



# SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT

87645

C (15) Patentti myönnetty  
Patent mellelet 10 03 1003

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07C 269/04

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	850588
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	13.02.85
(24) Alkupäivä - Löpdag	13.02.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	17.08.85
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.10.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
16.02.84 FR 8402326 P	16.02.84 FR 8402327 P

(71) Hakija - Sökande

1. Societe Nationale des Poudres et Explosifs, 12, quai Henri IV, 75181 Paris Cedex 04, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Barcelo, Gerard, 3, rue Mozart, Residence Claire-Joie, 91700 Ste Genevieve des Bois, France, (FR)  
 2. Senet, Jean-Pierre, 79 rue de la Gare, Herbeauvilliers-Buthiers, 77760 La Chapelle la Reine, France, (FR)  
 3. Sennyey, Gerard, 1 Place des 4 Pavés, Saint-Aubin, 91190 Gif sur Yvette, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

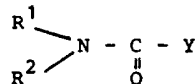
Karbamiinihappojohdosten valmistusmenetelmä  
Förfarande för framställning av karbaminsyraderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

Synthesis, vol. 11 (1971) p. 588-590

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on menetelmä, jolla valmistetaan karbamiinihappojohdoksia, joiden kaava on



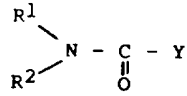
jossa R<sup>1</sup> tai R<sup>2</sup> on vetyatomi tai substituoitu tai substituimaton, tyydytetty tai tyydyttämätön alifaattinen, sykloalifaattinen tai heterosyklinen radikaali tai R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> muodostavat yhdessä renkaan, ja Y on OR, SR,  $-N \begin{array}{l} \diagup R^3 \\ \diagdown R^4 \end{array}$ , tai  $O - N = C \begin{array}{l} \diagup R^6 \\ \diagdown R^7 \end{array}$ ,

jolloin R on substituoitu tai substituimaton, tyydytetty tai tyydyttämätön alifaattinen tai sykloalifaattinen radikaali tai substituoitu tai substituimaton aromaattinen radikaali, R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup> tarkoittavat vetyatomia tai alifaattista, sykloalifaattista, aralifaattista, aromaattista tai heterosyklistä radikaalia tai muodostavat yhdessä renkaan, ja R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> tarkoittavat tyydytettyä tai tyydyttämätöntä, substituoitua tai substituimatonta alifaattista tai sykloalifaattista radikaalia, vetyatomia, alkyylitoradikaalia tai alkyylisoksidiradikaalia.

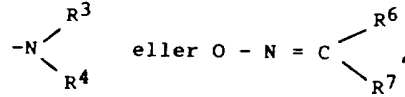
Menetelmässä saatetaan yhdiste, jonka kaava on  $NH \begin{array}{l} \diagup R^1 \\ \diagdown R^2 \end{array}$  reagoimaan α-halogenoidun johdoksen kanssa, jonka kaava on  $R^5 - \underset{\substack{| \\ X}}{CH} - O - \underset{\substack{\parallel \\ O}}{C} - Y$ , -5<sup>o</sup> - +150<sup>o</sup>C lämpötilassa halogeenivetyhapon akseptorin läsnäollessa.

Saadut karbamaatit, tiokarbamaatit tai ureat ovat hyvin hyödyllisiä, erityisesti pestisideinä.

Uppfinningen avser ett förfarande, varmed framställes karbaminsyraderivater med formeln



där  $R^1$  eller  $R^2$  är en väteatom eller en substituerad eller osubstituerad, mättad eller omättad alifatisk, cykloalifatisk eller heterocyklisk radikal eller  $R^1$  och  $R^2$  tillsammans bildar en ring, och  $Y$  är en  $OR$ ,  $SR$ ,



varvid  $R$  är en substituerad eller osubstituerad, mättad eller omättad alifatisk eller cykloalifatisk radikal eller en substituerad eller osubstituerad aromatisk radikal,  $R^3$  och  $R^4$  avser en väteatom eller en alifatisk, cykloalifatisk, aralifatisk, aromatisk eller heterocyklisk radikal eller bildar tillsammans en ring, och  $R^6$  och  $R^7$  avser en mättad eller omättad, substituerad eller osubstituerad alifatisk eller cykloalifatisk radikal, en väteatom, en alkyltoradikal eller alkyloxiradikal. I förfarandet bringas en förening med formeln



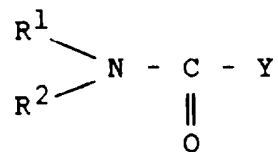
att reagera med ett  $\alpha$ -halogenerat derivat med formeln

$$R^5 - \underset{\substack{| \\ X}}{CH} - O - \underset{\substack{\parallel \\ O}}{C} - Y \quad \text{vid en temperatur av } -5^\circ - +150^\circ\text{C i}$$

närvaro en halogenvätesyra acceptor. De erhållna karbamaterna, tiokarbamaterna eller ureorna är synnerligen nyttiga, speciellt som pesticider.

Karbamiinihappojohdosten valmistusmenetelmä - Förfarande för framställning av karbaminsyraderivat

Keksinnön kohteena on uusi karbamiinihappojohdosten valmistusmenetelmä. Tarkemmin sanoen sen kohteena on menetelmä, jolla valmistetaan johdoksia, joilla on kaava



jossa Y on alkoholi-, merkaptani- tai amiiniryhmä. Nämä johdokset ovat siten karbamaatteja, tiokarbamaatteja tai ureoita.

Näiden yhdisteiden, esim. karbamaattien ja tiokarbamaattien valmistamiseen yleisimmin käytettyjä menetelmiä ovat esim. klooriformaatin tai tioklooriformaatin reaktio amiinin kanssa, jota on kuvattu artikkelissa: Chemical Review, 1964, 64, sivut 656-663, tai karbamylikloridin tai isosyanaatin reaktio alkoholin, fenolin tai merkaptaanin kanssa (Grignard: Traité de Chimie Organique, volyymi XIV, sivu 20-31).

Ureat taas saadaan useimmiten saattamalla isosyanaatti tai karbamylikloridi reagoimaan amiinin kanssa. Kun nämä ovat symmetrisiä, niitä voidaan valmistaa myös käsittelemällä amiinifosgeenilla (Grignard: vol. XIV, sivut 85, 30).

Näillä eri menetelmillä ei kuitenkaan aina voida valmistaa haluttuja yhdisteitä, tai ne ovat joskus vaikeita suorittaa.

Eräät lähtöaineet ovat:

- pysymättömiä, kuten on asianlaita monien klooriformaattien yhteydessä, esim. furfuryyli-, tert-butyyli- ja p-metoksibent-syyliklooriformaatit;
- toksisia, kuten isosyanaatit, fosgeeni ja erityisesti kevyet karbamylikloridit, jotka ovat karsinogeenisia;
- tai saastuttavia, kuten kevyet tioklooriformaatit.

Tutkimuksen avulla on yritetty löytää uusia teitä.

Muutamia yhdisteitä on valmistettu saattamalla dimetyylikarbo-naatti tai etyyli-fenyylidikarbo-naatti reagoimaan aniliinin kanssa katalyytin kuten uranyylinitraatin läsnäollessa. Saannot ovat kuitenkin hyvin alhaisia, seos on kuumennettava korkeaan lämpö-tilaan (100°C): US-patentti 3.763.217) ja sivutuotteita saadaan huomattavia määriä.

Difenyylidikarbo-naatti ei reagoi amiinien kanssa karbamaatiksi, paitsi katalyytin kuten 2-hydroksipyridiinin läsnäollessa (Noboru Yamazaki ja Todao Igudi, Fukuji Higashi, Journal of Polymer Science vol. 17, sivut 835-841 (1979)).

Muitakin karbamointiaineita on ehdotettu kuten:

- atsideja. Näiden synteesi suoritetaan useana vaiheena ja synteesi on hankala. Ne voivat hajota räjähdysmäisesti, kuten BOC-atsidi (Angew, Chem., Ind.Ed.Engl. 16, 1977 No. 2),
- useita kokeita on suoritettu hyvin erikoisluonteisilla karbo-naateilla, kuten seka-p-nitrofenyylikarbo-naateilla. Saadut sivutuotteet ovat vaikeasti poistettavissa,
- bikarbo-naatteja. Näiden synteesi on hyvin hankalaa ja kallista. Näin on erityisesti asianlaita tert.-butyyli-bikarbo-naatin kyseessä ollen. Lisäksi suojaryhmä häviää,
- fluoriformaatteja. Näiden valmistaminen on kuitenkin vaikeaa, koska on käytettävä ei-kaupallisia lähtöaineita, joita on hankalaa käsitellä, kuten CLCOF tai BrCOF.

Eräiden karbamaattien reaktiota amiinien kanssa on tutkittu. Urea saadaan vain sen jälkeen kun on kuumennettu korkeisiin, suuruusluokaltaan 150 - 230°C:een lämpötiloihin, ja edellyttäen että on käytetty katalyyttiä (Phillip Adams ja Frank A. Baron, Chemical Review, 1965, sivu 574).

Näissä eri menetelmissä muodostuu aina alkoholi tai fenoni, joka on usein vaikea poistaa, ja reaktio on reversible.

Eräissä tapauksissa on täysin mahdotonta valmistaa ureaa. Siten kun etyyli-N-imidatsolikarbamaatti saatetaan reagoimaan etyyliamiinin kanssa, muodostuu etyyli-N-etyylikarbamaattia ja imidatsolia eikä ureaa.

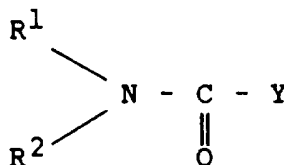
Hiilihapon  $\alpha$ -halogenoidun johdannaisen käyttö NH-ryhmän alkoksikarbonylointiin on kuvattu julkaisussa Synthesis, Vol. 11 (1971) s. 588-90. Julkaisun sivulla 588 esitetään kloorimetyleenikarbonaatin reaktio sekundäärisen amiinin tai ftalimidin kaliumsuolan kanssa ja mainitaan, että ainoastaan ftalimidin kaliumsuolan ansiosta saadaan N-alkyylioksikarbonyylftalimidi muodostumaan. Lisäksi ei esimerkkejä esitetä amiineista tai kloorimetyleenikarbonaateista.

Tämä lyhyt yhteenveto osoittaa tavanomaisten menetelmien rajat ja usein teiden kautta saadut niukat tulokset.

Sen vuoksi oli toivottavaa, että karbamiinihappojohdosten valmistamiseksi olis käytettävissä yleismenetelmä, joka olisi helppo suorittaa sekä vähemmän vaarallisten lähtöaineiden vuoksi että myös toimintaolosuhteiden ja sivutuotteiden poistamisen suhteen.

Käsillä olevan keksinnön mukaista menetelmää voidaan soveltaa hyvin monien erilaisten karbamiinihappojohdosten valmistamiseen. Erityisen sopiva se on, kun muut näihin johdoksiin johtavat tiet ovat sopimattomia.

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa karbamiinihappojohdoksia, joiden kaava on

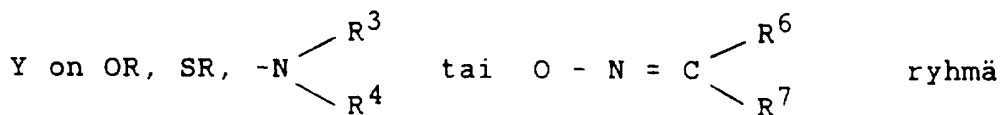


jossa

$R^1$  ja  $R^2$ , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat:

- vetyatomi,
- alifaattinen radikaali, jossa on 1 - 20 hiiliatomia,

- sykloalifaattinen tai aralifaattinen radikaali, jossa on korkeintaan 50 hiiliatomia, tai ne muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, piperidiino-, morfoliino-, heksametyyleeni-imino tai imidatsolirenkaan, jolloin alifaattinen, sykloalifaattinen, aralifaattinen radikaali tai mainittu rengas voi olla substituoitu happo-, alkoholi-, ester-, eetteri-, merkapto- tai aminoryhmällä,

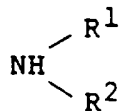


jossa R on alifaattinen radikaali, jossa on 1 - 12 hiiliatomia ja joka voi olla substituoitu halogeenilla tai furyyli- tai trimetyylisilyyliryhmällä;

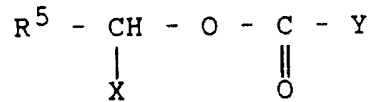
bentsyyli-, nitrobentsyyli-, fenyyli-, bentsofuranyyliryhmä, joka voi olla substituoitu alempi alkyyllilla, tai fluorenyylimetyyliryhmä;

R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup>, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vetyatomi, metyyli tai ne muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet imidatsolyylirenkaan, ja R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup>, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat alifaattinen radikaali, jossa on 1 - 12 hiiliatomia tai sykloalifaattinen radikaali, jossa on enintään 30 hiiliatomia ja jotka voivat olla substituoituja alempi alkyyli- tai toinen voi olla vetyatomi, metyyli- tai alempi alkyylioksiradikaali.

Tässä menetelmässä saatetaan aminoyhdiste, jonka kaava on



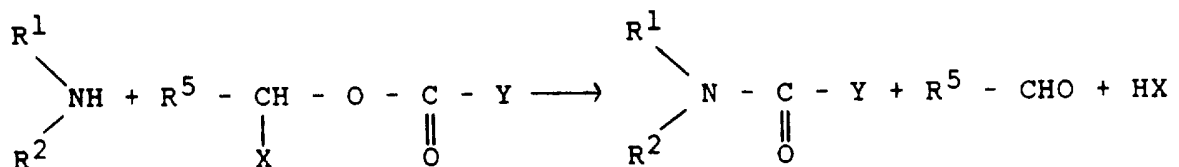
saatetaan reagoimaan halogeenivetyhapon akseptorin läsnäollessa lämpötiloissa välillä -5 ja +150°C hiilihapon α-halogenoidun johdoksen kanssa, jonka kaava on



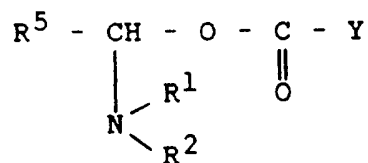
jossa  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  ja  $\text{Y}$  tarkoittavat samaa kuin edellä,  $\text{X}$  on fluori-, kloori- tai bromiatomi ja  $\text{R}^5$  on vetyatomi tai alifaattinen ryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomeja ja joka voi olla substituoitu halogeeniatomeilla.

Reaktio voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä.

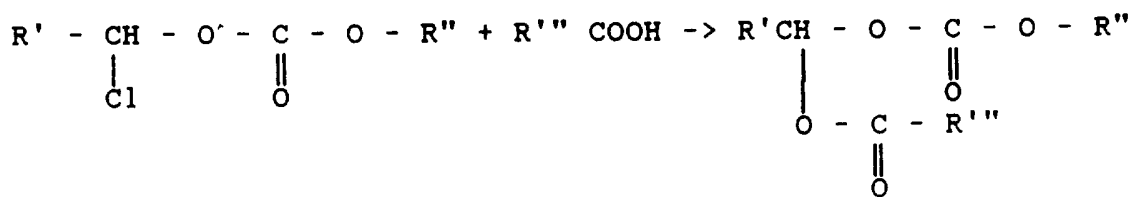
Reaktiokaavio voidaan kirjoittaa seuraavasti:



Yllättäen on havaittu, että  $\text{HX}$  eliminoituu, mutta että tähän ei liity amiiniryhmän  $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ > \text{N} \\ \text{R}^2 \end{array}$  kiinnittymistä hiileen, jossa on halogeeniatomi niin, että muodostuisi



kuten voitaisiin normaalisti odottaa ja kuten tapahtuu esim.  $\alpha$ -klooratun karbonaatin reaktiossa hapon kanssa:



(ASTRA - FR-patentti 2,201,870).

Menetelmässämme sen sijaan lohkeaa  $\alpha$ -halogenoitu johdos,  
 Y - C - ryhmä kiinnittyy aminoyhdisteen ryhmään ja muodostuu



aldehydi  $R^5\text{CHO}$ .

Vetypitoisena amino-lähtöaineena, jonka kaava on  $\begin{array}{c} R^1 \\ R^2 \end{array} > \text{NH}$ ,

voidaan käyttää ammoniakkia ja pääosaa tunnetuista primäärisistä tai sekundäärisistä amiineista.

Kun  $R^1$  tai  $R^2$  on alifaattinen radikaali, se sisältää parhaiten 1-20 hiiliatomia.  $R^1$  ja  $R^2$  voivat olla myös sykloalifaattinen tai aralifaattinen radikaali, jossa voi olla hiiliatomeja 50 asti, esim. bentsyyli-radikaali, tai ne voivat yhdessä muodostaa heterosyklin, esim. piperidiini, morfoliini tai imidatsolyli-reenkaan.

Ryhmiä  $R^1$  ja  $R^2$  substituentit voivat olla erilaisia ryhmiä kuten hiilivetyryhmiä tai happo-, alkoholi-, esteri-, eetteri-, merkapto- tai amino-funktionaalisia ryhmiä.

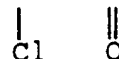
Hyödyllisiä amiineina mainittakoon metyyliamiini, dietyyliamiini, di-n-butyliamiini, isobutyliamiini, n-oktyyliamiini, etanoliamiini, bentsyyliamiini, N-metyyli-N-bentsyyliamiini, piperidiini, imidatsoli, heksametyyleeni-imiini, morfoliini ja dietanoliamiini.

Hyvin sopivia ovat myös peptidisynteesissä käytetyt luonnolliset tai synteettiset optisesti aktiiviset tai inaktiiviset tai raseemiset aminohapot.

Mainittakoon esim. L-fenyylialaniini, L-proliini, glysiini, L-tyrosiini, L-seriini, L-asparatiinihappo, proliini, etyyli-glysiini ja fenyyli-glysiini.

Toinen käytetty lähtöaine voi olla  $\alpha$ -halogenoitu karbamaatti, tiokarbamaatti tai karbamaatti. Parhaiten se on  $\alpha$ -kloorattu.

Tämän yhdisteen valmistaminen voidaan suorittaa erilaisilla tunnetuilla menetelmillä, esim. kloorattuja johdoksia varten  $\alpha$ -kloorattu klooriformaatti, jonka kaava on  $R^5\text{-CH-O-C-Cl}$ ,



saatetaan reagoimaan hydroksyloidun yhdisteen tai merkaptaa-  
nin kanssa, kuten on kuvattu M. Matznerin, R. Kurkjyn ja  
R.J. Cotterin artikkelissa (Chem. Rev. 64, s. 651-654 (1964)),  
tai amiinin kanssa menetelmällä, joka on kuvattu EP-hakemus-  
julkaisussa nro 45234 tai hakemuksessa 83/401766.7.

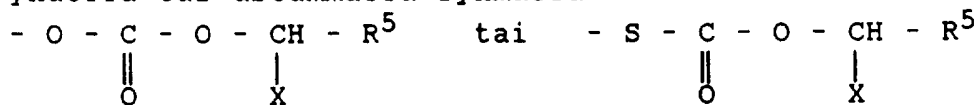
$\alpha$ -klooratut klooriformaatit taas valmistetaan hyvin yksinker-  
taisesti EP-patenttihakemusjulkaisun 40153 mukaisella menetel-  
mällä, jossa aldehydit käsitellään fosgeenilla.

Radikaali  $R^5$  on parhaiten kevytradikaali kuten alifaattinen  
radikaali, jossa on 1-4 hiiliatomia ja joka voi olla substitu-  
oitu, parhaiten halogeeniatomeilla ja erityisesti klooriatio-  
meilla. Erityisen arvokkaita ovat metyyli- ja trikloorimetyy-  
liradikaalit.

Karbonaatin tai tiokarbonaatin radikaali R voi olla hyvin  
erilainen. Se voi olla

- alifaattinen radikaali, jossa parhaiten on 1-12 hiiliatomia,  
kuten metyyli-, etyyli- tai tert.-butyyli-  
radikaali, joka voi olla substituoitu, esim. heterosyklisellä radikaalilla kuten  
furyylillä,
- aralifaattinen radikaali, esim. bentsyyli,
- substituoitu tai substituoinaton aromaattinen ydin, joka voi  
muodostaa osan rengassysteemistä tai ei muodosta sitä, kuten  
fenyyli tai 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuranyyli.

Radikaali R' voi merkityksestään riippumatta olla substituoitu  
yhdellä tai useammalla ryhmällä



Erityisesti kun lähtöamiini on aminohappo, se on jokin ryhmistä, jota yleisesti käytetään peptidisynteesissä aminoryhmän suojaamiseen, kuten tert.-butyyli, bentsyyli, para-nitrobentsyyli, 9-fluorenyylimetyyli, 2,2,2-trikloorietyyli, trimetyylisilylietyyli tai furfuryyli. Tässä tapauksessa erittäin arvokkaita ovat  $\alpha$ -klooratut ja tert.-butyylikarbonaatit.

$\alpha$ -klooratutssa karbamaatti-lähtöaineessa olevat  $R^3$  ja  $R^4$  tarkoittavat esim. vetyatomia tai etyyliradikaalia tai muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, imidatsolyylirenkaan. Siten erityisen arvokkaita ovat  $\alpha$ -kloori-etoksikarbonyyli-imidatsoli ja 1,2,2,2-tetrakloorietyyli N-metyylikarbamaatti.

$R^6$  ja  $R^7$  tarkoittavat erityisesti vetyatomia, metyyli- tai radikaalia  $C_1 - C_{12}$  alifaattista radikaalia tai sykloalifaattista radikaalia, joka voi sisältää 30 hiiliatomia. Ryhmien  $R^6$  ja  $R^7$  substituentit voivat olla hiilivetyradikaaleja tai ryhmiä, joissa on heteroatomeja, erityisesti rikki.

Koska reaktion aikana tapahtuu halogeenivetyhapon HX vapautumista, tämän hapon poistamiseksi on välttämätöntä, että mukana on hapon akseptoria.

Happoakseptori voi olla orgaaninen tai epäorgaaninen emäs.

Parhaina pidetyistä emäksistä mainittakoon natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi, natriumkarbonaatti tai -bikarbonaatti tai kaliumkarbonaatti tai bi-karbonaatti, magnesiumoksidi ja natriumsulfiitti, joita yleisesti käytetään vesiliuoksina, tertiääriset amiinit, kuten trietyyliamiini, pyridiini tai N,N-dimetyylianiiliini ja itse kaavan  $\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix} > NH$  mukainen amiinilähtöaine.

Mediumiin lisätyn emäksisen aineen määrän tulisi olla niin suuri, että se riittää neutraloimaan kaiken vapautuneen hapon. Parhaiten käytetään pientä ylimäärää stökiometriseen määrään verrattuna.

Keksinnön mukainen reaktio suoritetaan parhaiten liuotinmediu-  
missa. Yleensä käytetään yhtä tai useampaa liuotinta, jotka  
ovat inerttejä reagenssien suhteen. Ne valitaan parhaiten seu-  
raavista: Klooratut alifaattiset liuottimet kuten dikloorime-  
taani tai 1,2-dikloorietaani, sykliiset tai asykliset eetterit,  
esim. tetrahydrofuraani tai dioksaani, asetoni, pyridiini, ase-  
tonitriili, dimetyyliformamidi tai alkoholi kuten etanoli tai  
tert.-butanoli. Reaktiomedium voi sisältää tarvittaessa tietyn  
määrän vettä, esim. epäorgaanisten emästen liuottamiseksi.

Reaktiolämpötila riippuu liuottimen laadusta ja lähtöaineiden  
reaktiivisuudesta. Se on välillä  $-5$  ja  $+150^{\circ}$ . Useimmiten se on  
välillä  $0$  ja  $30^{\circ}$  karbonaattien ja tiokarbonaattinen reaktiossa  
amiinien kanssa ja välillä  $30$  ja  $100^{\circ}$  karbamaattien reaktiossa.

Lähtöyhdisteitä käytetään yleensä stökiometriset määrät. Jompaa  
kumpaa näistä kahdesta reagenssista on suositeltavaa käyttää  
lievä ylimäärä.

Kun amiini lähtöainetta käytetään happoakseptorina, muunnetta-  
vaa  $-C(=O)-CH(R^5)-$  ryhmää kohti käytetään vähintään kaksi

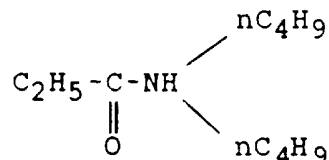


ekvivalenttia amiinia.

Reagenssin lisäysjärjestys ei ole keksinnön oleellinen piirre.  
Kuitenkin kun amiini on primäärinen ja sitä käytetään myös ha-  
pon akseptoriemäksenä, on suositeltavaa lisätä se toisen läh-  
töyhdisteen jälkeen. Keksinnön mukaisella menetelmällä voidaan  
valmistaa helposti monia yhdisteitä, joista eräitä on erittäin  
vaikea valmistaa tavanomaisilla menetelmillä. Nämä yhdisteet  
ovat hyvin hyödyllisiä farmaseuttisina tuotteina, pestisideinä  
kuten karbofuraani, 3,4-dimetyylifenyyli N-metyylikarbamaatti,  
aldikarppi, karbaryyli karbamaateista, butylaatti, EPTC, moli-  
naatti tiokarbamaateista ja klortoluroni ja monuroni ureoista  
tai välituotteina peptidisynteesissä kuten aminohappokarbamaa-  
tit. Mainittakoon esim. aspartaamisynteesi (Tetrahedron, vol.  
39, no 24, sisuvt 4121-4126, 1983, B. Yde et al.).

Keksintöä on havainnollistettu seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1 - Etyyli N,N-di-n-butylikarbamaatin valmistaminen



Liuos, joka sisältää 26 g (0,2 moolia) di-n-butyliamiinia 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania (THF), lisätään tipotain liuokseen, joka sisältää 15,2 g (0,1 moolia)  $\alpha$ -kloorietyyli etyylikarbonaattia  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Cl})\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  80 ml:ssa tetrahydrofuraania.

Lisäys suodatetaan sekoittamalla 20°C:ssa. Reaktio on hieman eksotermien ja dibutyliamiini-hydrokloridin havaitaan saostuvan. Seosta sekoitetaan 2 tuntia 20°C:ssa, sakka poistetaan suodattamalla ja tetrahydrofuraani haihdutetaan.

Jäännös otetaan 200 ml:aan dikloorimetaania. Liuos pestään 50 ml:lla vesipitoista kyllästettyä  $\text{KHCO}_3$ -liuosta ja sen jälkeen 50 ml:lla vettä. Liuos kuivataan magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin poistetaan haihduttamalla ja jäljelle jäänyt jäännös tislataan alipaineessa.

Näin saadaan 15,1 g (saanto 75 %) haluttua karbamaattia.

Kiehumispiste (Kp.) 78 - 80°C/40 Pa (0,3 mm Hg).

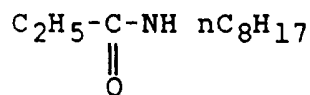
IR:  $\nu$  C = O: 1700  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR: 0,9 - 1,7 ppm (17H) kompleksi C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>

3,2 ppm (4H) tripletti N-CH<sub>2</sub>

4,1 ppm (2H) kvartetti O-CH<sub>2</sub>

Esimerkki 2 - Etyyli N-n-oktyylikarbamaatin valmistaminen



Liuos, joka sisältää 7,6 g (0,05 moolia)  $\alpha$ -kloorietyyli etyyli-karbonaattia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäädytetään 5-10°C:een ja lisätään myös 5-10°C:een jäädytettyyn liuokseen, joka sisältää 12,9 (0,1 moolia) n-oktyyliamiinia 40 ml:ssa tetrahydrofuraania. Sen jälkeen kun lisäys on suoritettu sekoittamalla, seoksen annetaan palautua huoneen lämpötilaan ja pidetään tässä lämpötilassa sekoittaen 2 tuntia. Sakka poistetaan suodattamalla, liuotin haihdutetaan ja jäännös otetaan 50 ml:aan etyylietteriä. Liuos suodatetaan uudelleen ja eetterifaasi pestään 50 ml:lla vettä. Liuos kuivataan magnesiumsulfaattilla, liuotin poistetaan haihduttamalla ja jäljelle jäänyt seos tislataan alipaineessa.

Näin saadaan 8,64 g (saanto 86 %) haluttua karbamaattia. (Kp.) 110°C/40 Pa (0,3 mmHg).

IR:  $\nu$  C = O: 1700  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu$  N - H: 3300  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR: 0,1 - 1,7 ppm (18H) kompleksi  $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$

3,2 ppm (4H) tripletti N-CH<sub>2</sub>

4,1 ppm (2H) kvartetti O-CH<sub>2</sub>

5,2 ppm (1H) kompleksi NH-C-



### Esimerkki 3 - Etyyli N-n-oktyylikarbamaatin valmistaminen

Reaktoriin lisätään 6,5 g (0,05 moolia) n-oktyyliamiinia, 30 ml, tetrahydrofuraania, 10 ml vettä ja 10 g kaliumkarbonaattia  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Lämpötila pidetään 5-0°C:ssa ja samalla lisätään sekoittaen ja tipottain 7,6 g (0,05 moolia)  $\alpha$ -kloorietyyli etyylikarbonaattia 5 ml:ssa tetrahydrofuraania.

Seoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan ja pidetään tässä lämpötilassa 1 tunti samalla sekoittaen. Lisätään 50 ml vedellä kyllästettyä natriumkloridia, seos uutetaan 2 kertaa 40 ml:lla etyylietteriä ja eetterifaasit yhdistetään ja kuivataan magnesiumsulfaattilla.

Liuotin poistetaan haihduuttamalla ja tislataan alipaineessa, jolloin talteen saadaan 7,4 (74 %) haluttua karbamaattia.  
Kp. 110-112°C/40 Pa (0,3 mm Hg).

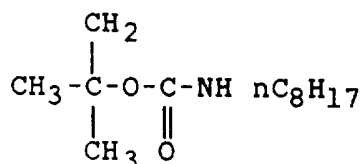
Esimerkki 4 - Etyyli N,N-di-n-butylikarbamaatin valmistaminen

Liuokseen, joka sisältää 6,5 g (0,05 moolia) di-n-butyylimiamiinia ja 5,56 g (0,055 moolia) trietyylimiamiinia 40 ml:ssa tetrahydrofuraania ja lisätään tipottain ja samalla sekoittaen sekä pitäen lämpötila 5-10°C:ssa 8,4 g (0,055 moolia) α-kloorietyyli etyylikarbonaattia liuotettuna 10 ml:aan tetrahydrofuraania.

Seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan ja pidetään tässä lämpötilassa 2 tuntia samalla sekoittaen.

Sakka poistetaan suodattamalla, minkä jälkeen liuotin haihduutetaan ja tislataan alipaineessa. Talteen saadaan 6,3 g (saanto 63 %), haluttua karbonaattia.  
Kp. 76°C/26,6 Pa (0,2 mm Hg).

Esimerkki 5 - Tert-butyyli N-n-oktyylikarbamaatin valmistaminen



a) α-kloorietyyli tert-butylikarbonaatin synteesi

5°C:een jäädytettyyn reaktoriin lisätään 600 ml trikloorimeetaania 43,7 g (0,59 moolia) tert-butanolia ja 94,7 g (0,66 moolia) α-kloorietyyliklooriformaattia. Sen jälkeen lisätään tipottain ja samalla sekoittaen 57 g (0,72 moolia) pyridiiniä. Lisäyksen aikana lämpötila pidetään välillä 10 ja 20°C. Seosta sekoitetaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa.

Reaktioscos pestään 100 ml:lla vesipitoista 1N suolahappoliuosta, 200 ml:lla kyllästettyä  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  - liuosta ja 2 kertaa 100 ml:lla jäävettä. Orgaaninen faasi otetaan talteen ja kuivataan magnesiumsulfaatilla.

Liuottimen haihduttamisen jälkeen ja alipainetislauksen jälkeen saadaan 91,5 g (86 %)  $\alpha$ -kloorietyyli tert-butyylikarbonaattia.

Kp.  $88^\circ\text{C}/2,7$  kPa (20 mm Hg).

IR:  $\nu\text{C} = \text{O}$ :  $1750\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR : 1,5 ppm (9H)  $(\text{CH}_3)_3\text{-C-}$  singletti

1,8 ppm (3H) dubletti  $\text{CH}_3\text{-}\underset{\text{Cl}}{\text{C}}$

6,4 ppm (1H) kvartetti-0  $\underset{\text{Cl}}{\text{CH-}}$

b)  $\alpha$ -kloorietyyli tert-butyylikarbonaatin reaktio n-oktyyliamiin kanssa

Liuos, joka sisältää 52 g (0,4 moolia) n-oktyyliamiinia 65 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisätään tipottain liuokseen, joka sisältää 36,2 g (0,2 moolia)  $\alpha$ -kloorietyyli tert-butyylikarbonaattia 120 ml:ssa tetrahydrofuraania. Lisäys suoritetaan sekoittaen  $+10^\circ\text{C}$ :ssa. Seosta sekoitetaan noin 15 tuntia huoneen lämpötilassa, liukenemattomat yhdisteet poistetaan suodattamalla ja tetrahydrofuraani haihdutetaan. Jäännös otetaan 400 ml:aan dikloorimetaania ja liuos pestään 100 ml:lla 1N vesipitoista suolahappoliuosta, 200 ml:lla vettä, 100 ml:lla kyllästettyä vesipitoista  $\text{KHCO}_3$  - liuosta ja sen jälkeen 100 ml vettä.

Liuos kuivataan magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan haihduttamalla ja jäljelle jäänyt seos tislataan alipainessa.

Näin saadaan 36,52 g (saanto 80 %) haluttua karbamaattia.

Kp.  $142^\circ\text{C}/200$  Pa (1,5 mm Hg)

IR :  $\nu\text{C} = \text{O}$   $1690\text{ cm}^{-1}$

$\nu\text{NH}$   $3340\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR : 0,1-1,3 ppm (15H) kompleksi  $\text{C}-(\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$   
 1,4 ppm (9H) singletti  $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$   
 3,0 ppm (2H) kvartetti  $\text{CH}_2\text{-N}$   
 4,7 ppm (1H) kompleksi  $\text{NH}-\underset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-$

c) Kloorimetyyli tert-butylikarbonaatin valmistaminen

Toimitaan samalla tavoin kuin esimerkissä 5 a). Lähtöaineina käytetään 7,4 g (0,1 moolia) tert-butanolia, 15,48 g kloorimetyyli-klooriformaattia ja 8,1 ml pyridiiniä, jolloin saadaan 9,2 g (55 %) tert-butylikloorimetyylikarbonaattia.

Kp.  $82^\circ\text{C}/2 \text{ kPa}$  (15 mm Hg)

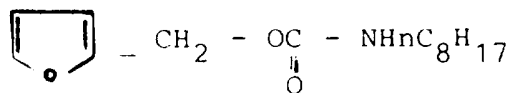
$^1\text{H}$  NMR: 1,4 ppm  $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$  singletti  
 5,8 ppm  $\text{CH}_2\text{-Cl}$  singletti

IR :  $\nu_{\text{C=O}}$   $1750 \text{ cm}^{-1}$

d) Kloorimetyyli tert-butylikarbonaatin reaktio n-oktyyliamiinin kanssa

Toimitaan samalla tavoin kuin kohdassa 5 b), mutta 1-kloorietyyli-tert-butylikarbonaatti korvataan kloorimetyyli tert-butylikarbonaatilla. Lähtöaineena käytetään 6,5 g n-oktyyliamiinia ja 8,5 g kloorimetyyli tert-butylikarbonaattia, jolloin saadaan 4,3 g (38%) tert-butyli N-n-oktyylikarbonaattia, joka on identtinen edellä kohdassa (5 b)) saadun tuotteen kanssa.

Esimerkki 6 - Furfuryyli N-n-oktyylikarbonaatin valmistaminen



a)  $\alpha$ -kloorietyyli furfuryylikarbonaatin synteesi

Toimitaan samalla tavoin kuin esimerkissä 5 a), mutta 0,22 moolia  $\alpha$ -kloorietyyliklooriformaattia lisätään tipottain liuokseen, joka sisältää 0,2 moolia furfuryylialkoholia ja 0,24 moolia pyridiiniä

200 ml:ssa dikloorimetaania.

Saadaan 35,55 g (saanto 87 %)  $\alpha$ -kloorietyylifurfuryylikarbonaattia.

Kp. 94-98°C/13,3 Pa (0,1 mm Hg)

IR:  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  = 0 1750  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR : 1,8 ppm (3H) dubletti  $\text{CH}_3\text{-C}$   
 5,2 ppm (2H) singletti  $\text{CH}_3\text{O}$   
 6,3-6,6 ppm (3H) kompleksi  $\text{H-C}=\text{C}$  ja  $\text{H-C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagup \end{array} \text{--- Cl}$   
 7,5 ppm (1H) kompleksi  $\text{HC} \begin{array}{l} // \\ \text{O} \end{array}$

b)  $\alpha$ -kloorietyylifurfuryylikarbonaatin reaktio n-oktyyliamiinin kanssa

Toimitaan samalla tavoin kuin esimerkissä 5 b), mutta käytetään 10,2 g (0,05 moolia) edellä mainittua karbonaattia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 12,9 g (0,1 moolia) n-oktyyliamiinia 15 ml:ssa tetrahydrofuraania.

Saadaan 11,05 g (saanto 87 %) haluttua karbamaattia.

Kp. 162°C/66,6 Pa (0,5 mm Hg), sulamispiste (sp.) 29°C.

IR :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  = 0 1700  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{NH}}$  3340  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR : 0,7-1,5 ppm (15H) kompleksi  $(\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$   
 3,1 ppm (2H) kvartetti  $\text{CH}_2\text{N}$   
 4,9 ppm (1H) leveä kompleksi NH  
 5,0 ppm (2H) singletti  $\text{CH}_2\text{O}$   
 6,4 ppm (2H) kompleksi  $\text{H-C}=\text{C}$   
 7,4 ppm (1H) kompleksi  $\text{H-C} \begin{array}{l} // \\ \text{O} \end{array}$

Esimerkki 7 - Furfuryyli N-n-oktyylikarbamaatin valmistaminen

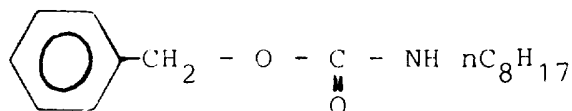
Reaktoriin laitetaan 6,5 g (0,05 moolia) n-oktyyliamiinia, 30 ml tetrahydrofuraania ja 20 ml 5M vesipitoista  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -liuosta. Lämpötila pidetään 5-10°C:ssa ja lisätään tipottain ja sekoittaen 11,25 g (0,055 moolia)  $\alpha$ -kloorietyylifurfuryylikarbonaattia.

Seoksen annetaan lämmentä huoneen lämpötilaan ja pidetään tässä lämpötilassa 18 tuntia samalla sekoittaen. Lisätään 50 ml natriumkloridilla kyllästettyä vettä, seos uutetaan 2 kertaa 40 ml:lla etyylietteriä ja eetterifaasit yhdistetään ja kuivataan magnesiumsulfaatilla.

Liuotin poistetaan ja tislataan alipaineessa, jolloin saadaan 9,5 g (75 %) haluttua karbamaattia.

Kp. 142°C/26,6 Pa (0,2 mm Hg)

#### Esimerkki 8 - Bentsyyli N-n-oktyylikarbamaatin valmistaminen



#### a) $\alpha$ -kloorietyyllibentsyylikarbonaatin synteesi

Toimitaan samalla tavoin kuin esimerkissä 5 a), mutta käytetään 200 ml dikloorimetaania, 21,6 g (0,2 moolia) bentsyylialkoholia 31,6 g (0,22 moolia)  $\alpha$ -kloorietyyliklooriformaattia ja 0,2 moolia pyridiiniä.

Näin saadaan 40,5 g (saanto 94 %)  $\alpha$ -kloorietyyllibentsyylikarbonaattia.

Kp. 100°C/166,6 Pa

IR :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  = 1760  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR : 1,8 ppm (3H) dubletti  $\text{CH}_3$ -

5,2 ppm (2H) singletti  $\text{CH}_2$

6,4 ppm (1H) kvartetti O-CH-Cl

7,3 ppm (5H) singletti aromaattiset protonit

#### b) $\alpha$ -kloorietyyllibentsyyli-karbonaatin reaktio n-oktyyliamiinin kanssa

Toimitaan samalla tavalla kuin esimerkissä 5 b), mutta käytetään

19,4 g (0,15 moolia) n-oktyyliamiinia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 16,2 g (0,075 moolia) edellä mainittua karbonaattia 40 ml:ssa tetrahydrofuraania.

Saadaan 17,7 g (saanto 90%) haluttua karbamaattia.

Kp. 180°C/66,6 Pa (0,5 mm Hg), sulamispiste 33-34°C.

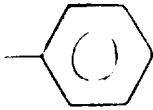
IR :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1680  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{NH}}$  3380  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  : 0,7-1,5 ppm (15H) kompleksi  $(\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$

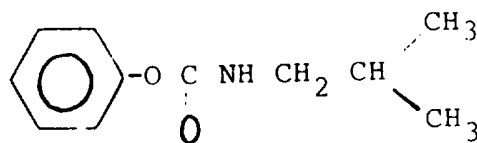
3,1 ppm (2H) kvartetti  $\text{CH}_2\text{N}$

4,8 ppm (1H) singletti NH

5,1 ppm (2H) singletti  $\text{CH}_2$  

7,3 ppm (5H) singletti aromaattiset protoonit.

#### Esimerkki 9 - Fenyyli N-isobutyrylikarbamaatin valmistaminen



##### a) $\alpha$ -kloorietyylifenyylikarbonaatin synteesi

Toimitaan samalla tavoin kuin esimerkissä 5 a), mutta käytetään 500 ml dikloorimetaania, 47 g (0,5 moolia) fenolia, 79 g (0,055 moolia)  $\alpha$ -kloorietyyliklooriformaattia ja 0,5 moolia pyridiiniä.

Näin saadaan talteen 94,23 g (94 %)  $\alpha$ -kloorietyylifenyylikarbonaattia.

Kp. 110°C/66,6 Pa (10,5 mm Hg)

IR :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1770  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  : 1,7 ppm (3H) dubletti  $\text{CH}_3$

6,35 ppm (1H) kvartetti CH-Cl

7,0-7,3 ppm (5H) kompleksi aromaattiset protoonit.

##### b) $\alpha$ -kloorietyylifenyylikarbonaatin reaktio isobutyliamiinin kanssa

Toimitaan samalla tavoin kuin esimerkissä 7, mutta käytetään 7,3 g (0,1 moolia) isobutyylimiinia, 35 ml 5M vesipitoista  $K_2CO_3$ -liuosta ja 20,1 g (0,1 moolia) edellä mainittua karbonaattia.

Liuottimen poistamiseen ja petrolieetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen saadaan 12,5 g (65 %) haluttua tuotetta.

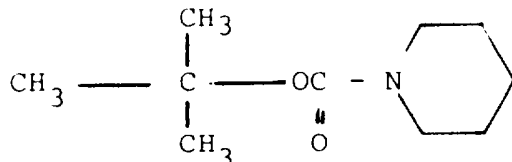
Sulamispiste 66-67°C

IR :  $\nu_{C=O}$  1710  $cm^{-1}$

$\nu_{NH}$ : 3400  $cm^{-1}$

$^1H$  NMR : 0,9 ppm (6H) dubletti  $CH_3$   
 1,8 ppm (1H) multipletti  $CH \begin{matrix} \swarrow Me \\ \searrow Me \end{matrix}$   
 3,1 ppm (2H) tripletti  $CH_2-N$   
 5,3 ppm (1H) leveä singletti NH  
 7,0-7,3 (5H) kompleksi aromaattiset protoonit.

#### Esimerkki 10 - Tert-butyylisikarbonyylipiperidiinin valmistus



Toimitaan samalla tavoin kuin esimerkissä 7, mutta käytetään 8,5 g (0,1 moolia) piperidiiniä, 60 ml tetrahydrofuraania, 20 ml kyllästettyä vesipitoista  $K_2CO_3$ -liuosta ja 0,11 moolia  $\alpha$ -kloorietyyli tert-butyylisikarbonyylin.

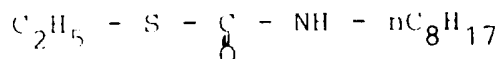
Seosta sekoitetaan vain 2 tuntia. Haluttua karbamaattia saadaan 14,8 g (80 %).

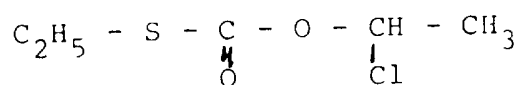
Kp. 96-98°C/2 kPa (15 mm Hg)

IR :  $\nu_{C=O}$  1690  $cm^{-1}$

$^1H$  NMR : 1,3-1,6 ppm, (15H)  $-CH_2-$ ,  $CH_3-$   
 3,3 ppm (4H)  $CH_2N$

#### Esimerkki 11 - S-etyyli N-n-oktyylitiokarbamaatin valmistaminen



a)  $\alpha$ -kloorietyyli S-etyylitiokarbonaatin valmistaminen

Toimitaan samalla tavoin kuin esimerkissä 5 a), mutta 31,5 g (0,22 moolia)  $\alpha$ -kloorietyyliklooriformaattia lisätään liuokseen, jossa on 12,4 g (0,2 moolia) etaanitiolia ja 15,8 g (0,2 moolia) pyridiiniä 200 ml:ssa dikloorimetaania.

Saadaan 21,1 g (62,5 %)  $\alpha$ -kloorietyyli S-etyylitiokarbonaattia.

Kp. 110°C/5,86 kPa (44 mmHg)

IR :  $\nu\text{C} = \text{O}$  1720  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR : 1,3 ppm tripletti  $\text{CH}_3$   
 1,75 ppm dubletti  $\text{CH}_3$   
 2,8 ppm kvartetti  $\text{CH}_2\text{-S}$   
 6,5 ppm kvartetti  $\text{O-CHCl}$

b)  $\alpha$ -kloorietyyli S-etyylitiokarbonaatin reaktio n-oktyyliamiinin kanssa

Toimitaan samalla tavoin kuin esimerkissä 7, mutta käytetään 6,5 g (0,05 moolia) n-oktyyliamiinia, 30 ml tetrahydrofuraania, 20 ml 5M vesipitoista  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -liuosta ja 8,43 g (0,05 moolia) edellä mainittua tiokarbonaattia.

Näin saadaan 5,3 g (49 %) haluttua tiokarbamaattia.

Kp. 146-152°C/66,6 Pa (0,5 mm Hg).

IR :  $\nu\text{C} = \text{O}$  1650  $\text{cm}^{-1}$

$\nu\text{NH}$  3300  $\text{cm}^{-1}$

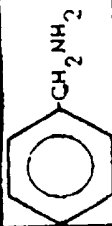
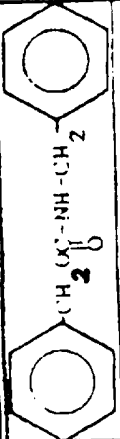
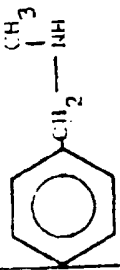
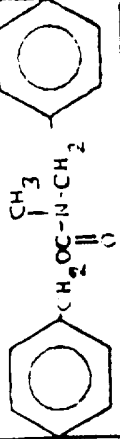
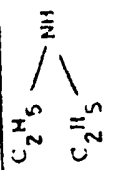
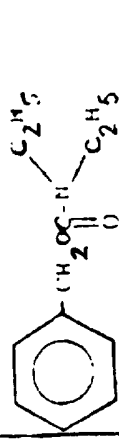
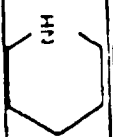
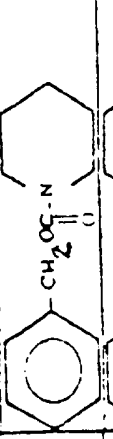
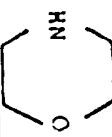
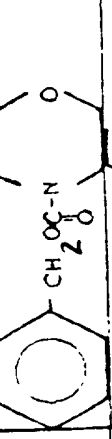
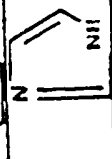
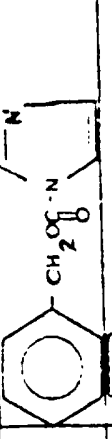
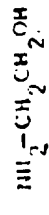
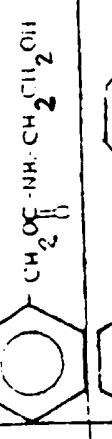

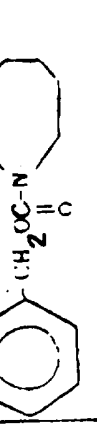
$^1\text{H}$  NMR : 0,7-1,6 ppm (18H) kompleksi  $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$   
 2,8 ppm (2H) kvartetti  $\text{CH}_2\text{S}$   
 3,1 ppm (2H) pseudo-tripletti  $\text{CH}_2\text{N}$   
 3,2 ppm (1H) leveä singletti NH

Esimerkit 12 - 19 - Erilaisten bentsyylikarbamaattien valmistaminen

Näissä esimerkeissä saatetaan  $\alpha$ -kloorietylibentsyylikarbonaatti reagoimaan esimerkin 7 mukaisella tavalla erilaisten primääristen tai sekundääristen amiinien kanssa.

Lämpötilaolosuhteet ja reaktioajat, saatujen tuotteiden fysikaaliset ominaisuudet ja saannot on annettu taulukossa I.

TAULUKKO I

Esim. no	Käytetyt amiinit	Aika	Lämpötila	Saadut tuotteet	Kiehumispiste (sulamispiste)	puhdistettujen tuotteiden saannot
12		5 h	20°C		175°C/13,3 Pa	85 %
13		4 h	20°C		165°C/133,3 Pa	87 %
14		2 h	20°C		96°C/66,7 Pa	99 %
15		2 h	20°C		128°C/66,7 Pa	97 %
16		3 h	20°C		146°C/13,3 Pa	84 %
17		18 h	20°C		130°C/13,8,3 Pa	50 %
18		5 h	20°C		170°C/66,7 Pa	74 %
19		2 h	20°C		165°C/66,7 Pa	87 %



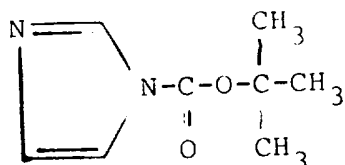
1,1 g (0,01 moolia) bentsyyliamiinia liuotetaan 20 ml:aan tetrahydrofuraania ja lisätään 3 ml kaliumkarbonaatin 5M vesiliuosta.

2,9 g (0,01 moolia) tert-butyylitetrakloorietyylikarbonaattia liuotettuna 5 ml tetrahydrofuraania lisätään tämän jälkeen 5°C:ssa. Seosta sekoitetaan yksi tunti 20°C:ssa ja orgaaninen faasi dekantoidaan ja pestään 10 ml:lla kyllästettyä vesipitoista NaCl-liuosta. Orgaaninen faasi kuivataan, liuotin haihdutetaan ja jäljelle jäänyt seos tislataan: saadaan 2,0 g haluttua karbamaattia (saanto 96 %).

Kp. 103°C/6,7 Pa (0,05 mm Hg).

Tuote kiteytetään uudelleen petrolieetteristä, jolloin saadaan 1,84 g haluttua karbamaattia (89 %). Sp. 54°C (kirj. 53-54°C).

Esimerkki 22 - Tert-butyylimoksykarbonyyli-imidatsolin valmistaminen



5 g (17,5 millimoolia) tert-butyylitetrakloorietyylikarbonaattia liuotettuna 10 ml tetrahydrofuraania lisätään 0°C:ssa liuokseen, jossa on imidatsolia (1,2 g; 17,6 mmoolia) tetrahydrofuraanissa (20 ml) ja myös 5M vesipitoista kaliumkarbonaattiliuosta (5 ml). Seosta sekoitetaan yksi tunti 20°C:ssa, orgaaninen faasi dekantoidaan ja pestään 10 ml:lla kyllästettyä vesipitoista NaCl-liuosta.

Orgaanisen faasin kuivaamisen ja liuottimien haihduttamisen jälkeen saatu jäännös tislataan, jolloin saadaan 2,55 g tuotetta (saanto 86 %).

Kp. 64°C/133,3 Pa (1 mm Hg), Kp. 43°C.

Esimerkki 23 - 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuranyyli N-metyylikarbamaatin (carbofuraani) valmistaminen

a) 1-kloorietyyli 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuranyyli-karbonaatin synteesi

21,5 g (0,15 moolia) 1-kloorietyyliklooriformaattia lisätään yhtenä annoksena liuokseen, joka sisältää 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuranolia (24,6 g; 0,15 moolia) dikloorimetaanissa (150 ml). Seos jäädytetään 0 ja 5°C:een välille ja lisätään tipottain 12 g (0,15 moolia) pyridiiniä. Seosta sekoitetaan kolme tuntia 20°C:ssa. Sen jälkeen orgaaninen faasi pestään 2 kertaa 50 ml:lla jäävettä. Kuivataan magnesiumsulfaattilla ja liuotin haihdutetaan. Saatu keltainen öljy tislataan. Haluttua karbonaattia saadaan talteen 34,1 g (saanto 84 %).

Kp. 127°C/66,6 Pa (0,5 mm Hg).

b) Edellä mainitun karbonaatin reaktio metyyliamiinin kanssa

5,4 g (0,02 moolia) edellä mainittua karbonaattia liuotetaan tetrahydrofuraaniin (20 ml). Sen jälkeen lisätään 10 ml noin 5M vesipitoista  $K_2CO_3$ -liuosta ja tämän jälkeen 1,7 ml (0,02 moolia) metyyliamiinin 40 %:sta liuosta vedessä. Seosta sekoitetaan 15 tuntia 20°C:ssa. Orgaaninen faasi dekantoidaan ja pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Liuotin haihdutetaan ja tuote kiteytetään metyyli-sykloheksaanista. Saadaan 3,5 g haluttua karbamaattia (saanto 79%). Sulamispiste 148°C.

c) Toimitaan samalla tavoin kuin kohdassa a) ja sen jälkeen kohdassa b), mutta pyridiini korvataan N,N-dimetyylianiilinilla ja karbonaatti-väli tuotetta ei tislata. Kun lähtöaineena käytetään 16,4 g 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuranolia, saadaan tällöin 16,8 g (76 %) karbofuraania, sulamispiste 147°C.

Esimerkki 24 - N,metyyli-N'-piperidyyliurean valmistaminen

a) 1,2,2,2-tetrakloorietyyli N-metyylikarbamaatin synteesi

34,7 ml (0,4 moolia) metyyliamiinia (40 % vesiliuoksena) lisätään tipottain 0°C:ssa pidettyyn liuokseen, joka sisältää 49,4 g (0,2 moolia) 1,2,2,2-tetrakloorietyyliklooriformaattia dikloori-

metaanissa (150 ml). Seosta sekoitetaan sen jälkeen 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Orgaaninen faasi pestään 2 kertaa 100 ml:lla vettä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla.

Tuote kiteytyy haihdutettaessa liuotin, jolloin saadaan 42,6 g haluttua karbamaattia (saanto 88 %).

Sp. 105-106°C.

$^1\text{H NMR}$  : 2,75 (CH<sub>3</sub>-N)

5,2 (NH)

6,7 (CH-Cl)

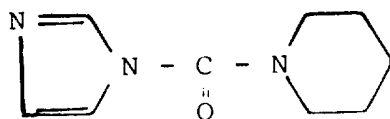
IR : C = O 1760 cm<sup>-1</sup>

#### b) N-metyyli-N'-piperidyliurean synteesi

4,83 g (0,02 moolia) edellä saatua karbamaattia liuotetaan seokseen, joka sisältää 30 ml tetrahydrofuraania ja 5 ml kaliumkarbonaatilla kyllästettyä vettä. Tähän liuokseen, joka pidetään 10°C:ssa, lisätään 1,7 g (0,02 moolia) piperidiiniä ja seosta sekoitetaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Orgaaninen faasi dekantoidaan ja pestään 50 ml:lla NaCl-kyllästettyä vettä. Kuivataan magnesiumsulfaatilla, liuotin haihdutetaan ja jäännös tislataan. Saadaan 1,8 g ureaa (saanto 63 %).

Kp. 110°C/6,7 Pa (0,05 mm Hg).

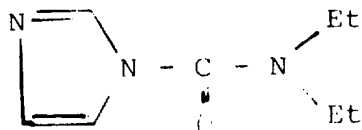
#### Esimerkki 25 - Imidatsolylikarboonylipiperidiinin valmistaminen



#### a) $\alpha$ -kloorietoksylikarboonyyli-imidatsolin synteesi

28,6 g (0,2 moolia) kloorietyyliklooriformaattia lisätään tipottain vesihauteessa jäädytettyyn liuokseen, joka sisältää 27,2 g (0,4 moolia) imidatsolia 200 ml:ssa dikloorimetaania. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 4 tuntia ja sen jälkeen lisätään 50 ml jäävettä. Orgaaninen faasi pestään 2 kertaa 50 ml:lla vettä ja sen jälkeen kuivataan magnesiumsulfaatilla. Haihduttamisen ja tislaa-



Esimerkki 26 - N,N-dietyyli-imidatsolikarbokamidin valmistaminen

Toimitaan samalla tavoin kuin esimerkissä 25 b), mutta piperidii-  
ni korvataan dietyyliamiinilla. Haluttua ureaa saadaan 6,5 g  
(saanto 78 %).

Kp. 106°C/26,6 Pa (0,2 mm Hg).

Sp. 41°C (kirj. 38-43°C)

<sup>1</sup>H NMR : 1,2 ppm (t, CH<sub>3</sub>)  
3,4 ppm (q, CH<sub>2</sub>N)  
7,0 ppm }  
7,2 ppm } imidatsoli  
7,8 ppm }

IR : νC = O 1690 cm<sup>-1</sup>

Esimerkki 27 - 2-metyyli-2(metyylitio)propanaali O-/(metyyliamino)  
karbonyyli/oksiimin (aldicarppi) valmistaminen

5 ml:aan 10N natriumhydroksidia lisätään peräkkäin 50 ml tolueenia  
ja 6,65 g (0,05 moolia) 2-metyyli-2-(metyylitio)propanaalioksiimia.  
Seosta sekoitetaan muutama hetki huoneen lämpötilassa ja sen jäl-  
keen vesi poistetaan tislaamalla aseotrooppisesti. Sen jälkeen seos  
jäähdytetään jäävesihauteessa ja lisätään tipottain 7,15 g (0,05  
moolia) 1-kloorietyyliklooriformaattia. Seosta sekoitetaan yksi  
tunti noin 10-15°C:ssa. Sen jälkeen lisätään tipottain 10 ml (noin  
0,13 moolia) 40 %:sta vesipitoista metyyliamiinia ja seosta sekoitetaan vielä tunti samassa lämpötilassa. Orgaaninen faasi dekantoidaan ja pestään 10 ml:lla jäävettä. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 8,7 g vaa-  
leanruskeaa kiinteätä ainetta, sulamispiste 82-90°C (HPLC-kromato-  
grafian perusteella puhtaus 70 %), joka voidaan puhdistaa edelleen  
joko silikageelikromatografialla tai kiteyttämällä isopropyylieet-  
teristä (saanto 63 %, sp. 98-100°C).

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 60 mhz) : 1,42 p.p.m/s, 6H) 1,92 (2,3H).

Esimerkki 28 - Tert-butyylimoksykarbonyyli-L-asparakiinihapon synteesi

Liuokseen, joka sisältää 1,33 g (10 mmoolia) L-asparakiinihappoa dioksaanin ja veden seoksessa (1:1, 30 ml), lisätään 4,2 ml (30 mmoolia) trietyyliamiinia ja seosta sekoitetaan, kunnes liukeneminen on tapahtunut loppuun (noin 10 minuuttia). Sen jälkeen lisätään 2,85 g (10 mmoolia) tert-butyylimoksykarbonaattia ja seosta sekoitetaan 6 tuntia 20°C:ssa. Tämän jälkeen lisätään 50 ml vettä ja seos uutetaan 2 kertaa 20 ml:lla etyyliasetaatia. Vesifaasi tehdään happameksi (pH 2-3) N-suolahapolla ja sen jälkeen uutetaan 3 kertaa 30 ml:lla etyyliasetaatia. Uute pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saatu tuote kiteytetään etyyliasetaatista ja petrolieetteristä. Saadaan 1,4 g (saanto 60 %) haluttua happoa. Sp. 116-118°C, Sp.kirj. 114-116°C.

20

20

/α/ = -5 (c 1,0 MeOH)

/α/ = -6,2 (c 1,0 MeOH)

D

D kirj.

Esimerkki 29 - Etyylimoksykarbonyylimoksyglyksinaatin valmistaminen

2,05 g (10 mmoolia) α-kloorietyylimoksykarbonaattia lisätään välillä 5-10°C pidettyyn liuokseen, joka sisältää 1,03 g (10 mmoolia) etylimoksyglyksinaattia, 6 ml tetrahydrofuraania ja 4 ml 0,5 M kaliumkarbonaattiliuosta. Seoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan ja sekoitetaan 18 tuntia. Lisätään 50 ml natriumkloridilla kyllästettyä vettä ja seos uutetaan 3 kertaa 40 ml:lla etyylimoksylietteriä. Orgaaniset faasit yhdistetään ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Liuottimen poistamisen ja tislauksen jälkeen saadaan talteen 1,5 g (saanto 66 %) haluttua tuotetta.

Kp. 144°C/40 Pa (0,3 mm Hg).

IR : νC = O 1680 cm<sup>-1</sup>

νNH 3280 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), TMS) : 1,3 ppm tripletti CH<sub>3</sub>  
 3,95 ppm dubletti N-CH<sub>2</sub>-C(=O)  
 4,2 ppm kvartetti CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)

5,1 ppm singletti  $\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}$

5,2 ppm leveä singletti NH

6,4 ppm kompleksi H-C=

7,4 ppm kompleksi H-C $\llcorner$ O

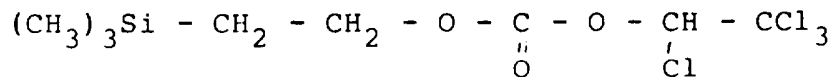
Esimerkki 30 - Bentsyylioksidikarbonyyli-L-proliinin valmistaminen

Liuokseen, joka sisältää 1,15 g (10 mmoolia) L-proliinia, 10 ml metanolia ja 3 ml kyllästettyä vesipitoista kaliumkarbonaattia, lisätään 5°C:ssa 2,36 g (11 mmoolia) bentsyyli- $\alpha$ -kloorietyylikarbonaattia. Neljän tunnin reaktion jälkeen lisätään 50 ml vettä ja seos pestään 2 kertaa 10 ml:lla etyylietteriä. Seos tehdään happameksi pH-arvoon 2-3 6N suolahapolla ja uutetaan etyyliasetaatilla.

Liuottimien haihuttamisen ja etyyliasetaatin ja petrolieetterin seoksesta uudelleenkiteyttämisen jälkeen saadaan 2,2 g (saanto 88 %) Z-(L)-proliiniä.

Sp. 75-76°C (Sp.kirja. 76-78°C).

Esimerkki 31 - 1,2,2,2-tetrakloorietyyli 2-trimetyylisilyylietyylikarbonaatin valmistaminen



Toimitaan samalla tavoin kuin esimerkissä 21 a). Kun lähtöaineena käytetään 5,91 g trimetyylisilyylietanolia ja 12,35 g tetrakloorietyyliklooriformaattia saadaan haluttua tuotetta 13,6 g (saanto 83 %). Kp. 92-94°C/6,6 Pa.

IR  $\nu_{\text{CO}} = 1750 \text{ cm}^{-1}$

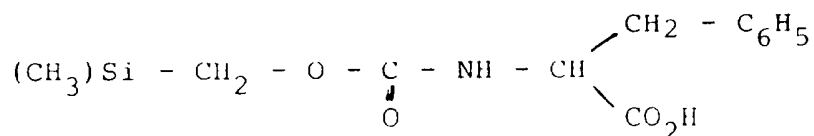
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ulk. TMS) : 0,1 (s,  $\text{CH}_3$ -Si)

1,1 (t,  $\text{CH}_2$ -Si)

4,35 (t,  $\text{CH}_2$ -O)

6,7 (s, CH-Cl)

Esimerkki 32 - Trimetyylisilyylietyylioksidikarbonyyli-L-fenyylialaniinin valmistaminen



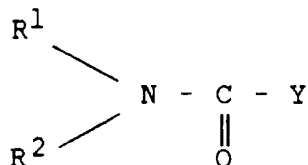
0,83 g L-fenyylialaniiniä (5 mmoolia) liuotetaan dioksaanin ja veden seokseen (1:2; 12 ml), joka sisältää 1,4 ml trietyyliamiinia (10 mmoolia). Seos jäädytetään 0°C:een ja lisätään yhtenä eränä 1,8 g (5,5 mmoolia) edellä saatua karbonaattia liuotettuna 4 ml:aan dioksaania. Pidetään 2 tuntia 2°C:ssa, minkä jälkeen lisätään 20 ml vettä ja seos uutetaan 2 kertaa 20 ml:lla eetteriä. Vesifaa-si tehdään sen jälkeen happameksi (pH 2-3) 6N suolahapolla ja uutetaan 3 kertaa 50 ml:lla etyyliasetaattia. Uute kuivataan magne-siumsulfaatilla ja haihdutetaan. Haluttua tuotetta saadaan 1,4 g (saanto 100 %) öljynä.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS) 0 (s, CH<sub>3</sub>-Si) 0,9 (t, CH<sub>2</sub>-Si) 3,0 (CH<sub>2</sub>Ph),  
4,0 (t, O-CH<sub>2</sub>-C-Si) 4,5 (m, CH-N) 5,2 (s, NH) 7,2 (s, Ph)  
8,7 (C-OH)

Tähän öljyyn, joka on liuotettu 5 ml eetteriä, lisätään 2 ml di-sykloheksyyliamiinia ja kiteyttämisen jälkeen saadaan 1,93 g (saan-to 78 %) disykloheksyyliammoniumsuolaa, sp. 111-112°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa karbamiinihappojohdoksia, joiden kaava on

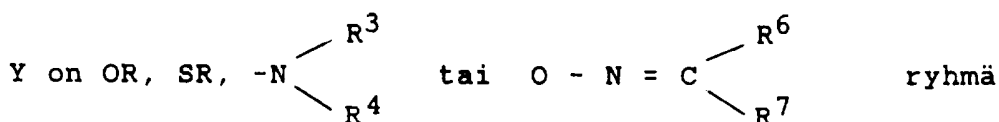


jossa

R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup>, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat:

- vetyatomi,
- alifaattinen radikaali, jossa on 1 - 20 hiiliatomia,
- sykloalifaattinen tai aralifaattinen radikaali, jossa on korkeintaan 50 hiiliatomia,

tai ne muodostavat yhdessä typpiätomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, piperidiino-, morfoliino-, heksametyyleeni-imino tai imidatsolirenkaan, jolloin alifaattinen, sykloalifaattinen, aralifaattinen radikaali tai mainittu rengas voi olla substituoitu happo-, alkoholi-, ester-, eetteri-, merkapto- tai aminoryhmällä,



jossa

R on alifaattinen radikaali, jossa on 1 - 12 hiiliatomia ja joka voi olla substituoitu halogeenilla tai furyyli- tai trimetyylisilyyliryhmällä;

bentsyyli-, nitrobentsyyli-, fenyyl-, bentsofuranyyliryhmä, joka voi olla substituoitu alempi alkyyllilla, tai fluorenyylimetyyliryhmä;

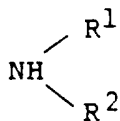
R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup>, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vetyatomi, metyyli tai ne muodostavat yhdessä typpiätomin

kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet imidatsolylirenkaan, ja

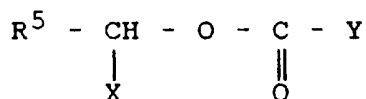
R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup>, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat

alifaattinen radikaali, jossa on 1 - 12 hiiliatomia tai syklo-

alifaattinen radikaali, jossa on enintään 30 hiiliatommia ja jotka voivat olla substituoituja alempi alkyylitiolla tai toinen voi olla vetyatomi, metyyli- tai oksiradikaali, t u n n e t t u siitä, että aminoyhdiste, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan halogeenivetyhapon akseptorin läsnäollessa lämpötiloissa välillä  $-5$  ja  $+150^\circ\text{C}$  hiilihapon  $\alpha$ -halogenoidun johdoksen kanssa, jonka kaava on



jossa

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  ja  $\text{Y}$  tarkoittavat samaa kuin edellä,  $\text{X}$  on fluori-, kloori- tai bromiatomi ja  $\text{R}^5$  on vetyatomi tai alifaattinen ryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia ja joka voi olla substituoitu halogeeniatomeilla.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $\text{X}$  on klooriatomi.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $\text{R}$  on jokin ryhmä, jota yleisesti käytetään peptidisynteesissä aminohappojen aminoryhmän suojaamiseen.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $\alpha$ -halogenoitu johdos on  $\alpha$ -kloorietyyli etyylikarbonaatti,  $\alpha$ -kloorietyyli tert-butyylikarbonaatti,  $\alpha$ -kloorietyyli-furfurylikarbonaatti,  $\alpha$ -kloorietyylibentsyylikarbonaatti,  $\alpha$ -kloorietyylifenyylikarbonaatti tai  $\alpha$ -kloorietyyli 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-bentsofuranyylikarbonaatti, 1,2,2,2-tetra-kloorietyyli-tert-butyylikarbonaatti,  $\alpha$ -kloorietyyli-S-etyyli-tiokarbonaatti,  $\alpha$ -kloorietoksikarbonyyli-imidatsoli, 1,2,2,2-

tetrakloorietyyli N-metyylikarbamaatti, 1,2,2,2-tetrakloorietyyli, 2-trimetyylisilyylietyylikarbonaatti tai 2-metyyli-2-(metyylitio)propanaali O-[ $\alpha$ -kloorietyyli-oksikarbonyyli]-oksiimi.

5. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $R^1$  ja  $R^2$  ovat luonnon aminohappojen tai synteettisten aminohappojen yleisiä radikaaleja.

6. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että amiini on metyyliamiini, dietyyliamiini, di-n-butyliamiini, isobutyliamiini, n-oktyyliamiini, etanoliamiini, bentsyyliamiini, imidatsoli, heksa-metyleenimini, morfoliini, dietanoliamiini, n-metyyli-n-bentsyyliamiini, piperidiini, L-fenyylialaniini, L-proliini, glysiini-L-tyrosiini, L-seriini, L-asparakiinihappo, etyyliiglysinaatti, fenyliiglysinaatti tai proliini.

7. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan yhden tai useamman liuottimen läsnäollessa, jotka ovat inerttejä reagenssien suhteen.

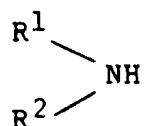
8. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuottimet valitaan ryhmästä, johon kuuluvat klooratut alifaattiset liuottimet, sykliset tai asykliset eetterit, alkoholi, asetoni, pyridiini, asetonitriili tai dimetyyliformamidi.

9. Patenttivaatimuksen 8 tai 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuotinmedium sisältää vettä.

10. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hapon akseptori on orgaaninen tai epäorgaaninen emäs.

11. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hapon akseptori on natrium-

hydroksidi tai kaliumhydroksidi, natriumsulfiitti, natriumkarbonaatti tai -bikarbonaatti tai kaliumkarbonaatti tai -bikarbonaatti, magnesiumoksidi, tertiäärinen amiini tai lähtöamiini, jonka kaava on

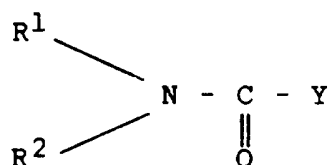


jossa  $R^1$  ja  $R^2$  tarkoittavat samaa kuin edellä.

12. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tertiäärinen amiini on trietyyliamiini, pyridiini tai N,N-dimetyylianiini.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av karbaminsyraderivat med formeln

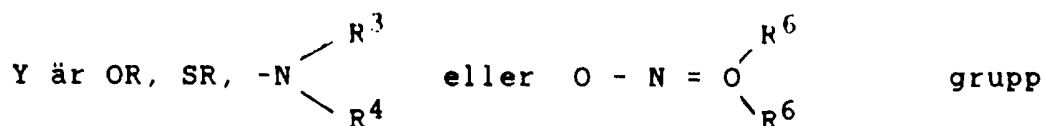


där

$R^1$  och  $R^2$ , som kan vara lika eller olika, är:

- en väteatom,
- en alifatisk radikal med 1 - 20 kolatomer,
- cykloalifatisk eller aralifatisk radikal med högst 50 kolatomer,

eller de bildar tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna, en piperidino-, morfolino-, hexametylenimino- eller imidazolring, varvid den alifatiska, cykloalifatiska, aralifatiska radikalen eller nämnda ring kan vara substituerad med en syra-, alkohol-, ester-, eter-, merkapto- eller aminogrupp,



där

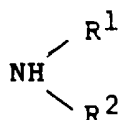
R är en alifatisk radikal med 1 - 12 kolatomer och som kan vara substituerad med halogen eller en furyl- eller trimetylsilylgrupp;

en bensyl-, nitrobensyl-, fenyl-, bensofuranylgrupp, som kan vara substituerad med lägre alkyl, eller en fluorenylmetylgrupp;

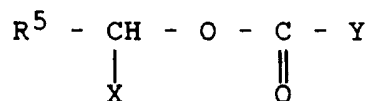
$R^3$  och  $R^4$ , som kan vara lika eller olika, är en väteatom, metyl eller de bildar tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna en imidazolring, och

$R^6$  och  $R^7$ , som kan vara lika eller olika, är en alifatisk radikal med 1 - 12 kolatomer eller en cykloalifatisk radikal med högst 30 kolatomer och kan vara substituerad med en lägre

alkyltio eller den andra kan vara en väteatom, metyltoradikal eller lägre alkyloxiradikal, k ä n n e t e c k n a t därav, att aminoföreningen med formeln



omsätts i närvaro av en halogenvätesyra-acceptor vid en temperatur mellan -5 och +150°C med ett  $\alpha$ -halogenerat derivat av en kolsyra med formeln



där

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  och  $\text{Y}$  avser det samma som ovan,  $\text{X}$  är en fluor-, klor- eller bromatom och  $\text{R}^5$  är en väteatom eller alifatisk grupp med 1 - 4 kolatomer och som kan vara substituerad med en halogenatom.

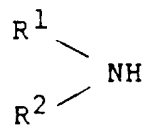
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att  $\text{X}$  är en kloratom.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att  $\text{R}$  är en grupp, som allmänt används i peptidsynteser för skydd av aminosyrors aminogrupper.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att det  $\alpha$ -halogenerade derivatet är  $\alpha$ -kloretyl etylkarbonat,  $\alpha$ -kloretyl tert-butylkarbonat,  $\alpha$ -klor-etylfurfurylkarbonat,  $\alpha$ -kloretylbensylkarbonat,  $\alpha$ -kloretylfenylkarbonat eller  $\alpha$ -kloretyl 2,3-dihydro-2,2-dimetyl-7-bensofuranlylkarbonat, 1,2,2,2-tetrakloretyl-tert-butylkarbonat,  $\alpha$ -kloretyl-S-etyl-tiokarbonat,  $\alpha$ -kloretoxikarbonylimidazol, 1,2,2,2-tetrakloretyl-N-metylkarbammat, 1,2,2,2-tetraklor-etyl, 2-trimetylsilyletyl-

karbonat eller 2-metyl-2-(metyltio)propanal O-[ $\alpha$ -kloretyl-oxikarbonyl]-oxim.

5. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n - n e t e c k n a t därav, att  $R^1$  och  $R^2$  är allmänna radikaler av naturaminosyror eller syntetiska aminosyror.
6. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n - n e t e c k n a t därav, att aminen är metylamin, dietylamín, di-n-butylamin, isobutylamin, n-oktylamín, etanolamin, bensylamin, imidazol, hexametylen-imini, morfolin, dietanolamin, n-metyl-n-bensylamin, piperidin, L-fenylalanin, L-prolin, glycin-L-tyrosin, L-serin, L-asparakinsyra, etylglycinat, fenylglycinat eller prolin.
7. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n - n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs i närvaro av en eller flera lösningsmedel, som är inerta avseende reagenserna.
8. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n - n e t e c k n a t därav, att lösningsmedlena är valda ur en grupp bestående av klorerade alifatiska lösningsmedel, cykliska eller acykliska etrar, alkohol, aceton, pyridin, acetonitril eller dimetylformamid.
9. Förfarande enligt patentkravet 8 eller 9, k ä n n e - t e c k n a t därav, att lösningsmediet innehåller vatten.
10. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n - n e t e c k n a t därav, att syra-acceptorn är en organisk eller epäorganisk bas.
11. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n - n e t e c k n a t därav, att syraacceptorn är natriumhydroxid eller kaliumhydroxid, natriumsulfit, natriumkarbonat eller -bikarbonat eller kaliumkarbonat eller -bikarbonat, magnesiumoxid, tertiär amin eller utgångsamin med formeln



där  $R^1$  och  $R^2$  avser det samma som ovan.

12. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n -  
n e t e c k n a t därav, att den tertiära aminen är trietyla-  
min, pyridin eller N,N-dimetylanilin.