta), nesteytymispiste 194-197°C.

Analogisella tavalla valmistetaan käyttämällä 4-amino-fenyylietikkahappo-n-butyyliesteriä seuraava tuote:

4-(piperatsin-1-yyli)fenyylietikkahappo-n-butyyliesteri
Saanto 52 % teor. sulfaattia, sp. 197-199°C

Esimerkki 36

Analogisesti esimerkin 23 kanssa saattamalla 4-(piperatsin-1-yyli)fenyylietikkahappoetyyliesteri reagoimaan vastaavien alkyylihalogenidien kanssa yhdisteessä butanoni-2 vedettömän kaliumkarbonaatin läsnäollessa valmistetaan seuraavat yhdisteet:

36 a) 1-n-heksadekyylibromidin kanssa:

4-[1-(1-n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappoetyyliesteri

Saanto 79 % teor., amorfisena jauheena isopropanoli/vesiseoksesta

36 b) 4-klooribentsyylikloridin kanssa:

4- [1-(4-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappoetyyliesteri

Saanto 92 % teor. viskoosia öljyä.

36 c) 2-fenoksiopropyylibromidin kanssa:

4- [1-(2-fenoksiopropyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappoetyyliesteri

Saanto 70 % teor. dihydrokloridia, sp. 153-154°C

Esimerkki 37

4- [1-(3,5-di-tert-butyli-4-hydroksifenetyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappo-n-butyliesteri

Seosta, joka käsittää 20,2 g (50 millimoolia) 3,5-di-tert-butyli-4-hydroksifenetyylialkoholin tosylaatia, 13,8 g (50 millimoolia) 4-(piperatsin-1-yyli)fenyylietikkahappo-n-butyliesteriä, 6,9 g (50 millimoolia) jauhemaista kuivaa kaliumkarbonaattia ja 200 ml yhdistettä butanoni-2, pidetään 24 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä jälkeen se imusuodatetaan kuumana ja suodos haihdutetaan alipaineessa. Jäännös otetaan eetteriin, eetterifaasi uutetaan kaksi kertaa vedellä, kuivataan (Na_2SO_4) ja haihdutetaan. Jäännös saatetaan kiteytymään ligroiinin avulla ja kiteytetään uudelleen n-butanolista. Saadaan 14,3 g (59 % teor.) tuotetta, sp. 103-105°C.

Esimerkki 38

Antamalla 4-(piperatsin-1-yyli)fenyylietikkahappoetyyliesterin tai -n-butyliesterin reagoida pyridiinissä analogisesti esimerkin 17 kanssa, saadaan seuraavat yhdisteet:

38 a) 4-klooribentsoyylikloridin kanssa:

4- [1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappo-n-butyliesteri

Saanto 79 % teor. hydrokloridia, sp. 202-204°C (n-butanoli)

38 b) 4-kloorisinnamoyylikloridin kanssa:

4-[1-(4-kloorisinnamoyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappoetyyliesteri

Saanto 69 % teor., sp. 137-139°C,

hydrokloridin sp. 203-206°C

Esimerkki 39

4-[1-(4-kloorifenyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappo-n-butyliesteri

saadaan analogisesti esimerkin 35 kanssa antamalla 4-kloori-N,N-bis-(2-kloorietyyli)amiinin reagoida 4-aminofenyylietikkahappo-n-butyliesterin kanssa n-butanolissa kaliumkarbonaatin läsnäollessa. Yhdisteiden K_2CO_3 ja KCl erottamiseksi kuumana suoritettun imusuodatuksen jälkeen saostuu tuote suodoksesta.

Saanto 66 % teor., sp. 99-100°C (n-butanoli)

Esimerkki 40

4-[1-(bentsolisulfonyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappoetyyliesteri

saadaan antamalla 4-(piperatsin-1-yyli)fenyylietikkahappoetyyliesterin reagoida bentsolisulfokloridin kanssa analogisesti esimerkin 30 mukaan.

Saanto 85 % teor. tuotetta, jonka sulamispiste on 160-163°C.

Esimerkki 41

4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyylietikkahappo

a) Seosta, joka käsittää 17,6 g (0,1 moolia) 1-bentsyyli-piperatsiinia, 100 ml abs. yhdistettä THF, 22,8 g (0,1 moolia) 4'-(2-bromietyyli)asetofenonia ja 21 g (0,21 moolia) trietyyliamiinia, pidetään 8 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä jälkeen seos jäähdytetään ja saostunut hydrobromidi imusuodatetaan erilleen. Lisätään abs. eetteriä, imusuodatetaan tämän jälkeen saostunut hydro-

bromidi pois ja suodos sekoitetaan jäähdyttään riittävään määrään HCl-pitoista eetteriä. Saostuva hydrokloridi imusuodatetaan erilleen, pestään eetterillä ja kuivataan. Saadaan 32,5 g (82 % teor.) 1-(4-asetyyllifenetyyli)-4-bentsyylipiperatsiinidihydrokloridia, sp. 253-255°C.

Tämä lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Seosta, joka käsittää 22,7 g (0,1 moolia) 4'-(2-bromietyyli)asetofenonia, 50 ml etanolia ja 17,6 g (0,1 moolia) 1-bentsyylipiperatsiinia, kuumennetaan 16 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, seokseen lisätään 10,0 g jauhemaista natriumkarbonaattia ja sitä kuumennetaan edelleen 8 tuntia. Sen jälkeen seos haihdutetaan ja jäännös liuotetaan laimennettuun suolahappoon. Uutetaan eetterillä ja vesifaasi tehdään emäksiseksi 10-prosenttisella NaOH-liuoksella. Uutetaan jälleen eetterillä, eetterifaasi kuivataan kaliumhydroksidilla, ja lopuksi saostetaan lisäämällä HCl-pitoista eetteriä 1-(4-asetyyllifenetyyli)-4-bentsyylipiperatsiinin hydrokloridi. Eetterillä suoritettun pesun ja kuivauksen jälkeen saadaan 32,4 g (82 % teor.) tuotetta, sp. 249-253°C.

b) Seosta, joka käsittää 20 g (50 millimoolia) 1-(4-asetyyllifenetyyli)-4-bentsyylipiperatsiinia, 3,2 g (0,1 moolia) rikkiä ja 30 ml (0,35 moolia) morfoliinia, pidetään 20 tuntia lämpötilassa 135°C, minkä jälkeen seos jäähdytetään, kaadetaan veteen ja uutetaan eetterillä. Eetterifaasi pestään kolme kertaa vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla, käsitellään aktiivihiehillä ja imusuodatetaan. Suodokseen lisätään riittävä määrä HCl-pitoista eetteriä. Sen jälkeen imusuodatetaan, pestään eetterillä ja kuivataan. Saadaan 13,9 g (44 % teor.) 4-[2-(1-bentsyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]fenyylietikkahappotiomorfolidia dihydrokloridina, sulamispiste 235-237°C.

c) Seosta, joka käsittää 10,0 g (20 millimoolia) tiomorfolidi-dihydrokloridia ja 100 ml 6 N suolahappoa, kieuhutetaan 5 tunnin ajan, väkevöidään sen jälkeen haihduttamalla puoleen tilavuuteen ja jäähdytetään. Seos imusuodatetaan, jäännös pestään pienellä määrällä kylmää 2 N suolahappoa ja kiteytetään uudelleen vedestä. Saadaan 5,1 g (61 % teor.) 4-[2-(1-bentsyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]fenyylietikkahapon dihydrokloridia, jonka sulamispiste on 244-245°C (hajooa).

d) 140 g (0,34 moolia) 4-[2-(1-bentsyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]fenyylietikkahapon dihydrokloridia liuotetaan etanolin ja 6 N suolahapon seokseen, lisätään 10-prosenttista palladiumhiiltä ja suoritetaan hydraus ravistuslaitteessa. Jos reaktio tapahtuu liian hitaasti, on katalyytti korvattava uudella. Sen jälkeen imusuodatetaan, suodos haihdutetaan ja kiteytyminen saadaan aikaan pienellä määrällä etikkaesteriä. Saadaan 90 g (82 % teor.) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyylietikkahapon dihydrokloridia, jonka sulamispiste on 238-239°C (asetoni + vesi).

Esimerkki 42

4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyylietikkahappoetyyli-
esteri

Liuokseen, joka käsittää 83,5 g (0,26 moolia) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyylietikkahappoa ja 850 ml abs. etanolia, johdetaan yläpinnan kautta kloorivetyä kyllästymiseen saakka. Liuoksen annetaan seistä yön yli, minkä jälkeen se haihdutetaan puoleen tilavuuteen ja jäähdytetään jäähauteessa. Saostunut dihydrokloridi imusuodatetaan erilleen, pestään pienellä määrällä eetteriä ja kuivataan. Saadaan 85,1 g (94 % teor.) tuotetta, sp. 258-260°C (hajooa).

Analogisella tavalla saadaan

42 a) 4-{2-[1-(2-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo-n-butyylisteriä

4-{2-[1-(2-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehaposta ja n-butanolista

Saanto 87 % teor. dihydrokloridia, sp. 227-230°C (n-butanoli) ja

42 b) 4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappometyyliesteriä

4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehaposta ja metanolista

Saanto 82 % teor. divetysulfaattia, sp. 194-195°C (butanoni-2/metanoliseos)

Esimerkki 43

4-{2-[1-(n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyyli-etikkahappoetyyliesteri

Seosta, joka käsittää 0,1 moolia 4-{2-(piperatsin-1-yyli)etyyli}fenyylietikkahappoetyyliesteri-dihydrokloridia, 250 ml yhdistettä butanoni-2, 0,2 moolia jauhemaista kuivaa kaliumkarbonaattia ja 0,11 moolia 1-n-heksadekyyli-bromidia, pidetään 16 tunnin ajan paluuvirtauslämpötilassa, minkä jälkeen imusuodatetaan ja kaliumkarbonaatti/kalium-halogenidiseos pestään lämpimällä asetonilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit haihdutetaan. Jäännös kiteytetään uudelleen. Dihydrokloridin valmistamiseksi haihdutusjäännös liuotetaan eetteriin, liuos suodatetaan (mikäli tarpeellista) ja siihen lisätään jäähdyttäen riittävä määrä HCl-pitoista eetteriä. Hydrokloridi imusuodatetaan erilleen, pestään pienellä määrällä eetteriä ja kuivataan, minkä jälkeen se kiteytetään uudelleen etanolista, johon on lisätty 2 tippaa väkevää suolahappoa. Saanto 60 % teor. dihydrokloridia, sp. 282°C.

Analogisella tavalla valmistetaan 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyylietikkahappoetyyliesteristä seuraavat tuotteet:

43 a) 4-klooribentsyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(4-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappoetyyliesteri

Reaktioaika 1 viikko, saanto 91 % teor. dihydrokloridia, sp. 272-275°C

43 b) Fenetyylibromidin kanssa:

4-[2-(1-fenetyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]fenyylietikkahappoetyyliesteri

Reaktioaika 4 vuorokautta, saanto 80 % teor. dihydrokloridia, sp. 264-266°C

43 c) 3-fenyylipropylibromidin kanssa:

4-{2-[1-(3-fenyylipropyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappoetyyliesteri

Reaktioaika 40 tuntia, saanto 66 % teor. emästä (viskoosi öljy)

43 d) 4-kloorisinnamyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappoetyyliesteri

Reaktioaika 40 tuntia, saanto 58 % teor. dihydrokloridia, sp. 282°C. Vapaa emäs sulaa lämpötilassa 69°C (ligroiini)

43 e) 4-metoksibentsyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(4-metoksibentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappoetyyliesteri

Reaktioaika 72 tuntia, saanto 76 % teor. hydrokloridia, sp. 249-251°C (etanoli + ligroiini)

43 f) 2-fenoksietyylibromidin kanssa:

4-{2-[1-(2-fenoksietyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappoetyyliesteri

Reaktioaika 240 tuntia, saanto 87 % teor. hydrokloridia, sp. 238-240°C

Esimerkki 44

4-{2-[1-(3,5-di-tert-butyli-4-hydroksifenetyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappoetyyliesteri

Seosta, joka käsittää 13,9 g (50,2 millimoolia) p-toluolisulfonihappo-(3,5-di-tert-butyli-4-hydroksifenetyyli)esteriä, 18,4 g (45,6 millimoolia) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyylietikkahappoetyyliesteriä, 6,3 g kaliumkarbonaattia ja 300 ml yhdistettä butanoni-2 kuumennetaan hämmentäen 8 tuntia paluuvirtauslämpötilassa. Hapettumisen estämiseksi työskennellään typpikaasukehässä. Seoksen jäähtyttyä epäorgaaninen sakka imusuodatetaan erilleen, suodos haihdutetaan ja haihdutusjäännös otetaan eetteriin. Eetteriliuoksesta saostetaan hydrokloridi HCl-pitoisella eetterillä. Etanolista suoritettua uudelleenkriteyttämisen jälkeen saadaan 16,4 g (62 % teor.) hydrokloridia, sp. 247-250°C.

Esimerkki 45

4-{2-[1-(2-hydroksipropyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappoetyyliesteri

valmistetaan analogisesti esimerkin 11 kanssa antamalla 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyylietikkahappoetyyliesterin reagoida propyleenioksidin kanssa. Saanto 92 % teor. värintöntä öljyä.

Esimerkki 46

4-{2-[1-(4-kloorifenyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappo

a) Antamalla 1-(4-kloorifenyyli)piperatsiinin reagoida 4'-(2-bromimetyyli)asetofenonin kanssa analogisesti esimerkin 41 kohdan a) kanssa saadaan 4'-{2-[1-(4-kloorifenyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}asetofenonia. Saanto 64 % teor., sp. 141-143°C (etikkaesteri)

b) Antamalla 4'-[2-[1-(4-kloorifenyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli]asetofenonin reagoida morfoliinin ja rikin kanssa analogisesti esimerkin 41 kohdan b) kanssa saadaan 4-[2-[1-(4-kloorifenyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli]fenyylietikkahappotiomorfolidia hydrokloridina.
Saanto 81 % teor., sp. 144-147°C.

c) Saippuomalla 4-[2-[1-(4-kloorifenyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli]fenyylietikkahappotiomorfolidi 6 N suolahapon avulla (16 tuntia paluuvirtauslämpötilassa) saadaan analogisesti esimerkin 41 kohdan c) kanssa 4-[2-[1-(4-kloorifenyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli]fenyylietikkahapon hydrokloridi, saannon ollessa 64 % teor. ja sulamispisteen 241-243°C.

Esimerkki 47

Asyloimalla happokloridin avulla tai sulfonoimalla sulfonihappokloridilla seuraavan menettelyn mukaisesti saadaan jäljempänä mainitut yhdisteet:

Liuokseen, joka käsittää 10,47 g (30 millimoolia) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyylietikkahappoetyyliesteri-dihydrokloridia ja 75 ml abs. pyridiiniä, lisätään lämpötilassa 5-10°C hämmentäen 30 millimoolia asyylikloridia tai sulfonyylikloridia, ja seosta hämmennetään edelleen yön yli lämpötilassa 20°C. Sen jälkeen seos kaadetaan jääveteen, saostunut sakka imusuodatetaan erilleen ja pestään bikarbonaattiliuoksella ja vedellä. Kuivauksen jälkeen suoritetaan uudelleenkititys.

47 a) 4-kloorisinnamoyylikloridin kanssa:

4-[2-[1-(4-kloorisinnamoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli]fenyylietikkahappoetyyliesteri
Saanto 68 % teor., sp. 123-124°C (etikkaesteri).

47 b) 4-klooribentsolisulfokloridin kanssa:

4-{2-[1-(4-klooribentsolisulfonyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappoetyyliesteri

Saanto 71 % teor., sp. 231-233°C (etanoli).

47 c) 4-klooribentsoyylikloridin kanssa:

4-{2-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappoetyyliesteri

Saanto 81 % teor., sp. 126-128°C.

47 d) Bentsolisulfokloridin kanssa:

4-[2-(1-bentsolisulfonyyli-piperatsin-4-yyli)etyyli]fenyylietikkahappoetyyliesteri

Saanto 70 % teor., sp. 125-127°C.

Esimerkki 48

4-{2-[1-(3,5-di-tert-butyli-4-hydroksisinnamoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappoetyyliesteri

Liuokseen, joka käsittää 14,0 g (51 millimoolia) 3,5-di-tert-butyli-4-hydroksikanelihappoa ja 17,7 g (51 millimoolia) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyylietikkahappoetyyliesteridihydrokloridia 150 ml:ssa abs. pyridiiniä, lisätään liuosta jäällä jäähdyttäen tiputtamalla liuos, jossa on 3,57 g (26 millimoolia) fosforitribromidia 20 ml:ssa pyridiiniä. Liuosta hämmennetään edelleen 2 tunnin ajan jäällä jäähdyttäen, ja sen annetaan seistä 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen liuos kaadetaan jään päälle ja uutetaan etikkaesterillä. Uutteet kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös otetaan eetteriin ja hydrokloridi saostetaan HCl-pitoisella eetterillä. Etanolin ja veden seoksesta, johon on lisätty pieni määrä väkevää suolahappoa, suoritetaan uudelleenkiteytyksen jälkeen saadaan 14,5 g (47 % teor.) hydrokloridia, jonka sulamispiste on 111-113°C.

Analogisella tavalla saadaan 3-(3,5-di-tert-butyyl-4-hydroksifenyyli)propionihaposta ja 4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyylietikkahappoetyyliesteristä yhdiste

48 a) 4-{2-[1-(3-(3,5-di-tert-butyyl-4-hydroksifenyyli)propionyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappoetyyliesteri

Saanto 61 % teor., sp. 116-117°C (etikkaesteri)

ja 3,5-di-tert-butyyl-4-hydroksikanelihaposta ja 4-(piperatsin-1-yyli)fenyylietikkahappometyyliesteristä yhdiste

48 b) 4-[1-(3,5-di-tert-butyyl-4-hydroksisinnamoyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappometyyliesteri

Saanto 54 % teor. hydrokloridia, sp. 177-178°C (metanoli)

Esimerkki 49

4-{2-[1-(n-heksadekyyl-4-yyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappo

Seosta, joka käsittää 0,1 moolia etyyliesteriä (dihydrokloridina), 200 ml 6 N suolahappoa ja 100 ml dioksaania, pidetään 3 tuntia lämpötilassa 80°C, minkä jälkeen se jäädytetään voimakkaasti. Saostuneet kiteet imusuodatetaan erilleen ja ne kiteytetään uudelleen vesipitoisesta etanolista.

Saanto 91 % teor. dihydrokloridia, sp. 251°C

Analogisella tavalla saadaan vastaavista fenyylietikkahappoetyyliestereistä (tai niiden hydroklorideista) seuraavat karboksyylihapot:

49 a) 4-{2-[1-(4-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappo

Reaktioaika 10 tuntia (ilman dioksaanilisäystä)

Saanto 65 % teor. dihydrokloridia, sp. 280-282°C (jääetikka)

49 b) 4-[2-(1-fenetyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli-etikkahappo

Reaktioaika 10 tuntia (ilman dioksaanilisäystä)

Saanto 54 % teor. dihydrokloridia, sp. 285-286°C (jää-etikka)

49 c) 4-{2-[1-(3-fenyylipropyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappo

Reaktioaika 6 tuntia (ilman dioksaanilisäystä)

Saanto 62 % teor. dihydrokloridia, sp. 248-251°C (jää-etikka)

49 d) 4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappo

Reaktioaika 5 tuntia (dioksaanilisäyksellä)

Saanto 69 % teor. dihydrokloridia, sp. 273-274°C (asetoni + 2 N suolahappo)

49 e) 4-{2-[1-(4-klooribentsolisulfonyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappo

Reaktioaika 35 tuntia (ilman dioksaanilisäystä)

Saanto 68 % teor. hydrokloridia, sp. 247-249°C (jääetikka)

Esimerkki 50

Esimerkin 49 vaihtoehtona voidaan karboksyyliesterien saip-puointi suorittaa myös esim. alkalipitoisessa metanolissa seuraavasti:

50 millimoolia karboksyylihappoesteriä liuotetaan 200 ml:aan metanolia ja liuokseen lisätään hämmentäen 100 ml 1 N kalilipeää. Hydroklorideja käytettäessä lisätään sitäpaitsi ekvivalenttiset määrät kalilipeää. Liuosta kuumennetaan sen jälkeen lämpötilassa 40°C, kunnes mitään lähtöainetta ei enää ole todettavissa ohutkerroskromatografiassa. Sitten metanoli haihdutetaan pois ja liuos neutraloidaan ekvivalenttisella määrällä suolahappoa.

Elleivät aminohapot saostu, liuos tehdään happameksi suolahapolla, haihdutetaan kuiviin ja hydrokloridi erotetaan epäorgaanisesta jäännöksestä hämmentämällä etanolin kanssa. Hapettumisherkät esterit saippuoidaan typpikaasukehässä.

Analogisesti valmistetaan:

50 a) 4-{2-[1-(2-hydroksipropyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappo

Saanto 53 % teor., sp. 176-178°C,

dihydrokloridimonohydraatin sp. 224-227°C

50 b) 4-{2-[1-(4-metoksibentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappo

Saanto 64 % teor., sp. 175-177°C,

dihydrokloridin sp. 280-282°C

50 c) 4-{2-[1-(3,5-di-tert-butyli-4-hydroksifenetyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappo

Saanto 60 % teor., sp. 210-213°C,

dihydrokloridimonohydraatin sp. 257-260°C

50 d) 4-{2-[1-(2-fenoksietyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappo

Saanto 81 % teor., sp. 143-145°C,

dihydrokloridin sp. 214-217°C

50 e) 4-{2-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappo

Saanto 69 % teor. hydrokloridia, sp. 228-230°C

50 f) 4-{2-[1-(3,5-di-tert-butyli-4-hydroksi-sinnamoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyylietikkahappo

Saanto 59 % teor. hydrokloridimonohydraattia, sp. 164-167°C

50 g) 4-{2-[1-(bentsolisulfonyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}
fenyylietikkahappo

Saanto 85 % teor., sp. 184-186°C,

hydrokloridin sp. 282-284°C

sekä seuraavat 4-(piperatsin-1-yyli)fenyylietikkahapot:

50 h) 4-[1-(n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappo

Saanto 93 % teor., sp. 128-130°C

50 i) 4-[1-(4-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappo

Saanto 63 % teor., sp. 183°C (i-propanoli)

50 j) 4-[1-(3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksifenetyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappo

Saanto 71 % teor. hydrokloridia, sp. 244-245°C (66-prosenttinen etanoli)

50 k) 4-[1-(2-fenoksiopropyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappo

Saanto 64 % teor., sp. 156-158°C

50 l) 4-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappo

Saanto 77 % teor., sp. 146-147°C (66-prosenttinen etanoli)

50 m) 4-[1-(4-kloorisinnamoyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappo

Saanto 69 % teor., sp. 228-230°C (vesipitoinen etanoli)

50 n) 4-[1-(4-kloorifenyyli)piperatsin-4-yyli]fenyylietikkahappo

Saanto 81 % teor., sp. 210-212°C

50 o) 4-[1-(bentsolisulfonyyli)piperatsin-4-yyli]fenyyli-etikkahappo

Saanto 70 % teor., sp. 128-130°C

50 p) 4-[2-(1-bentsyyli)piperatsin-4-yyli]propyyli]bentsoehappo

Saanto 75 % teor. dihydrokloridia, sp. 277°C (etanoli + 4 N suolahappo)

Esimerkki 51

3-[4-(piperatsin-1-yyli)fenyyli]propionihappo-n-butyyliesteri

Seosta, joka käsittää 175 g (0,79 moolia) 3-(4-aminofenyyli)propionihappo-n-butyyliesteriä (valmistettu hydraamalla 4-nitrokanelihappo-n-butyyliesteriä palladiumhiilen läsnäollessa butanolissa, kiehumapiste 137-138°C/0,013 mbar), 141,3 g (0,79 moolia) bis-(2-kloorietyyli)amiinihydrokloridia ja 600 ml n-butanolia, pidetään 48 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä jälkeen seokseen lisätään 54,5 g (0,39 moolia) jauhemaista kaliumkarbonaattia ja seoksen annetaan edelleen reagoida 120 tuntia kiehumälämpötilassa. Sen jälkeen seos imusuodatetaan kuumana, suodos haihdutetaan alipaineessa ja jäljelle jäänyt öljy otetaan n-butanoliin. Sitten sulfaatti saostetaan kylmässä väkevän rikkihapon avulla. Imusuodatetaan, jäännös hierretään eetterin kanssa ja kuivataan. Saadaan 286,8 g (69 % teor.) tuotetta, jonka sulamispiste on 183-185°C.

Esimerkki 52

3-{4-[1-(2-fenoksi)propyyli]piperatsin-4-yyli]fenyyli}propionihappo-n-butyyliesteri

Seosta, joka käsittää 21,4 g (74 millimoolia) 3-[4-(piperatsin-1-yyli)fenyyli]propionihappo-n-butyyliesteriä, 150 ml yhdistettä HMPT ja 15,8 g (74 millimoolia) 2-fenoksi)propyylibromidia, hämmennetään 5 tuntia lämpötilassa

120°C, minkä jälkeen seos kaadetaan jääveteen ja uutetaan etikkaesterillä. Uute haihdutetaan ja haihdutusjäännös liuotetaan eetteriin. Liuos kuivataan (MgSO₄) ja hydrokloridi saostetaan HCl-pitoisella eetterillä. Imusuodatuksen, eetterillä pesun ja kuivauksen jälkeen saadaan 15,1 g (44 % teor.) tuotetta, jonka sulamispiste on 180-183°C.

Analogisella tavalla valmistetaan 3-[4-(piperatsin-1-yyli)fenyyli]propionihappo-n-butyyliesteristä:

52 a) n-heksadekyylibromidin kanssa:

3-[4-(1-n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli)fenyyli]
propionihappo-n-butyyliesteri

Saanto 63 % teor. hydrokloridia, sp. 168-170°C

Esimerkki 53

3-{4-[1-(4-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]fenyyli}propionihappo-n-butyyliesteri

Seosta, joka käsittää 20,0 g (68,8 millimoolia) 3-[4-(piperatsin-1-yyli)fenyyli]propionihappo-n-butyyliesteriä, 200 ml asetonitriiliä, 10,4 g (75,6 millimoolia) jauhetua kaliumkarbonaattia ja 12,2 g (75,6 millimoolia) 4-klooribentsyylikloridia, kuumennetaan 36 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä jälkeen imusuodatetaan ja suodos haihdutetaan. Jäännös otetaan eetteriin ja hydrokloridi saostetaan HCl-pitoisen eetterin avulla. Imusuodatetaan, jäännös kiteytetään uudelleen isopropanolista ja kuivataan. Saadaan 29,0 g (87 % teor.) hydrokloridia, sp. 222-225°C.

Esimerkki 54

3-{4-[1-(4-kloorifenyyli)piperatsin-4-yyli]fenyyli}propionihappo-n-butyyliesteri

Seosta, joka käsittää 12,3 g (55 millimoolia) 3-(4-amino-fenyyli)propionihappo-n-butyyliesteriä, 16,0 g (55 millimoolia) N,N-bis-(2-kloorietyyli)-4-kloorianiliinia ja

50 ml n-butanolia, pidetään 48 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä jälkeen seokseen lisätään 3,8 g (27 millimoolia) jauhemaista kuivaa kaliumkarbonaattia, ja sitä hämmennetään 1 viikon ajan paluuvirtauslämpötilassa. Sen jälkeen seos imusuodatetaan kuumana, suodos haihdutetaan alipaineessa, jäännös sekoitetaan ligroiinin kanssa ja seos imusuodatetaan. Jäännös otetaan eetteriin, suodataan ja lisätään HCl-pitoista eetteriä. Koska hydrokloridi on vaikeasti imusuodatettavissa erilleen, suoritetaan haihdutus alipaineessa ja uudelleenkiteytys n-butanolista. Saadaan 9,5 g (39 % teor.) hydrokloridia, sp. 179-183°C (hajoaa).

Esimerkki 55

3-{4-[1-(4-kloorisinnamoyyli)piperatsin-4-yyli]fenyyli}propionihappo-n-butyyliesteri

Liuokseen, joka käsittää 15,8 g (54 millimoolia) 3-[4-(piperatsin-1-yyli)fenyyli]propionihappo-n-butyyliesteriä, 110 ml yhdistettä CH_2Cl_2 ja 8,2 g (82 millimoolia) trietyyliamiinia, tiputetaan lämpötilassa 0-5°C liuos, jossa on 11,0 g (54 millimoolia) 4-kloorisinnamoyylikloridia ja 50 ml yhdistettä CH_2Cl_2 . Seosta hämmennetään sen jälkeen 3 tuntia lämpötilassa 20°C, ravistetaan kaksi kertaa veden kanssa, kuivataan magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutetaan. Butanolista suoritettua uudelleenkiteytyksen jälkeen saadaan 14,8 g (60 % teor.) tuotetta, jonka sp. on 132-133°C, hydrokloridin sulamispisteen ollessa 204-207°C. Aine on valonherkkää.

Analogisella tavalla valmistetaan:

55 a) 4-{2-[1-(2-metyyli-3-fenyylipropionyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteri

4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]bentsoehappoetyyliesteri-dihydrokloridista ja 2-metyyli-3-fenyylipropionyliklo-

ridista. Saanto 96 % teor. öljymäistä emästä. Hydrokloridi sulaa lämpötilassa 188-189°C (etikkaesteri).

55 b) 4-{3-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]propyyli}bentsoehappoetyyliesteri

4-[3-(piperatsin-1-yyli)propyyli]bentsoehappoetyyliesteri-dihydrokloridista ja 4-klooribentsoyylikloridista.

Saanto 70 % teor. hydrokloridimonohydraattia, sp. 186-187°C.

55 c) 4-{1-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]prop-2-yyli}bentsoehappoetyyliesteri

4-[1-(piperatsin-1-yyli)prop-2-yyli]bentsoehappoetyyliesteridihydrokloridista ja 4-klooribentsoyylikloridista.

Saanto 78 % teor. hydrokloridia, sp. 234-235°C (etanoli).

Esimerkki 56

Saattamalla reagoimaan happokloridien tai sulfonyylikloridien kanssa analogisesti esimerkin 47 kanssa saadaan

3-[4-(piperatsin-1-yyli)fenyyli]propionihappo-n-butyyliesteristä seuraavat tuotteet:

56 a) 4-klooribentsoyylikloridin kanssa:

3-{4-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]fenyyli}propionihappo-n-butyyliesteri

Saanto 65 % teor. hydrokloridia, sp. 186-188°C (i-propaanoli)

56 b) Bentsolisulfokloridin kanssa:

3-{4-[1-(bentsolisulfonyyli)piperatsin-4-yyli]fenyyli}propionihappo-n-butyyliesteri

Saanto 69 % hydrokloridia, sp. 197-199°C, vapaan emäksen sulamispiste 60-62°C.

Esimerkki 57

3-{4-[1-(2-fenoksiopropyyli)piperatsin-4-yyli]
fenyyli}propionihappo

Seosta, joka käsittää 15 g (33 millimoolia) n-butyylimu-
esteriä, 100 ml 1 N NaOH-liuosta ja 100 ml metanolia,
hämmentetään 6 tuntia lämpötilassa 60°C. Sen jälkeen meta-
noli tislataan pois, seos asetetaan isoelektriseen pis-
teeseen suolahapolla ja saostuvasta rasvamaaisesta tuot-
teesta poistetaan vesi. Tuote liuotetaan 6 N suolahap-
poon, liuos laimennetaan vedellä ja saostuvat kiteet imu-
suodatetaan erilleen. Metanolista suoritettua uudelleen-
kiteytyksen jälkeen saadaan 6,5 g (43 % teor.) tuotetta,
sp. 202-204°C (hydrokloridi).

Analogisella tavalla saadaan vastaavista n-butyylimu-
reista:

57 a) 3-{4-[1-(4-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]fenyy-
li}propionihappo

Saanto 87 % teor. hydrokloridia, sp. 238-240°C

57 b) 3-{4-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]fe-
nyyli}propionihappo

Saanto 63 % teor., sp. 162-164°C (metanoli).

57 c) 3-{4-[1-(bentsolisulfonyyli)piperatsin-4-yyli]fe-
nyyli}propionihappo

Saanto 95 % teor. hydrokloridia, sp. 238-239°C

Esimerkki 58

3-[4-(1-n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli]fenyyli}propioni-
happo

Seosta, joka käsittää 17,0 g (30 millimoolia) 3-[4-(1-n-
heksadekyyli)piperatsin-4-yyli]fenyyli}propionihappo-n-
butyylimu-esteriä, 125 ml 1 N NaOH-liuosta ja 125 ml meta-
nolia, hämmentetään 6 tuntia lämpötilassa 60°C, minkä

jälkeen metanoli tislataan pois. Kylmästä vesifaasista saostuu kiteitä, jotka imusuodatetaan erilleen ja pestään vedellä. Kiteet liuotetaan kuumaan veteen ja hydrokloridi saostetaan 2 N suolahapolla. Imusuodatuksen, vesipesun ja kuivauksen jälkeen saadaan 13,0 g (85 % teor.) tuotetta, sp. 218-220°C. Metanolista vähän vettä lisäten uudelleenkiteytettynä saatu hydrokloridi sulaa lämpötilassa 219-221°C.

Esimerkki 59

3-{4-[1-(4-kloorifenylyli)piperatsin-4-yyli]fenyyli}propionihappo

Seosta, joka käsittää 12,0 g (27 millimoolia) otsikko-yhdisteen n-butyylimesteriä ja 120 ml 6 N suolahappoa, pidetään 8 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä jälkeen seos jäädytetään ja saostunut tuote imusuodatetaan erilleen. Laimennetulla suolahapolla suoritettua pesun jälkeen saadaan 9,1 g hydrokloridia, jonka sp. on 240-242°C (jääetikka)

Analogisesti edellisen kanssa saadaan vastaavasta metyyliesteristä

59 a) 4-[2-(piperatsin-1-yyli)propyyli]bentsoehappo
Saanto 88 % teor. dihydrokloridia, sp. 300°C (metanoli + 4 N suolahappo)

Esimerkki 60

3-{4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyyli}propionihappo-etyyliesteri

a) Seosta, joka käsittää 4,8 g (20 millimoolia) 4'-(2-bromietyyli)propiofenonia, 3,5 g (20 millimoolia) 1-bent-syyli-piperatsiinia, 5,5 g (40 millimoolia) jauhemaista kuivaa kaliumkarbonaattia ja 100 ml yhdistettä butanoni-2, pidetään 120 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä jäl-

keen imusuodatetaan kuumana, suodatuskakku pestään asetonilla ja yhdistetyt suodokset haihdutetaan. Jäännöksestä poistetaan liukenematon aine liuottamalla se metanoliin ja suodattamalla, minkä jälkeen metanoli tislataan pois ja jäännös otetaan eetteriin. Monta kertaa toistuvan vesipesun ja kuivauksen (Na_2SO_4) jälkeen hydrokloridi saostetaan HCl-pitoisella eetterillä. Imusuodatetaan, jäännös pestään eetterillä ja kuivataan. Saadaan 7,1 g (87 % teor.) 4'-[2-(1-bentsyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]propiofenonia hydrokloridina, jonka sp. on $280-282^\circ\text{C}$. Vapaa emäs sulaa lämpötilassa $51-53^\circ\text{C}$.

b) Seosta, joka käsittää 57,8 g (172 millimoolia) 4'-[2-(1-bentsyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]propiofenonia, 14,35 g (447 millimoolia) rikkiä ja 90,9 ml morfoliinia, pidetään 120 tuntia lämpötilassa 140°C , minkä jälkeen seos jäähdytetään ja sekoitetaan jääveteen, jolloin muodostuu plastinen massa. Massa otetaan yhdisteeseen CH_2Cl_2 , pestään kolme kertaa vedellä ja kuivataan (Na_2SO_4). Sen jälkeen haihdutetaan, jolloin jäljelle jää kvantitatiivisessa määrässä 3-{4-[2-(1-bentsyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli}propionihappotiomorfolidia tummanruskeana kiteytymättömänä öljynä, jota jatkokäsitellään raakana.

c) 5,3 g raakaa tiomorfolidia keitetään 15 tuntia yhdessä 15 ml:n erän kanssa väkevää suolahappoa, minkä jälkeen seosta käsitellään aktiivihieilellä ja se suodatetaan kuumana. Haihdutuksen jälkeen jäännös hierretään pienen vesimäärän kanssa, imusuodatetaan ja kiteytetään uudelleen asetonista. Saadaan 3,4 g 3-{4-[2-(1-bentsyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli}propionihappoa dihydrokloridina, jonka sp. on $246-247^\circ\text{C}$.

d) Kiehuvaan seokseen, joka käsittää 117 g (275 millimoolia) 3-{4-[2-(1-bentsyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli}propionihappodihydrokloridia ja 1,2 litraa abs.

etanolia, johdetaan hitaasti 18 tunnin ajan HCl-kaasua. Sen jälkeen seos jäädytetään ja imusuodatetaan. Saadaan 85,3 g (69 % teor.) 3-{4-[2-(1-bentsyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli}propionihappoetyyliesteriä dihydrokloridina, sp. 262-264°C (etanoli).

e) Seosta, joka käsittää 57 g (0,126 moolia) 3-{4-[2-(1-bentsyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli}propionihappoetyyliesteriä ja 200 ml etanolia, hydrataan lisäten 10-prosenttista palladiumhiiltä lämpötilassa 50°C ja vedynpaineessa 50 baariaravistusautoklaavissa, minkä jälkeen seoksen annetaan jäähtyä ja se suodatetaan. Haihdutuksen jälkeen jäännös liuotetaan eetteriin. Sitten dihydrokloridi saostetaan lisäämällä HCl-pitoista eetteriä. Dihydrokloridi hierretään etanolin kanssa ja imusuodatetaan erilleen. Saadaan 31,0 g (68 % teor.) 3-{4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyyli}propionihappoetyyliesteridihydrokloridia, sp. 243-244°C.

Esimerkki 61

3-{4-[2-(1-(4-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli}propionihappo-4-klooribentsyyliesteri

saadaan antamalla 3-{4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyyli}propionihapon (sp. 264-266°C) reagoida 2 moolin kanssa 4-klooribentsyylikloridia analogisesti esimerkin 60 kohdassa a) mainittujen olosuhteiden (K_2CO_3 /butanoni-2, 36 tuntia paluuvirtauslämpötilassa) mukaan. Saanto 62 % teor. dihydrokloridia, sp. 248-250°C.

Esimerkki 62

3-{4-[2-(1-(4-metoksibentsyyli)piperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli}propionihappoetyyliesteri

saadaan antamalla 3-{4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyyli}propionihappoetyyliesterin reagoida 4-metoksibentsyylikloridin kanssa analogisesti esimerkin 60 kohdan a)

kanssa yhdisteessä butanoni-2 kaliumkarbonaatin läsnäollessa. Reaktioaika 36 tuntia, saanto 71 % teor. dihydrokloridia. sp. 262-264°C (vesipitoinen etanoli).

Esimerkki 63

3-{4-[2-(1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli}propionihappoetyyliesteri

saadaan analogisesti esimerkin 47 kanssa 4-klooribentsoyylikloridista ja 3-{4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyyli}propionihappoetyyliesteristä. Saanto 80 % teor. hydrokloridia, sp. 222-223°C (etanoli).

Analogisesti edellisen kanssa saadaan

63 a) bentsolisulfokloridin kanssa:

3-{4-[2-(1-bentsolisulfonyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli}propionihappoetyyliesteri

Saanto 91 % teor., sp. 114-116°C (etanoli)

Esimerkki 64

3-{4[2-(1-(4-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli}propionihappo

Seosta, joka käsittää 0,1 moolia otsikkoyhdisteen 4-klooribentsyyliesteriä, 0,3 moolia 1 N KOH-liuosta ja saman tilavuuden metanolia, pidetään 6 tuntia lämpötilassa 50°C, minkä jälkeen metanoli tislataan pois. Alkalinen vesifaa-si uutetaan eetterillä, hapotetaan sen jälkeen 2 N suolahapolla. Imusuodatetaan ja kuivattua tuotetta käsitellään HCl-pitoisella eetterillä.

Saanto 83 % teor. dihydrokloridia, sp. 289-290°C.

Analogisella tavalla saadaan vastaavista etyyliestereistä seuraavat hapot:

64 a) 3-{4-[2-(1-(4-metoksibentsyyli)piperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli}propionihappo

Saanto 52 % teor. dihydrokloridia, sp. 277-278°C
(2 N suolahappo)

64 b) 3-[4-[2-(1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli]propionihappo
Saanto 76 % teor. hydrokloridia, sp. 249-250°C.

64 c) 3-[4-[2-(1-bentsolisulfonylipiperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli]propionihappo
Saanto 95 % teor., sp. 177-178°C, hydrokloridin sulamispiste 248-249°C

Esimerkki 65

4-[1-(n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli]kanelihappo

a) n-heksadekyylibromidista ja 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappoetyyliesteristä saadaan analogisesti esimerkin 60 kohdan a) kanssa 4-[1-(n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappoetyyliesteriä, saannon ollessa 73 % teor. ja sulamispisteen 73-75°C.

b) 4-[1-(n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappoetyyliesterin litiumalanaattipelkistyksen avulla eetterissä saadaan 4-[1-(n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli]bentsyylialkoholia, saannon ollessa 72 % teor. ja sulamispisteen 101-102°C.

c) Seosta, joka käsittää 16,0 g (38 millimoolia) bentsyylialkoholia, 250 ml metyleenikloridia ja 15 g mangaanidioksidia, hämmennetään 6 tuntia lämpötilassa 20°C, lisätään vielä 8,5 g mangaanidioksidia, hämmennetään edelleen 5 tuntia ja imusuodatetaan sen jälkeen. Ali-paineessa suoritettua haihdutuksen jälkeen kiteytetään jäännös uudelleen kerran ligroiinista ja kerran toluolista. Saadaan 7,3 g (46 % teor.) 4-[1-(n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli]bentsaldehydiä, sp. 72-73°C.

d) Seosta, joka käsittää 10,0 g (24 millimoolia) 4-[1-(n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli]bentsaldehydiä, 2,51 g (24 millimoolia) malonihappoa, 50 ml pyridiiniä ja 1,4 ml piperidiiniä, pidetään 3 tuntia lämpötilassa 90°C, minkä jälkeen seos jäädytetään, siihen lisätään pieni määrä eetteriä ja imusuodatetaan. Ligroininilla suoritettun pesun jälkeen hydrokloridi aikaansaadaan HCl-pitoisen eetterin avulla. Pyridiinihydrokloridin poistamiseksi hämmennetään veden kanssa, imusuodatetaan ja kuivataan. Metanolista suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen saadaan 5,9 g (47 % teor.) 4-[1-(n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli]kanelihappohydrokloridia, jonka sp. on 253-254°C.

Analogisella tavalla saadaan

4-[1-(2-fenoksiopropyyli)piperatsin-4-yyli]kanelihappo seuraavien vaiheiden kautta:

65 a 1) 4-[1-(2-fenoksiopropyyli)piperatsin-4-yyli]bentsoehappoetyyliesteri

2-fenoksiopropyylibromidista ja 4-(piperatsin-1-yyli)bentsoehappoetyyliesteristä

Saanto 54 % teor., hydrokloridin sp. 199-201°C (vesipitoisen etanoli)

65 b 1) 4-[1-(2-fenoksiopropyyli)piperatsin-4-yyli]bentsyylialkoholi aldehydin litiumalanaattipelkistyksen avulla. Saanto 80 % teor., sp. 82-83°C

65 c 1) 4-[1-(2-fenoksiopropyyli)piperatsin-4-yyli]bentsaldehydi hapettamalla bentsyylialkoholi magnesiumoksidin avulla. Saanto 65 % teor. väritöntä öljyä.

65 d 1) Seosta, joka käsittää 9,0 g (28 millimoolia) 4-[1-(2-fenoksiopropyyli)piperatsin-4-yyli]bentsaldehydiä, 2,9 g (28 millimoolia) malonihappoa, 40 ml pyridiiniä ja 1,5 ml piperidiiniä, hämmennetään 3 tuntia lämpötilassa

90°C. Sen jälkeen seos jäädytetään, kaadetaan jääveden päälle ja öljymäinen tuote otetaan etikkaesteriin. Haihdutetaan alipaineessa, jäännös liuotetaan laimeaan natronlipeään ja liuosta ravistetaan etikkaesterin kanssa. Vesifaasi hapotetaan suolahapolla, vaikeasti liukeneva hydrokloridi imusuodatetaan erilleen ja pestään vedellä. Metanolista suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen saadaan 7,0 g (63 % teor.) 4-[1-(2-fenoksiopropyyli)piperatsin-4-yyli]kanelihappoa hydrokloridina, sp. 208-211°C.

Esimerkki 66

4-[1-(n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli]kanelihappo

6,81 g (48 millimoolia) fosforipentoksidia suspendoidaan 100 ml:aan metyleenikloridia, lisätään 15,2 g (32 millimoolia) 3-{4-[1-(n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli]fenyyli} 3-hydroksipropionihappometyyliesteriä (väritön öljy, valmistettu pelkistämällä 3-{4-[1-(n-heksadekyyli)piperatsin-4-yyli]fenyyli}-3-oksopropionihappometyyliesteriä natriumboorihydridin avulla metanolissa) ja seosta kuumennetaan voimakkaasti hämmentäen 12 tuntia paluuvirtauslämpötilassa. Sen jälkeen erotetaan dekantoimalla rasvamaisesta polyfosforihaposta, nestefaasi haihdutetaan, haihdutusjäännös liuotetaan etanoliin ja liuosta kuumennetaan 6 tuntia lämpötilassa 85°C, kun siihen on lisätty 50 ml 2 N kalilipeää. Sitten etanoli tislataan pois, vesifaasi uutetaan eetterillä ja se hapotetaan 6 N suolahapolla. Saostunut tuote imusuodatetaan, pestään kylmällä 2 N suolahapolla ja kuivataan. Saadaan 8,8 g (56 % teor.) hydrokloridia, sp. 251-253°C.

Esimerkki 67

4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli} α - metyylikanelihappo

a) Saattamalla ekvimooliset määrät 1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsiinia ja 4-(2-bromietyyli)bentsaldehydin

glykoliasettaalia reagoimaan keskenään analogisesti esi-
merkin 21 kanssa saadaan 4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsaldehydin glykoliasettaalia,
saanto 71 % teor., sp. 75-77°C.

b) Seosta, joka käsittää 25 g (59,5 millimoolia) edellä
saatua glykoliasettaalia, 500 ml asetonia, 10 ml vettä ja
59,5 ml 2 N suolahappoa, pidetään 2 tuntia paluuvirtaus-
lämpötilassa, minkä jälkeen haihdutetaan. Kiteinen jään-
nös otetaan metyleenikloridiin ja liuosta ravistetaan
2 N soodaliuoksen kanssa. Pestään vedellä, kuivataan
(Na₂SO₄) ja haihdutetaan, jolloin jäljelle jää melkein
kvantitatiivisena saantona öljymäistä 4-{2-[1-(4-kloori-
sinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsaldehydiä.
Dihydrokloridin sulamispiste 255-258°C.

c) 2,92 g erään (60 millimoolia) natriumhydridiä (50-pro-
senttisenä öljysuspensionä) tiputetaan lämpötilassa 20°C
liuos, joka käsittää 14,5 g (60 millimoolia) 2-fosfono-
propanihappotrietyyliesteriä ja 50 ml abs. 1,2-dimetok-
sietaania. Seosta hämmennetään 10 minuutin ajan, minkä
jälkeen siihen tiputetaan liuos, jossa on 22,5 g (60 mil-
limoolia) 4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]
etyyli}bentsaldehydiä ja 50 ml abs. 1,2-dimetoksietaania,
jolloin lämpötila ei saa ylittää arvoa 30°C. Sen jälkeen
hämmennetään 20 minuuttia huoneenlämpötilassa, lisätään
hitaasti n. 50 ml vettä ja uutetaan eetterillä. Eetteri-
faasi pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja
haihdutetaan. Jäljelle jää 13,5 g (49 % teor.) öljy-
mäistä 4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]
etyyli}α-metyylikanelihappoetyyliesteriä. Sen dihydro-
kloridi sulaa lämpötilassa 276-280°C.

d) Liuosta, joka käsittää 12,0 g (26,5 millimoolia)
etyyliesteriä, 120 ml etanolia ja 55 ml 1 N kalilipeää,

hämmennetään 12 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen liuos väkevöidään haihduttamalla kolmanteen osaan, lisätään 50 ml vettä ja uutetaan useita kertoja eetterillä. Vesi-faasi hapotetaan suolahapolla. Saostunut sakka imusuodataan erilleen ja uutetaan kuumalla eetterillä. Saadaan 6,8 g (52 % teor.) 4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli} α -metyylikanelihapon dihydrokloridia, sp. 285-287°C.

Analogisella tavalla saadaan

67 a) 4-{2-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli} α -metyylikanelihappo
seuraavien välivaiheiden kautta:

a₁) 4-{2-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli} bentsaldehydiglykoliasetaaali

1-(4-klooribentsoyyli)piperatsiinista ja 4-(2-bromietyyli) bentsaldehydiglykoliasetaalista
Saanto 70 % teor., sp. 103-104°C

b₁) 4-{2-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli} bentsaldehydi

glykoliasetaalista
Saanto 91 % teor., sp. 71-73°C

c₁) 4-{2-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli} α -metyylikanelihappoetyyliesteri

4-{2-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli} bentsaldehydistä ja 2-fosfonopropaanihappotrietyyliesteristä

Raakasaanto 95 % teor. värittömänä öljynä, hydrokloridin sp. 235-239°C

d₁) Hydrolysoimalla esteri saadaan happo
Saanto 50 % teor. hydrokloridia, sp. 275-276°C (metanoli)

Esimerkki 68

4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}β-metyylikanelihappo

a) Antamalla 1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsiinin reagoida 4-(2-bromimetyyli)asetofenonin kanssa analogisesti esimerkin 22 kanssa saadaan 4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}asetofenonia.

Saanto 66 % teor. dihydrokloridia, sp. 266-267°C (vesipitoinen etanoli). Vapaa emäs sulaa lämpötilassa 64-65°C.

b) Liuokseen, joka käsittää 1,0 g (43 mg-atomia) natriumia ja 75 ml abs. etanolia, lisätään 6,3 g (28 millimoolia) fosfonoetikkahappotrietyyliesteriä, reaktion annetaan tapahtua 15 minuutin ajan, minkä jälkeen liuokseen tiputetaan liuos, jossa on 10,8 g (28 millimoolia) 4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli} asetofenonia ja 50 ml etanolia. 24 tunnin seisonnan jälkeen huoneenlämpötilassa suoritetaan haihdutus, jäännös liuotetaan eetteriin ja eetterifaasi uutetaan kaksi kertaa vedellä. Natriumsulfaatilla suoritettua kuivauksen jälkeen dihydrokloridi saostetaan HCl-pitoisella eetterillä. Imusuodatetaan, jäännös hierretään eetterin kanssa ja kiteytetään uudelleen HCl-pitoisesta etanolista. Saadaan 10,3 g (70 % teor.) 4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}β-metyylikanelihappoetyyliesterin dihydrokloridia, sp. 269-271°C.

c) Seosta, joka käsittää 9,3 g (17,6 millimoolia) etyyliesteridihydrokloridia, 150 ml etanolia ja 50 ml 2 N natronlipeää, hämmennetään lämpötilassa 45°C täydelliseen saippuoitumiseen saakka, minkä jälkeen alkoholi tislataan alipaineessa pois. Liuos laimennetaan pienellä määrällä vettä, uutetaan etikkaesterillä ja hapotetaan lopuksi suolahapolla. Imusuodatetaan, jäännös pestään vedellä ja asetonilla ja kiteytetään uudelleen HCl-pitoisesta ve-

destä. Saadaan 6,2 g (71 % teor.) 4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}^β-metyylikanelihapon dihydrokloridia, sp. 271-272°C.

Analogisella tavalla saadaan

4-{2-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}^β-metyylikanelihappoetyyliesteri seuraavalla tavalla:

a₁) Antamalla 1-(4-klooribentsoyyli)piperatsiinihydrokloridin reagoida 4-(2-bromietyyli)asetofenonin kanssa analogisesti esimerkin 22 kanssa saadaan 4-{2-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}asetofenonin hydrokloridia, saannon ollessa 62 % teor. ja sulamispisteen 212-214°C. Vapaa emäs on väritön öljy.

b₁) Otsikkoyhdiste saadaan analogisesti kohdan b) kanssa 4-{2-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}asetofenonista ja fosfonoetikkahappotrietyyliesteristä. Saostuva öljymäinen hydrokloridi saatetaan liukenemaan pienellä määrällä asetonia, minkä jälkeen lisätään eetteriä, jolloin kiteytyminen tapahtuu. Saanto 67 % teor. hydrokloridia, sp. 212-215°C (etanoli)

Esimerkki 69

3-{4-[2-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli]fenyyli}vohappo

a) Antamalla 1-etoksikarbonyylipiperatsiinin reagoida 4-(2-bromietyyli)asetofenonin kanssa analogisesti esimerkin 22 kanssa saadaan 4-[2-(1-etoksikarbonyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]asetofenonihydrokloridia, saannon ollessa 69 % teor. ja sulamispisteen 182-185°C (etanoli)

b) 4-[2-(1-etoksikarbonyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]asetofenonista ja fosfonoetikkahappotrietyyliesteristä saa-

daan analogisesti esimerkin 68 kohdan b) kanssa 4-[2-(1-etoksikarbonyylipiperatsin-4-yyli)etyyli] β -metyyli-kanelihappoetyyliesterin hydrokloridia, saannon ollessa 63 % teor. ja sulamispisteen 217-218°C (etanoli)

c) Normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa hydrataan seos, joka käsittää 25,0 g (60 millimoolia) 4-[2-(1-etoksikarbonyylipiperatsin-4-yyli)etyyli] β -metyylikanelihappoetyyliesterihydrokloridia, 500 ml metanolia, 75 ml 2 N suolahappoa ja lastankärjen verran 10-prosenttista Pd-hiiltä, minkä jälkeen imusuodatetaan, haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan 14,3 g (57 % teor.) 3-{4-[2-(1-etoksikarbonyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli}vohappoetyyliesterihydrokloridia, sp. 220-222°C.

d) Seosta, joka käsittää 14,0 g (34 millimoolia) 3-{4-[2-(1-etoksikarbonyylipiperatsin-4-yyli)etyyli]fenyyli}vohappoetyyliesterihydrokloridia ja 150 ml väkevää suolahappoa, pidetään 12 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä jälkeen haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen aetonista, joka sisältää pienen määrän 2 N suolahappoa. Saadaan 11,6 g (98 % teor.) 3-{4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyyli}vohapon dihydrokloridia, sp. 231-232°C.

e) 11,4 g 3-{4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyyli}vohapon dihydrokloridia liuotetaan 120 ml:aan etanolia ja liuokseen johdetaan 2 tunnin ajan kloorivetyä paluuvirtauslämpötilassa. Sen jälkeen liuos haihdutetaan puoleen tilavuuteen, jäädytetään, sekoitetaan eetterin kanssa ja imusuodatetaan. Saadaan 10,8 g (88 % teor.) 3-{4-[2-(piperatsin-1-yyli)etyyli]fenyyli}vohappoetyyliesterin dihydrokloridia, sp. 249-251°C (etanoli)

f) Antamalla edellä saadun vohappoetyyliesterin reagoida 4-klooribentsoyylidikloridin kanssa analogisesti esimerkin

55 kanssa saadaan 3-{4-{2-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyyli}vohappoetyyliesterin hydrokloridia, saannon ollessa 94 % teor. ja sulamispisteen 189-191°C (etanoli)

g) Otsikkoyhdiste saadaan hydrolysoimalla 3-{4-{2-[1-(4-klooribentsoyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}fenyyli}vohappoetyyliesteriä sellaisen seoksen kanssa, jonka käsittää 2 N natronlipeää ja etanolia, analogisesti esimerkin 64 kanssa. Suolahapon lisäyksen jälkeen tuote sisältää 4-klooribentsoehappoa. Tämä poistetaan hämmentämällä eetterin kanssa. Saanto 60 % teor. hydrokloridia, sp. 249-251°C (etanoli)

Esimerkki 70

4-{2-[1-(4-karboksisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo

Seosta, joka käsittää 4-{2-[1-(4-syaanisisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoetyyliesteriä sekä liuosta, jossa on yhtä suuret tilavuudet 10 N natronlipeää ja etanolia, kuumennetaan 3 tuntia lämpötilassa 130°C autoklaavissa, minkä jälkeen etanoli höyrystetään pois. Sitten seos hapotetaan väkevällä suolahapolla, jäädytetään voimakasti ja saostunut sakka imusuodatetaan erilleen. Vedestä suoritettua uudelleenkiteytyksen jälkeen saadaan 47 % teor. dihydrokloridia, jonka sp. on 274-276°C.

Esimerkki 71

1-(4-karboksifenetyyli)-4-[2-(4-karboksifenoksi)propyyli]piperatsiini

Seosta, joka käsittää 7,5 g (15 millimoolia) 1-(4-etoksi-karbonyylifenetyyli)-4-[2-(4-syaanifenoksi)propyyli]piperatsiinidihydrokloridia ja 75 ml väkevää suolahappoa, pidetään 12 tuntia paluuvirtauslämpötilassa. Sen jälkeen jäädytetään, imusuodatetaan ja jäännös kiteytetään uudel-

leen 1 N suolahaposta. Saadaan 5,2 g (70 % teor.) dihydrokloridia, sp. 270-271°C.

Esimerkki 72

1-(4-karboksifenetyyli)-4-[2-(4-asetaminofenoksi)propyyli]piperatsiini

Seosta, joka käsittää 9,3 g (18,9 millimoolia) 1-(4-karboksifenetyyli)-4-[2-(4-aminofenoksi)propyyli]piperatsiini-nitrihydrokloridia ja 50 ml asetanhydridiä, pidetään 2 tuntia lämpötilassa 100°C, minkä jälkeen se jäähdytetään. Saostunut sakka imusuodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen etikkahaposta. Saadaan 8,2 g (87 % teor.) dihydrokloridia, sp. 234-235°C.

Esimerkki 73

1-(4-etoksikarbonyylifenetyyli)-4-[2-(4-aminofenoksi)propyyli]piperatsiini

Saadaan hydraamalla normaalipaineessa 1-(4-etoksikarbonyylifenetyyli)-4-[2-(4-nitrofenoksi)propyyli]piperatsiini-dihydrokloridia etanolissa 10-prosenttisen palladiumhiilen läsnäollessa lisäten 10 tilavuus-% 2 N-suolahappoa. Katalyytti suodatetaan erilleen, suodos haihdutetaan alipaineessa ja jäännös hierretään kylmän etanolin kanssa. Saanto 80 % teor. dihydrokloridia, sp. 260-261°C.

Esimerkki 74

4-{2-[1-(3-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappodietyyliamidi

Seosta, joka käsittää 5,0 g (11 millimoolia) 4-{2-[1-(3-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappodihydrokloridia, 50 ml tionyylikloridia ja 2 tippaa yhdistettä DMF, pidetään 4 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä jälkeen seos jäähdytetään ja imusuodatetaan. Happokloridi pestään abs. eetterillä, liuotetaan yhdisteeseen THF ja liuokseen lisätään 8,1 g dietyyliamiinia. 30 mi-

nuutin hämmennyksen jälkeen dietyyliamiinihydrokloridi imusuodatetaan erilleen, suodos haihdutetaan, jäännös otetaan eetteriin ja liuos sekoitetaan HCl-pitoisen eetterin kanssa. Saostunut dihydrokloridi imusuodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen etanoli/2 N suolahapposeoksesta. Saadaan 3,6 g (66 % teor.) dihydrokloridia, sp. 251-252°C.

Esimerkki 75

4-{2-[1-(2-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo(2-hydroksietyyliamidi)

Liuokseen, joka käsittää 11,0 g (24,4 millimoolia) 4-{2-[1-(2-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoyliklorididihydrokloridia (valmistettavissa hapon dihydrokloridista keittämällä 3 tunnin ajan tionyylikloridilylimäärän kanssa, haihduttamalla ja uuttamalla ligroinilla, saanto 98 % teor., sp. 260°C) ja 10 ml abs. pyridiiniä, lisätään hämmentäen lämpötilassa 20°C 10 ml etanoliamiaania, liuoksen annetaan seistä yön yli, minkä jälkeen se kaadetaan noin 100 ml:aan vettä. Saostunut sakka pestään natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivataan ja kiteytetään uudelleen vesipitoisesta etanolista. Saadaan 5,0 g (51 % teor.) tuotetta, sp. 121-122°C.

Esimerkki 76

4-{2-[1-(2-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoamidi

Liuokseen, joka käsittää 14,2 g (31,5 millimoolia) 4-{2-[1-(2-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoyliklorididihydrokloridia ja 150 ml dioksaania, tiputetaan huoneenlämpötilassa hämmentäen 30 minuutin aikana liuos, joka sisältää 100 ml väkevää ammoniakkaa 50 ml:ssa dioksaania. Hämmennetään edelleen 30 minuuttia, minkä jälkeen lisätään niin paljon vettä, että amidi saostuu. Imusuodatuksen, kuivauksen ja toluolista suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen saadaan 8,5 g (75 % teor.) amidia, sp. 170-173°C.

Esimerkki 77

4-{2-[1-(2-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappo(2-dietyyliaminoetyyliesteri)

Seosta, joka käsittää 9,45 g (21 millimoolia) 4-{2-[1-(2-klooribentsyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoeyliklorididihydrokloridia, 50 ml metyleenikloridia ja 3,3 g (28 millimoolia) 2-dietyyliaminoetanolia, pidetään 3 tuntia paluuvirtauslämpötilassa, minkä jälkeen seos jäähdytetään ja siihen sekoitetaan samentumiseen saakka eetteriä. Paksu sakka saostuu hitaasti. Sakka imusuodatetaan erilleen, pestään sek-butanolilla sekä liuotetaan kuumana sek-butanolin ja etanolin seokseen. Jäähdyttämällä ja osaksi haihuttamalla liuos saadaan 5,0 g (35 % teor.) dihydrokloridia, sp. 220-221°C.

Esimerkki 78

4-{1-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]prop-2-yyli}bentsoehappo

a) Antamalla 1-bentsyylipiperatsiinin reagoida 4-(1-bromi-prop-2-yyli)bentsoehappoetyyliesterin kanssa analogisesti esimerkin 23 kanssa saadaan 4-[1-(1-bentsyylipiperatsin-4-yyli)prop-2-yyli]bentsoehappoetyyliesteriä dihydrokloridina, saannon ollessa 80 % teor. ja sulamispisteen 235-236°C (etanoli).

b) Hydraamalla kohdassa a) saatu yhdiste esimerkin 20 kohdassa b) mainituissa olosuhteissa, saadaan 4-[1-(piperatsin-1-yyli)prop-2-yyli]bentsoehappoetyyliesterin dihydrokloridia, saannon ollessa 62 % teor. ja sulamispisteen 245-246°C (vesipitoinen etanoli).

c) Antamalla 4-kloorisinnamyylikloridin reagoida 4-[1-(piperatsin-1-yyli)prop-2-yyli]bentsoehappoesterin dihydrokloridin kanssa metyleenikloridissa trietyyliamiinin läsnäollessa (analogisesti esimerkin 25 kanssa) saadaan

4-[1-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]prop-2-yyli]bentsoehappoetyyliesterin dihydrokloridia, saannon ollessa 81 % teor. ja sulamispisteen $249-250^{\circ}\text{C}$ (etanoli).

d) Otsikkoyhdiste saadaan dihydrokloridina saippuoimalla 16 tunnin ajan kohdassa c) saatua etyyliesteriä vesipitoisella suolahapolla kiehumälämpötilassa (analogisesti esimerkin 34 kanssa). Sulamispiste $290-291^{\circ}\text{C}$ (jääetikka) ja saanto 64 % teor.

Esimerkki 79

4-[2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]propyyli]bentsoehappo

a) Seokseen, joka käsittää 15,5 g (88 millimoolia) 1-bentsyyli-piperatsiinia ja 200 ml abs. metanolia, lisätään niin paljon kloorivetytypitoista metanolia, että pH saavuttaa arvon 5. Sen jälkeen lisätään 15,3 g (80 millimoolia) 4-(2-okso-propyyli)bentsoehappometyyliesteriä ja 3,5 g (55 millimoolia) natriumsyaaniboorihydridiä, seosta hämmennetään 4 vuorokauden ajan huoneenlämpötilassa ja seos sekoitetaan väkevän suolahapon kanssa. Jakosaostamalla eetterillä saadaan 19,2 g (57 % teor.) 4-[2-(1-bentsyyli-piperatsin-4-yyli)propyyli]bentsoehappometyyliesterin dihydrokloridia, sp. 256°C .

b) Kohdan a) mukaan saatu bentsyyliyhdiste hydrataan metanoliliuoksessa palladium-hiilen läsnäollessa lämpötilassa 50°C ja normaalipaineessa ja sakka kiteytetään uudelleen metanolista. Saadaan 4-[2-(piperatsin-4-yyli)propyyli]bentsoehappometyyliesterin dihydrokloridia, saannon ollessa 76 % teor. ja sulamispisteen 238°C .

c) Antamalla vapaan 4-[2-(piperatsin-1-yyli)propyyli]bentsoehappometyyliesterin reagoida 4-kloorisinnamyylikloridin kanssa yhdisteessä butanoni-2 kaliumkarbonaatin läsnäollessa (analogisesti esimerkin 23 kanssa) saadaan

4-{2-[1-(4-kloorisinnamyyli)piperatsin-4-yyli]propyyli}bentsoehappometyyliesteriä. Saanto 71 % teor. dihydrokloridia, sp. 263°C (metanoli + 2 N suolahappo).

d) Hydrolysoimalla metyyliesteri analogisesti esimerkin 64 kanssa saadaan otsikkoyhdiste dihydrokloridina, saannon ollessa 84 % ja sulamispisteen 286°C (etanoli + 2 N suolahappo).

Esimerkki 80

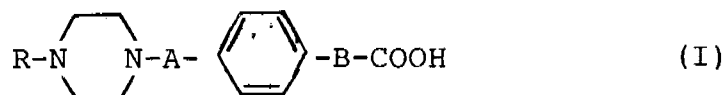
Tabletteja, joista kukin sisälsi 20 mg 4-{2-[1-(2-fenoksi-propyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoa, valmistettiin seuraavan koostumuksen mukaisesti:

4-{2-[1-(2-fenoksi-propyyli)piperatsin-4-yyli]etyyli}bentsoehappoa	20 g
Laktoosia	160 g
Tärkkelystä	158 g
Magnesiumstearaattia	2 g

Yllämainittu yhdiste jauhettiin hienoksi ja sekoitettiin laktoosin ja tärkkelyksen kanssa. Seos rakeistettiin tavanomukaisesti. Magnesiumstearaatti lisättiin granulaattiin ja seoksesta puristettiin 1000 tablettia, joista kunkin paino oli 0,24 g.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisten karboksyylihappojen valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



jossa

A on valenssisidos tai alempi alkyleeniketju,

B on valenssisidos tai tyydyttynyt tai tyydyttymätön alempi alkyleeniketju ja

R on vetyatomi, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyllillä, karboksyyllillä, sulfonihapporyhmällä tai mahdollisesti yhdellä tai useammalla alemmalla alkyylillä, alemmalla alkoksilla, halogeenillä, nitrolla, syaanilla, karboksyyllillä tai asyyliaminolla substituoitulla fenoksi-ryhmällä,

aralkyyliketju, jonka aryyliosaa voi mahdollisesti käsittää yhden tai useamman halogeeniatomin, hydroksyyli-, alemman alkoksi-, syaani-, karboksyyli-, nitro-, asyyliamino-, alemman alkyyli- tai trifluorimetyyliryhmän ja jonka alkyliosaa on mahdollisesti tyydyttymätön sekä voi sisältää enintään 4 C-atomia,

fenasyyliryhmä, jonka fenyylitähde voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenillä, hydroksillä tai alemmalla alkyylillä, alifaattisen, aralifaattisen tai aro-maattisen karboksyyli- tai sulfonihapon asyylitähde, jolloin aryylitähde voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenillä, hydroksi- tai alemmalla alkyyliryhmällä, tai

aryylitähde, joka voi olla substituoitu halogeenillä, trifluorimetyylillä, fenyyllillä, 4-klooribentsoyyllillä tai 4-kloorifenoksilla,

sillä edellytyksellä, että kun A on valenssisidos, R ei

^{laatuun 7 out. 1963.}
 saa olla vety, metyyli, etyyli, hydroksietyyli tai fenyy-
 li,
 sekä niiden fysiologisesti vaarattomien suolojen, niiden
 esterien ja amidien valmistamiseksi, t u n n e t t u
 siitä, että sinänsä tunnetulla tavalla

a) kaavan II mukainen yhdiste



joko

saatetaan reagoimaan N_1 -suojatun piperatsiinin kanssa ja
 suojaryhmän lohkomisen jälkeen substituentti R liitetään
 alkyloinnin tai asyloinnin avulla

tai

saatetaan reagoimaan valmiiksi substituentilla R monosubs-
 tituoidun piperatsiinin kanssa

tai

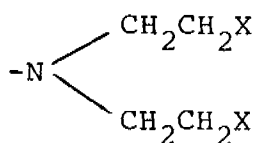
b) kaavan III mukainen yhdiste



saatetaan reagoimaan kaavan IV



mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin jompikumpi tähteistä X_1
 ja X_2 merkitsee NH_2 -ryhmää ja toinen ryhmää



jolloin kummassakin ylläolevassa menetelmässä

A ja R merkitsevät samaa kuin edellä,
 X on reaktiivinen tähde,
 B on valenssisidos, tyydyttynyt tai tyydyttymätön alempi alkyleeniketju tai tällaiseksi ryhmäksi muutettavaissa oleva tähde ja
 Y on happoamidi- tai -COOR_2 -ryhmä, jossa R_2 merkitsee vetyä tai alempaa alkyyliryhmää tai näiksi ryhmiksi muutettavissa olevaa tähdettä,
 minkä jälkeen saadut yhdisteet mahdollisesti muutetaan vapaaksi karboksyylihapoksi, sen suoloiksi estereiksi tai amideiksi, sekä ryhmät B mahdollisesti muutetaan tyydyttyneiksi tai tyydyttymättömiksi alemmiksi alkyyliketjuiksi tai tähde R vaihdetaan toiseksi tähteeksi R.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
 n e t t u siitä, että B on valenssisidos ja A sekä R merkitsevät samaa kuin edellä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
 n e t t u siitä, että B on CH_2 -ryhmä ja A on alempi alkyleeniketju sekä R merkitsee samaa kuin edellä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
 n e t t u siitä, että A on $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ja B on valenssisidos sekä R merkitsee samaa kuin edellä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukaisella menetelmällä valmistettujen yhdisteiden käyttö lipidipitoisuuden kohoamisen torjuntaan veressä.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland _____
 Iso-Britannia - Storbritannien 1299172
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike _____
 Ruotsi - Sverige _____
 Saksa - BRD - Tyskland _____
 Sveitsi - Schweiz _____
 Tanska - Danmark _____
 USA 3641040

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

On.

Allekirjoitus