

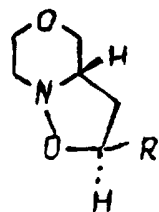
- (11) Patento numeris: **3370** (51) Int.Cl.<sup>5</sup>: **C07D 265/30,**  
**C07D 295/24**
- (21) Paraiškos numeris: **IP602**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 02**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**
- (45) Patento paskelbimo data: **1995 08 25**
- (60) SU duomenys: **PCT/SE 90/00323, 1990 05 14**  
**SU 4894641, 1991 01 23**
- (31,32,33) Prioritetas: **8901837, 1989 05 24, SE**  
**8901838, 1989 05 24, SE**
- (72) Išradėjas:  
**Bert Thelin, SE**  
**Ellsabeth Seifert, SE**  
**Arne Nilsson, SE**
- (73) Patento savininkas:  
**KABI PHARMACIA AB, Rapskatan 7, S-751 82 Uppsala, SE**
- (74) Patentinis patikėtinis:  
**Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT**
- 

(54) Pavadinimas:  
**Delmopinolo gavimo būdas, tarpiniai junginiai šiam būdui įgyvendinti**

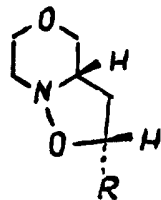
(57) Referatas:

Išradime aprašoma naujas 3-(4-propilheptil)-morfolin-etanolio (delmopinolo) gavimo būdas, panaudojant tarpinius produktus, kurių formulės:

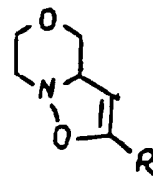
LT 3370 B



IV-anti



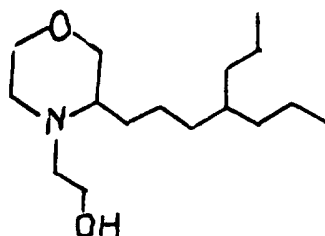
IV-sin



V

kuriuose R - 2-propilpentilas, kuriame gali būti viena, dvi arba trys vidinės nesočios jungtys, arba 2-pakeistas-2-propilpentilas, kuriame gali būti viena arba dvi vidinės nesočios jungtys ir kuriame pakaitas 2 padėtyje yra atskylanti grupė.

Šis išradimas apima naują delmopinolo (rec INN) sintezės būdą bei naujus tarpinius junginius, naudojamus šioje sintezėje.



Delmopinolas

5

Delmopinolas yra junginys, kuris parodė daug žadančius rezultatus, kaip dėmių inhibitorius. Todėl jį galima panaudoti kaip komponentą burnos skalavimui, arba dantų pastose. Delmopinolas yra morfolino darinys, aprašytas JAV patente Nr. 4636382. Šiame patente taip pat aprašyti ir kai kurie pramoniniai metodai, kuriuos galima panaudoti tokio tipo morfolino junginių gamybai. Iki šiol dideli kiekiai delmopinolo su priimtinomis išieigomis buvo gaminami pagal procesą, susidedantį iš 16 stadijų. Savaime aišku, kad tokiam pramoniniam procesui reikia daug laiko ir pastangų. Todėl pribrendo būtinybė sukurti tokį pramoninį būdą, kuriam reikėtų mažiau laiko ir pastangų, ir kad juo būtų galima gauti didelius junginio kiekius su priimtinomis išieigomis.

20

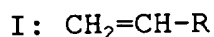
Šiame išradime ir yra tokios problemos sprendimas.

Pagal šį išradimą, tarpiniai izoksazolidinai (IV) ir izoksazolinai (V), taip pat ir delmopinolas, 3-(4-propilheptil)-4-morfolin-etanolis, gaunami procese, kuris susideda iš šių stadijų:

25

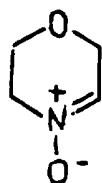
a) 4-propilheptilo mono- ir polinesočiųjų I ir II, turinčių galinę etileno arba acetileno jungtį

30



kur R - 2-propilpentilas, kuriame gali būti viena, dvi arba trys vidinės nesočios jungtys, arba 2-pakeistas-2-propilpentilas, kuriame gali būti viena arba dvi nesočios jungtys ir kurio pakaitas 2-je padėtyje yra atskylanti grupė, gavimas;

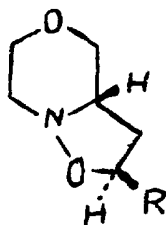
b) 4-propilheptilo mono- ir polinesočiųjų junginių (I ir II) reakcija su morfolino nitronu (III)



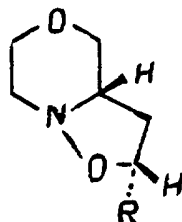
III

10

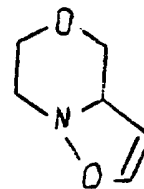
kurioje susidaro IV ir V junginiai;



IV-anti



IV-sin

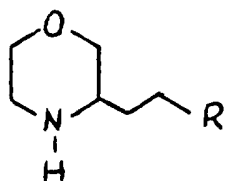


V

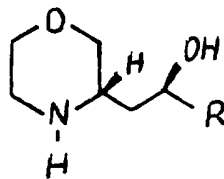
kuriuose R yra toks pats, kaip ir junginiuose I ir II;

15

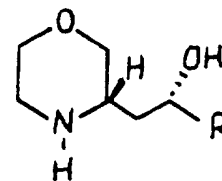
c) redukcinis IV ir V junginių žiedo atidarymas, susidarant junginiams VI a, VI b ir VI c, kurių formulės:



VI a



VI b



VI c

d) VI b ir VI c junginių pavertimas į atitinkamus chloro analogus;

5 e) d stadijoje gautų junginių pavertimas į VI a junginį; ir

f) junginio VI a alkilinimas į 3-(4-propilpentil) morfolinetanolį (delmopinolą).

10 4-propilheptilo mono- ir polinesotieji junginiai gaunami pagal 1-5 pavyzdžiuose aprašytas metodikas.

15 Atskylanti grupė a stadijoje gali būti bet kuri iš įprastų atskylančių grupių, ir paprastai pasirenkama kuri nors iš šių: hidroksilo, alkoksilo, acetoksilo arba tetrahidropiralinoksilo.

20 Morfolino nitronas III, naudojamas b stadijoje, gali būti gautas, oksidinant N-hidroksimorfoliną, pvz., geltonuoju gyvsidabrio oksidu, paladžiu arba kitais oksidatoriais, arba iš tos pačios pradinės medžiagos fotocheminio arba elektrocheminio oksidavimo būdu. Jis taip pat gali būti gautas ir iš morfolino, oksidinant jį 2-(fenilsulfonil)-3-feniloksiaziridinu, arba katalitinio oksidavimo būdu, naudojant vandenilio peroksidą ir katalizatorių, pvz., seleno dioksidą arba natrio volframata.

30 Morfolino nitronas yra nepakankamai stabilus, todėl jis neišskiriamas, o naudojamas tiesiai reakcijai su nesočiais junginiais I ir II.

35 IV-anti ir IV-sin (racematas) junginiai gaunami pagal 6-12 pavyzdžiuose duotą aprašymą su patenkinamomis išeigomis, o nesureagavę pradiniai junginiai gali būti lengvai išskirti ir vėl paleisti į reakciją. Susidarę junginiai yra diastereomerai, kurių santykis yra 90-98%

IV-anti ir 2-10% IV-sin. Aduktų stereochemija nustatyta pagal analogiją (žr. pvz. C. Hootele et al., Bull.Soc.Chim.Belg., 1987, 96, 57 ir šiame darbe duotas nuorodas). Junginio IV stereochemija, taip pat ir nesotumo laipsnis nėra sintezę lemiantys faktoriai. Perėję per kitas stadijas, visi IV junginiai duoda vieną ir tą patį galutinį produktą.

C stadiją galima realizuoti, veikiant IV ir V junginius geriausia rūgštimi, pvz., para-toluolsulforūgštimi, tirpikliu naudojant žemesnį alkoholi, pvz., (geriausia) izopropanolį, redukcinėse sąlygose.

Redukcijai naudojamas vandenilis (geriausia 3-7 atmosferų slėgis) ir katalizatorius, geriausia Pd-C.

D stadija realizuojama, veikiant c stadijos reakcijos mišini chlorinančiu agentu; geriausia virinti su tionilo chloridu.

E stadijoje junginiai, gauti d stadijoje, dechlorinami hidrintais; katalizatoriumi geriausia naudoti Renėjaus nikeli.

F stadijoje IVa junginys alkilinamas, veikiant geriausia chloretanolio ir kalio jodidu, ir kartas nuo karto pridėdant kalio hidroksido; susidaro norimas 3-(4-propilheptil)-4-morfolin-etanolis.

Kaip nurodyta paraiškoje, svarbiausias šio išradimo aspektas yra tarpinių produktų IV ir V gavimas, kadangi jie yra svarbiausi tarpiniai produktai delmopinolo gavimui.

Toliau išradimas iliustruojamas pavyzdžiais, kur 1-5 pavyzdžiuose aprašoma galutinių alkenų/alkinų gavimas. 6-12 pavyzdžiuose aprašoma izoksazolidinų (IV) ir

izoksazolinų (V) gavimas, o 13-15 pavyzdžiuose duotas galutinio produkto - delmopinolo - gavimas.

### Pavyzdžiai

5

#### 1 pavyzdys

##### 4-propil-1-hepteno (Ia) gavimas

- 10 100 g 4-propilheptilbromido ištirpinama 400 ml benzolo ir laipsniškai pridedama 90 g tret-BuOK, ištirpinto 300 ml dimetilsulfoksido. Temperatūra palaikoma žemesnė už 50°C. Mišinys maišomas 2 val., po to pridedama 15 600 ml vandens. Organinis sluoksnis atskiriamas, o vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas petrolio eteriu (vir. temp. 40-60°C). Organinės fazės supilamos kartu ir plaunamos vandeniu ir druskos tirpalu. Džiovinama Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, nugarinamas tirpiklis ir distiliuojamas.
- 20 Išeiga 23,2 g (vir. temp. 56-59°C/75 torai). <sup>1</sup>H-BMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 1,09 (6H, CH<sub>3</sub>), 1,2 (9H, CH<sub>2</sub>CH), 2,0 (2H, CH<sub>2</sub>C=C), 4,8-5,1 (2H, CH<sub>2</sub>=C), 5,5-6,0 (1H, CH=C).

#### 2 pavyzdys

25

##### 4-propil-1,3-heptadieno (Ib) ir cis/trans-4-propil-1,4-heptadieno (Ic) gavimas

- 30 Į 80 g PBr<sub>3</sub> tirpalą 250 ml sauso dietilo eterio lėtai lašinamas 4-hidroksi-4-propil-1-heptenas -30 - -20°C temperatūroje. Po to 2 valandas temperatūra palaikoma -25 - -10°C intervale ir 15 valandų -5°C temperatūroje. Reakcijos mišinys išpilamas ant ledo (500 g) ir pridedama dietilo eterio (500 ml). Eterinis sluoksnis 35 atskiriamas, plaunamas NaHCO<sub>3</sub> tirpalu (2x250 ml), džiovinamas MgSO<sub>4</sub> ir nugarinamas. Liekana (60,0 g) pridedama į 1,8-diaza-biciklo/5,4,0/undek-7-eno (94 g)

tirpalą benzene (250 ml) ir šildoma su grįžtamu šaldytuvu 2 valandas. Atšaldoma, pridedama 1000 ml dietilo eterio ir eterinis sluoksnis plaunamas 5M HCl (2x300 ml) ir vandeniu (3x250 ml). Džiovinama MgSO<sub>4</sub> ir tirpiklis nugarinamas. Liekana (38,2 g) distilijuojama ir gaunama 30,6 g frakcijos, verdančios 48-56<sup>0</sup>C/8 torai. Dujinės chromatografijos metodu nustatyta, kad šioje frakcijoje yra 47% cis/trans-4-propil-1,4-heptadieno (neiškirta) ir 46% 4-propil-1,3-heptadieno, 1,4- ir 1,3-izomerai atskirti preparatyvine dujų-skysčio chromatografija (Perkin Elmer F 21), naudojant 12 m x 8 mm kolonėlę su 20% karbovaksu 20M, 180<sup>0</sup>C ir esant azoto slėgiui 1,9 atm.

<sup>1</sup>H-BMR (CDCl<sub>3</sub>):

1b: δ, 0,9 (6H, CH<sub>3</sub>), 1,3-1,5 (4H, CH<sub>2</sub>OC=C),  
1,9-2,2 (4H, CH<sub>2</sub>C=C)  
4,9-5,1 (2H, CH<sub>2</sub>=C), 5,8-5,9 (1H, C=CHO-C),  
6,5-6,7 (1H, C=CCH=C)

1c: δ, 0,8-0,9 (6H, CH<sub>3</sub>), 1,3-1,5 (2H, CH<sub>2</sub>CC=C)  
1,9-2,1 (4H, CH<sub>2</sub>C=C), 2,6-2,8 (2H, C=CCH<sub>2</sub>C=C),  
4,9-5,1 (2H, CH<sub>2</sub>=C), 5,1-5,3 (1H, CH=C),  
5,6-5,9 (1H, CH=C).

### 3 pavyzdys

#### 4-hidroksi-4-propil-1-hepteno (I d) gavimas

113 g 4-heptanolio tirpalas 1000 ml sauso dietilo eterio létai sulašinamas į alilmagnio bromido tirpalą, pagamintą iš 38,5 g Mg ir 178 g alilbromido 500-se ml sauso dietilo eterio. Po to, mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 10 valandų. Reakcijos mišinys išpilamas į 150 g ledo, 450 ml 20% NH<sub>4</sub>Cl ir 350 ml 5 M HCl mišini. Eterio sluoksnis atskiriamas, o vandeninis

sluoksnis ekstrahuojamas dietilo eteriu (3 x 300 ml). Organinės fazės supilamos kartu, plaunamos Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> tirpalu ir vandeniu, džiovinama Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir nugarinamas eteris. Liekana perdistiliuojama. Išeiga: 142 g  
5 (vir.temp. 38-40°C/0,1 toro).

<sup>1</sup>H-BMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 0,9 (6H, CH<sub>3</sub>), 1,3-1,6 (9H, CH<sub>2</sub>OH),  
2,1-2,3 (CH<sub>2</sub>C=C), 5,0-5,2 (CH<sub>2</sub>=C),  
5,6-6,1 (CH=C).

10

#### 4 pavyzdys

##### 2-propilpentiltozilato gavimas

15 Į 52 g 2-propilpentanolio ir 86 g para-  
toluolsulforūgšties mišinį 175 ml chloroformo 0-3°C  
temperatūroje ir azoto atmosferoje pridedama 48 g  
piridino. Mišinys laikomas 30 min. 0°C temperatūroje, o  
po to 19 valandų - kambario temperatūroje. Reakcijos  
20 mišinys atšaldomas ir pridedama 3 M HCl (300 ml).  
Organinis sluoksnis atskiriamas ir plaunamas vandeniu  
ir druskos tirpalu. Džiovinama Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, nugarinama ir  
gaunama 110 g 2-propilpentiltozilato.

25 <sup>1</sup>H-BMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 0,8 (6H, CH<sub>3</sub>), 1,1-1,8 (9H, CH<sub>2</sub>, CH),  
2,4 (3H, ArCH<sub>3</sub>), 3,9 (2H, OCH<sub>2</sub>),  
7,2-7,9 (4H, ArH).

#### 5 pavyzdys

30

##### 4-propil-1-heptino (IIa) gavimas

18,4 g ličio acetilenido kompleksas su etilendiaminu  
įdedamas į kolbą, užpildytą argonu. Po to pripilama  
35 dimetilsulfoksido (100 ml) ir mišinys atšaldomas iki  
15°C. Lėtai pridedama 50 g 2-propilpentil-para-toluol-  
sulfonato. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 1

val., po to, atsargiai ir energingai maišant, pripilama 50 ml vandens (temperatūra laikoma žemesnė už 35°C). Mišinys išpilamas į 600 ml vandens ir ekstrahuojamas heksanu (3x100 ml). Kartu supilti heksano ekstraktai  
5 plaunami druskos tirpalu ir džiovinami Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Heksanas nugarinamas, o liekana distiliuojama vakuume. Išeiga: 13,1 g (vir.temp. 75-80°C/85 torai).

<sup>1</sup>H-BMR (CDCl<sub>3</sub>): δ, 0,9 (6H, CH<sub>3</sub>), 1,3 (9H, CH<sub>2</sub>, CH), 1,9  
10 (1H, CH=C), 2,2 (2H, CH<sub>2</sub>C=C).

### 6 pavyzdys

**Izoksazolidinų (IV) ir izoksazolino (V) gavimo bendra  
15 metodika (A metodas)**

Į alkenų/alkinų su galinėmis nesočiomis grupėmis (10 g), morfolino (19 g) ir Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O (2,7 g) mišinį metanolyje (50 g) pridedama 35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (43 g) tokiu  
20 greičiu, kad virimo temperatūra būtų 50-60°C. Į mišinį, virintą 18 valandų 50-60°C temperatūroje, pridedama etanolio (100 ml). Didžioji metanolio/etanolio dalis nugarinama vakuume, pridedama vandens (300 ml) ir mišinys ekstrahuojamas dietilo eteriu (4x50 ml). Orga-  
25 ninis sluoksnis plaunamas vandeniu ir druskos tirpalu. Džiovinama Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, nugarinama ir gaunama izoksazolidinai (IV)/izoksazolinai (V). (Galima naudoti ir kitas tirpiklių kombinacijas, pvz., CHCl<sub>3</sub>, toluenas ir CH<sub>3</sub>CCl<sub>3</sub>).

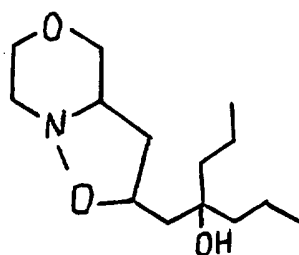
30

### 7 pavyzdys

**Izoksazolidino (IVd) gavimas (A metodas)**

35 70 g 35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pridedama į 31 g morfolino, 120 ml metanolio, 125 ml etanolio, 19 g 4-hidroksi-4-propil-1-hepteno ir 4,8 g Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>. 2 H<sub>2</sub>O mišinį tokiu greičiu, kad būtų palaikoma virimo temperatūra 50-60°C. Dar

pridedama 200 ml etanolio ir mišinys laikomas 18 valandų 50-60<sup>0</sup>C temperatūroje. Didžioji metanolio/etanolio dalis nugarinama gerame vakuume, po to pridedama 600 ml vandens, ir mišinys ekstrahuojamas eteriu (4x200 ml). Eterinis sluoksnis plaunamas 5 M HCl (4x100 ml) ir gaunama 13,5 g pradinės medžiagos. Rūgšties sluoksnis pašarminamas ir ekstrahuojamas eteriu. Džiovinama Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ir nugarinamas eteris. Gaunama 5,9 g IVd (90% anti - 10% sin).



IV d

10

### 8 pavyzdys

#### Izoksazolidino IVd gavimas (B metodas)

15 Į šaldomą 330 g morfolino ir 52 g Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O mišinį 400 ml vandens lėtai pridedama 735 g 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Reakcijos mišinio temperatūra palaikoma žemiau 20<sup>0</sup>C. Po to į 20 100 g 4-hidroksi-4-propil-1-hepteno tirpalą 900 ml metanolio, virinama su grįžtamu šaldytuvu, pridedama pusė gauto nitrono mišinio. Virinama dar 2,5 val., į šį verdantį mišinį pridedama kita pusė nitrono mišinio ir dar virinama 2,5 val. su grįžtamu šaldytuvu. Mišinys atšaldomas ir ekstrahuojamas tolunene (750 ml). Tolueno sluoksnis ekstrahuojamas 5 M HCl (650 ml). Iš organinės fazės išskirta 57 g pradinės medžiagos - 4-hidroksi-4-propil-1-hepteno. Vandeninė fazė pašarminama 5 M NaOH iki pH 8,8 ir ekstrahuojama toluene (500 ml). Džiovinama Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, nugarinamas tirpiklis ir gaunama 37 g 25 IVd (sin-anti stereomerų mišinys).

9-12 pavyzdžiai

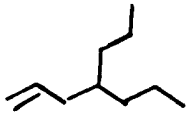
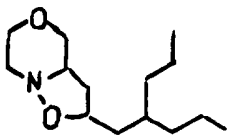
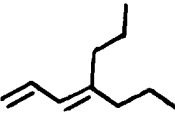
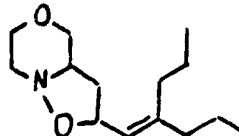
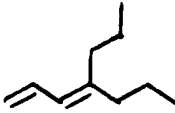
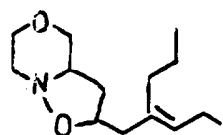
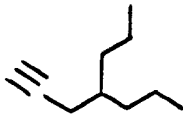
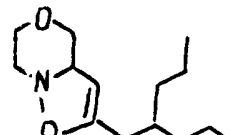
9-12 pavyzdžiai panaudoti 6 pavyzdyje aprašytų procesų patvirtinimui. Jie pateikti 1 lentelėje.

5

12 pavyzdyje Va produktas nebuvo išskirtas. Jo išeiga nustatyta <sup>1</sup>H-BMR (CDCl<sub>3</sub>) metodu: δ, 0,9 (6H, CH<sub>3</sub>), 1,3 (9H, CH<sub>2</sub>CH), 4,5 (1H, CH=C). Šis produktas buvo panaudotas kaip tarpinis produktas tolimesniam darbe; kokių nors pašalinių produktų susidarymo nebuvo pastebėta.

10

1 lentelė

Pvz. Nr.	Nesotus junginys	Produktas	Išeiga <sup>1)</sup> (%)	Sin/anti santykis <sup>2)</sup>
9		Ia  IVa	10	3:97
10		Ib  IVb	60	10:90
11		Ic  IVc	24	3:97 <sup>3)</sup>
12		IIa  Va	12	-

15

<sup>1)</sup> Išeigos neoptimizuotos.

<sup>2)</sup> Adukto stereochemija nustatyta iš analogijos (žr. pvz. C. Hootelè et al., Bull.Soc.Chim.Belg., 1987, 96, 57 ir šiame darbe duotos nuorodos).

20

<sup>3)</sup> Junginys IVc yra cis- ir trans-izomerų mišinys (50:50); kiekvieno izomero sin-anti santykis yra apie 3:97.

**13 pavyzdys****Izoksazolidino IVd redukcinis žiedo atidarymas**

5 Mišinys iš 10 g izoksazolidino IVd, 27 g para-  
toluolsulfurūgšties ir 1,5 g 10% Pd-C 100-te ml  
izopropanolio buvo purtomas Paro stiklinėje 70-80°C  
temperatūroje 15 valandų, esant 3-7 atmosferų  
vandenilio slėgiui. Po to, reakcijos mišinys  
10 atšaldomas, filtruojamas ir gerame vakuume nugarinamas  
izopropanolis. Pridedama perteklius 5 M NaOH ir mišinys  
ekstrahuojamas dietilo eteriu. Išdžiovinus ir nugarinus  
tirpiklį, gauta 8,8 g junginių VIa, VIb ir VIc mišinio  
(R=2-propilpentilas).

15

**14 pavyzdys****Hidroksialkilmorfolinų VIb ir VIc (R=2-propilpentilas)  
chlorinimas ir gautų junginių dechlorinimas**

20

15 ml tionilo chlorido pridedama į 5 g junginių VIa,  
VIb ir VIc (R=2-propilpentilas) mišinio, ištirpinto  
7 ml chloroformo. Mišinys maišomas 3 val. 20°C  
temperatūroje ir šildomas 1 val. su grįžtamu šaldytuvu.

25 Nugarinus tirpiklį, pridedama 5 M NaOH (25 ml) ir  
mišinys ekstrahuojamas dietilo eteriu (3x15 ml).  
Eteriniai ekstraktai supilami kartu ir plaunami  
vandeniu ir druskos tirpalu. Išdžiovinus ir nugarinus  
tirpiklį, gauta 4,8 g chlorintų analogų ir VIa.

30

Šis mišinys, pridėjus 5 g Renėjaus nikelio  
katalizatoriaus, 5 g trietilamino ir 250 ml dioksano,  
hidrinamas 24 val. 100°C temperatūroje, esant 120  
atmosferų vandenilio slėgiui. Reakcijos mišinys  
35 filtruojamas per ceolitą ir nugarinamas. Pridedama  
30 ml 5 M NaOH, ir mišinys ekstrahuojamas dietilo

eteriu (3x15 ml). Išdžiovinus ir nugarinus tirpiklį, išskirta 4,3 g gryno 3-(4-propilheptil)morfolino.

### 15 pavyzdys

5

#### 3-(4-propilheptil)-4-morfolin-etanolio gavimas

2,5 g 3-(4-propilheptil)morfolino, 3,5 g chloretanolio, 1,1 g kalio jodido ir 7 ml etanolio mišinys šildomas su grižtamu šaldytuvu 5 valandas. Po to pridedama 0,3 g KOH tirpalas 1,5 ml etanolio ir virinama su grižtamu šaldytuvu 2 valandas ir vėl pridedama 0,2 g KOH tirpalas 1,0 ml etanolio. Pavirinus dar 7 valandas su grižtamu šaldytuvu, pridedama trečioji porcija - 0,1 g KOH tirpalas 0,5 ml etanolio. Pavirinus dar 2 valandas, tirpiklis nugarinamas ir pridedama 10 ml vandens. Mišinys ekstrahuojamas dietilo eteriu (3x10 ml), organinės fazės supilamos kartu ir plaunamos vandeniui ir druskos tirpalu. Išdžiovinus ir nugarinus tirpiklį, išskirta 2,5 g 3-(4-propilheptil)-4-morfolin-etanolio.

20

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 3-(4-propilheptil)-morfolin-etanolio (delmopinolo) gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s t u o, kad  
5 atlieka šias reakcijas:

a) 4-propilheptilo mono- ir poli-nesočiųjų junginių, kurių formulės I arba II:



10

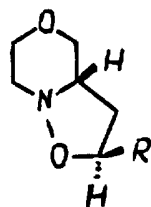
kuriose R - 2-propilpentilas, kuriame gali būti viena, dvi arba trys vidinės nesočios jungtys, arba 2-pakeistas-2-propilpentilas, kuriame gali būti viena arba dvi vidinės nesočios jungtys, o pakaitas 2-je  
15 padėtyje yra atskylanti grupė, gavimas;

b) 4-propilheptilo mono- ir poli-nesočiųjų junginių (I ir II) reakcija su morfolino nitronu (III)

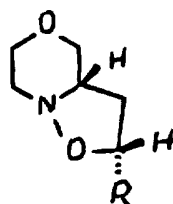


III

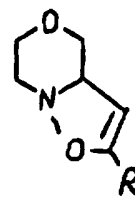
kurioje gaunami junginiai IV arba V:



IV-anti



IV-sin

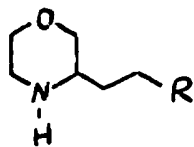


V,

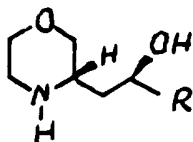
20

kuriuose R yra toks, kaip minėta aukščiau;

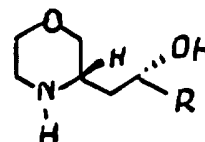
c) redukcinis junginių IV ir V žiedo atidarymas, susidarant junginiams VIa, VIb, ir VIc, kurių formulės:



VIa



VIb



VIc,

5 d) VIb ir VIc pavertimas į atitinkamus chlorintus darinius;

e) d stadijoje gautų junginių pavertimas į junginį VIa; ir

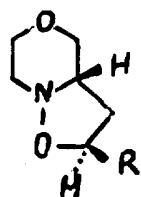
10 f) junginio VIa alkilinimas, susidarant delmopinolui (3-(4-propilheptil)morfolin-etanoliui).

15 2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atskylančias grupes pasirenka iš hidroksilo, alkoksilo, acetoksilo arba tetrahidropiranioksilo grupių.

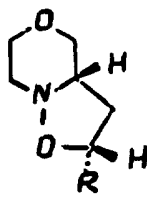
20 3. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nesotus junginys turi I formulę, kurioje R yra 2-propilpentilas, 2-propil-1-pentenilas, 2-propil-2-pentenilas arba 2-hidroksi-2-propilpentilas.

25 4. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nesotus junginys turi formulę II, kurioje R yra 2-propilenpentilas.

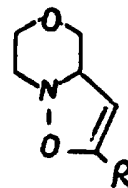
5. Tarpiniai junginiai, kurių formulės:



IV-anti



IV-sin



V,

5 kuriose R = 2-propilpentilas, kuriame gali būti viena, dvi arba trys vidinės nesočios jungtys, arba 2-pakeistas-2-propilpentilas, kuriame gali būti viena arba dvi vidinės nesočios jungtys ir kuriame pakaitas 2-je padėtyje yra atskylanti grupė.

10 6. Tarpiniai junginiai pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad atskylančią grupę pasirenka iš hidroksilo, alkoksilo, acetoksilo arba tetrahidropiranioksilo grupių.

15 7. Tarpiniai junginiai pagal 5 punktą, kurių formulė yra IV, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R yra 2-propilpentilas, 2-propil-1-pentenilas, 2-propil-2-pentenilas arba 2-hidroksi-2-propilpentilas.

20 8. Tarpiniai junginiai pagal 5 punktą, kurių formulė yra V, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R yra 2-propilpentilas.