

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771987 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771987

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 27.06.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 27.06.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 29.12.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

28.06.1976 GB 7626794 28.05.1977 GB 7722204

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • The Wellcome Foundation Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Copp, Frederick Charles, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Collard, David, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Denyer, Clive Vincent, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Amideja

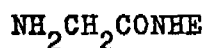
Amider

23

Amideja - Amider

Tämä keksintö käsittelee uusia glysiiniamideja ja niiden valmistusmenetelmiä, välituotteita ja niiden valmistusmenetelmiä, niitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita, tällaisten valmisteitten tuottamismenetelmiä ja niiden käyttöä lääketieteessä.

Erikoisesti esillä oleva keksintö käsittelee kaavan (I) mukaisia glysiiniamideja:



(I)

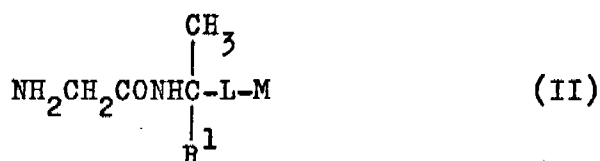
ja niiden happoadditiosuoloja, jossa E:ssä on 7-9 hiiliatomia ja se on valittu alkyylisykloalkyyli-, sykloalkyylialkyyli- ja haaroittuneista alkyyliryhmistä. Paitsi milloin päinvastainen on ilmeisesti selvä, kaava (I) ja kaikki muut patenttijulkaisun kaavat sisältävät kaikki niiden esittämät stereoisomeerit. Erikoisesti tällaiset kaavat sisältävät kaikki mahdolliset optiset isomeerit, raseemiset seokset ja diastereomeerit.

Lääketieteessä käytettyinä kaavan (I) mukaisen yhdisteen suolojen pitäisi olla sekä farmakologisesti että farmaseuttisesti hyväksyttäviä

happoadditiosuoloja, mutta käyttökelvottomia suoloja voidaan mukavasti käyttää tällaisten hyväksyttävien suolojen emästen valmistamiseen, eikä niitä ole suljettu pois tämän keksinnön piiristä. Hyväksyttäviä suoloja voidaan johtaa orgaanisista hapoista, erikoisesti dikarboksyylihapoista. Tällaiset farmakologisesti ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat sisältävät ne, jotka on valmistettu seuraavista hapoista: kloorivety-, bromivety-, rikki-, typpi-, fosfori-, oksaali-, fumaari-, maleiini-, glykoli-, salisyyl-, meripihka-, tolueeni-p-sulfoni-, viini-, etikka-, sitruuna-, metaanisulfoni-, muurahais-, bentsoe-, maloni-, naftaleeni-2-sulfoni ja bentseenisulfonihapot.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä ja niiden happoadditiosuoloilla on depressiota estäviä vaikutuksia nisäkkäissä kokeiltuna vakiomenetelmällä esimerkiksi tetrabenatsiinilla aiheutetulla rauhoituskokeella rotalle.

Jotkut kaavan (I) mukaiset tehokkaat yhdisteet sisältyvät kaavaan (II):



jossa E on kaavan (III) mukainen ryhmä:



jossa R^1 on vetyatomi tai metyyliiryhmä;

L on alkyleeni;

M on alkyyl- tai sykloalkyyli- tai ryhmä (III) muodostaa sykloalkyyli-ryhmän, $[\text{R}^1-\text{C}-\text{L}-\text{M}]$ ja E:ssä on 7-9 hiiliatomia.

Teholtaan erikoisen voimakkaita nämä kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat, kun E:ssä on 7-8 hiiliatomia, L on haaroittumaton alkyleeniryhmä ja M on sykloalkyyli- tai haaroittumaton alkyyliryhmä.

Seuraavien yhdisteiden hyväksyttävät suolat ovat tetrabenatsiinin aiheuttamassa rauhoituskokeessa osoittaneet depressiota estävää tehoa:

2-amino-N-(1-metyyliheksyyli)asetamidi;

2-amino-N-(2-syklopentyyli-1,1-dimetyylietyyli)asetamidi ja

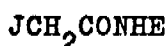
2-amino-N-(2,2,5-trimetyyliheksyyli)asetamidi.

Tämän keksinnön mukainen edullinen glysiiniadiimi on
 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi

ja sen hyväksyttävät happoadditiosuolat.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan syntetisoida millä tahansa tunnetulla menetelmällä analogisen rakenteen omaavien yhdisteiden valmistamiseksi, ja erikoisesti muodostamalla aminoryhmä; poistamalla suojatun aminoryhmän naamiointi tai muodostamalla amidosidos.

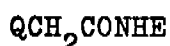
Sopivia menetelmiä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi muodostamalla primäärinen amiiniryhmä ovat kaavan (IV) mukaisen



(IV)

yhdisteen saattaminen reagoimaan ammoniakkin kanssa, jossa E on kuten edellä kaavassa (I) on määriteltä ja J on lähtevä ryhmä, joka on valittu esimerkiksi halogeeni-, alkaanisulfonyylioksi-, areenisulfonyylioksi- ja alkyliareenisulfonyylioksiryhmistä; edullisesti kloori-, bromi- ja tolueeni-p-sulfonyylioksiryhmistä. Reaktio voidaan mukavasti suorittaa poolisessa liuotuksessa, kuten alkanolissa tai alkanoli-vesiseoksessa. Vaihtoehtoisesti (IV) voidaan saattaa reagoimaan heksametyleenitetramiinin kanssa ja välituote hydrolysoida happamissa olosuhteissa, jolloin saadaan haluttu kaavan (I) mukainen tuote. Nämä korvausreaktiot voidaan suorittaa lämpötilassa alueella $0^{\circ}\text{C} - 120^{\circ}\text{C}$.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan mukavasti valmistaa poistamalla suojaus sellaisesta kaavan (I) mukaisesta yhdisteestä, jossa aminoryhmä on suojattu tai naamioitu. Sopivia suojattuja tai naamioituja aminojohdannaisia ovat kaavan (V) mukaiset yhdisteet:



(V)

jossa E on kuten edellä kaavassa (I) on määriteltä ja Q voidaan valita nitro-, atsido-, NHX- ja N=Y -ryhmistä; jossa X on valittu alkanoyyli- ja halogenoiduista alkanoyyliryhmistä kuten trifluoriasetyyli-, aroyyliryhmistä kuten bentsoyyli-, aralkyyli-ryhmistä kuten bentsyyli- tai trityyli-ryhmät, aralkoksikarbonyyliryhmistä kuten bentsoyylioksikarbonyyli-, alkoksikarbonyyliryhmistä kuten t-butoksikarbonyyli-, areenisulfonyyliryhmistä kuten bentseenisulfonyyli-, alkyliareenisulfonyyliryhmistä kuten tosyyli- ja trimetyylisilyyliryhmistä; ja jossa Y on valittu aralkylideeniryhmistä, kuten bentsylideeni, alkylideeniryhmistä kuten metylideeni-, diasyyliiradikaaleista, jotka ovat areenidikarboksyylihappojen, kuten

ftaalihapon johdannaisia, ja diasyyli- ja dikarboksylihappojen kuten meripihkahapon johdannaisia.

Muita alalla tunnettuja suojaryhmiä voidaan myös käyttää niin kuin on kuvattu esimerkiksi teoksessa "Protective Groups in Organic Chemistry", 1973, toimittanut J.F.W. McOmie, Plenum Press, s. 43-93 ja siinä esite-tyissä viitteissä.

Suojaryhmä voidaan poistaa millä tahansa alalla tunnetulla tavalla. Kun ryhmä on formyyl-, trityyli-, alkoksikarbonyyli-, trimetyylisislyyli-, alkylideeni- tai aralkylideeniryhmä, suojauksen poistaminen voidaan mukavasti suorittaa happamissa olosuhteissa, edullisesti reaktiossa laimean mineraalihapon kanssa poolisessa liuotuksessa, kuten alkanolissa, vedessä tai alkanoli-vesiseoksessa reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa. Sellaiset ryhmät kuten alkanoyyli-, halogenoitu alkanoyyli-, aroyyli- ja diasyyli- ja dikarboksylihappojen johdettu alkaani- tai areenidikarboksyliha-poista, voidaan mukavasti poistaa emäksisissä olosuhteissa käsittelemällä hydratsiinilla, ammoniakilla, alkalimetallihydroksidilla, alkalimetalli-hydridillä, alkalimetalliamidilla tai alkalimetallialkoksidilla poolisessa liuotuksessa kuten alkanolissa, vedessä tai alkanoli-vesiseoksessa reak-tioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa. Kun ryhmä Q on nitro-, atsido-, aralkoksikarbonyyliamino- tai aralkyyliaminoryhmä, suojauksen poistaminen voidaan mukavasti suorittaa poolisessa liuotuksessa kuten alkanolissa hyd-raamalla johdannainen katalysaattorin läsnäollessa, kuten palladium, lämpö-tilassa alueella 0°C - 100°C . Areenisulfonyyli- tai alkyyliareenisulfonyy-lisuojaryhmät voidaan tehokkaasti poistaa pelkistävästi lohkaisten johdan-naista natriumin ja nestemäisen ammoniakkin läsnäollessa inertissä liuotti-messa kuten aromaattisessa tai alifaattisessa hiilivedyissä inertissä ilma-kehässä, kuten työssä lämpötilassa välillä -78°C - 0°C .

Sopivia menetelmiä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi muodostamalla amidosidos ovat kaavan (VI):

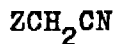


mukaisen yhdisteen saattaminen reagoimaan kaavan (VII)



mukaisen karboniumionin kanssa, jossa E on kuten edellä kaavassa (I) on määritelty. Haluttaessa aminoryhmä kaavassa (VI) voidaan naamioida suoja-

ryhmällä edellä kaavassa (V) määritellyllä tavalla, jolloin saadaan kaavan (VIII):

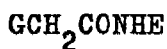


(VIII)

mukainen yhdiste, jossa Z on Q kuten edellä kaavassa (V) on määritetty. Amidosidoksen muodostamisen jälkeen kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen ja kaavan (VII) mukaisen karboniumionin välille voidaan suorittaa aminoryhmän suojauksen poisto, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, kuten edellä on kuvattu.

Kaavan (VII) mukainen karboniumioni voidaan tuottaa mukavasti happamissa olosuhteissa sopivasta alkoholista protonoimalla ja seuraavaksi dehydratoimalla; sopivasta alkeenista suoraan protonoimalla hiili-hiilikaksoissidokseen tai sopivasta alkyylihalogenidista hiili-halogeenisidos heterolysoimalla. Happokatalyysaattori on välttämätön reaktion tapahtumiselle ja se voidaan tuottaa Lewis'in hapolla kuten tina(IV)kloridilla tai mineraalihapolla kuten rikkihapolla. Reaktio voidaan mukavasti suorittaa poolisessa liuottimessa, joka sisältää klooratut hiilivedyt kuten kloroformin, eetterit kuten di-n-butyylieetterin ja orgaaniset hapot kuten jään etikan tai trifluorietikkahapon lämpötilassa alueella $-20^{\circ}\text{C} - 80^{\circ}\text{C}$.

Esillä oleva keksintö käsittelee myös kaavan (IX):



(IX)

mukaisia yhdisteitä, jossa E on kuten kaavassa (I) on määritetty, ja G on valittu nitro-, atsido-, NHR^2 - ja $\text{N}=\text{R}^3$ -ryhmistä; ja

R^3 voidaan valita alkylideeni-, aralkylideeniryhmistä ja diasyyli-radikaaleista, jotka on muodostettu areeni- tai alkaanidikarboksyylihapoista. Kaikki kaavan (IX) mukaiset yhdisteet sisältyvät kaavaan (V) yllä ja ovat kaikki kaavan (I) mukaisten yhdisteitten naamioituja aminojohdannaisia. Niistä voidaan poistaa suojaus kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi kuten yllä on kuvattu.

Kaavan (IX) mukaiset yhdisteet voidaan syntetisoida kaikilla tunnetuilla menetelmillä analogisen rakenteen omaavien yhdisteiden valmistamiseksi erikoisesti muodostamalla amidosidos.

Ne kaavan (IX) mukaiset yhdisteet, joissa G on atsido- tai aralkyyliaminoryhmä, voidaan mukavasti valmistaa saattamalla kaavan (IV) mukainen yhdiste reagoimaan natriumatsidin tai sopivan aralkyyliamiinin kanssa poolisessa liuottimessa kuten alkanolissa reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

Sopivia menetelmiä kaavan (IX) mukaisten yhdisteitten valmistamiseksi ovat kaavan (X)



mukaisen yhdisteen saattaminen reagoimaan kaavan (VII) mukaisen karboniumionin kanssa, jossa G' on valittu nitro-, atsido-, NHR^4 - ja $N=R^5$ -ryhmistä;

jossa R^4 voi olla valittu formyyl-, halogenoitu alkanoyyli-, aralkyyli-, alkoksikarbonyyli-, areenisulfonyyli- ja alkyliareenisulfonyyli-ryhmistä; ja

R^5 voi olla valittu areeni- tai alkaanidikarboksyylihapoista johdetuista diasyyli- ja radikaaleista. Reaktio voidaan suorittaa, kuten on kuvattu reaktiossa kaavan (VIII) mukaiselle yhdisteelle edellä kaavan (VII) mukaisen karboniumionin kanssa.

Kaavan (IX) mukaiset yhdisteet voidaan myös valmistaa saattamalla kaavan (XI)



mukainen yhdiste, jossa R^6 tarkoittaa vapaata happoa tai sen reaktiivista hapanta johdannaista, joka on valittu happohalogenidista, happoanhydridistä, esteristä tai tioesteristä; G'' on areeni- tai alkaanidikarboksyylihaposta johdettu imidoryhmä, trimetyylisilyyliamino-, aralkoksikarbonyyliamino-, alkylideeni-imino- tai aralkylideeni-iminoryhmä; reagoimaan kaavan:



mukaisen amiinin kanssa, jossa E on kuten on määritelty kaavassa (I). Reaktio voidaan suorittaa alalla tunnetuilla peptidisynteesivakiomenetelmillä, mukavasti poolisessa liuottimessa kuten alkanolissa tai klooratussa hiilivedyissä kaavan (XI) mukaisen yhdisteen väkevyyteen verrattuna molaarisen ekvivalentin happoakseptoria läsnäollessa, edullisesti vapaa amiini, lämpötilassa alueella $-20^\circ - 80^\circ C$. (Katso esimerkiksi "Peptide Synthesis", Miklos Bodanszky ja Miguel Ondetti, Interscience, 1966).

Kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden happoadditiosuoloja voidaan käyttää depression käsittelyssä tai profylaksiassa, kuten tavallisessa onnettomuuden aiheuttamassa surureaktiossa, erikoisesti liittyen menetykseen; neuroottisessa tai reaktiivisessa depressiossa, joka liittyy pel-

koon, somaattiseen huoleen ja jännitykseen; kiihottuneessa depressiossa; endogeenissä tai psykoottisessa depressiossa, johon liittyy tunne-elämän sisäänpäin kääntyneisyys, liikunnallinen hidastuneisuus, tylsyyshäiriö, syyllisyystunteet ja käsityskyvyn sekavuus; bipoolisessa depressiossa, jossa kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat olla hyödyllisiä akuutin jakson käsittelyssä ja jatkuvassa käsittelyssä uusiutumisen välttämiseksi; involuutiodepressiossa; seniilissä depressiossa ja depressiossa, jossa näkyy sekä neuroottisen että endogeenisen depression piirteitä, joihin liittyvät vihamielisyys ja epäluuloisuus.

Terapeuttiseen vaikutukseen tarvittava optimimäärä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen happoadditiosuolaa (joihin tämän jälkeen viitataan aktiivisena aineosana) vaihtelee valitun yhdisteen, antotien ja käsiteltävän tilan luonteen ja vakavuuden mukaan. Yleensä sopiva annos aktiivista aineosaa on alueella 0,1 mg - 150 mg emästä kiloa käsiteltävän nisäkkään ruumiin painoa kohti, ja edullisin annos on 1 mg/kg - 50 mg/kg nisäkkään ruumiin painoa.

Vaikka on mahdollista antaa aktiivista aineosaa yksin raakakemikaalina, on edullista antaa se farmaseuttisena valmisteena. Mukavasti aktiivinen aineosa muodostaa 5 %:sta 95 %:iin valmisteen painosta ja se annetaan edullisesti annosyksikkömuodossa käsiteltävälle nisäkkäälle. Mukavasti valmisteen yksikköannokset sisältävät 5 - 250 mg aktiivista aineosaa.

Esillä olevan keksinnön mukaiset valmisteet käytettyinä ihmisen lääkinnälliseen käyttöön sisältävät aktiivisen aineosan yhdessä yhden tai useamman sille hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa ja vapaavalintaisesti muita terapeuttisia aineosia. Kantaja-aine(id)en on oltava "hyväksyttävä(i)ä" siinä mielessä, että ne soveltuvat yhteen muiden valmisteen aineosien kanssa eivätkä ole vahingollisia vastaanottajalleen.

Valmisteisiin sisältyy oraalisesti, rektaalisesti tai parenteraalisesti (sisältäen ihonalaiset, lihaksen sisäiset ja laskimon sisäiset) annettavaksi sopivat tyypit.

Valmisteet voidaan mukavasti esittää yksikkö annosmuodossa ja ne voidaan valmistaa millä tahansa farmasian alalla hyvin tunnetulla menetelmällä. Kaikki menetelmät sisältävät askelen, jossa aktiivinen aineosa tuodaan kantaja-aineen yhteyteen, joka muodostuu yhdestä tai useammasta lisäaineosasta. Yleensä valmisteet valmistetaan tuoden kauttaaltaan ja läheisesti aktiivinen aineosa nestemäisten kantaja-aineitten tai hienojakois-

ten kiinteiden kantaja-aineitten tai molempien yhteyteen, ja sitten tarvittaessa muovaamalla tuote halutuksi valmisteeksi.

Edellä olevan keksinnön mukaiset suun kautta annettaviksi soveltuvat valmisteet voidaan esittää erillisinä yksikköinä, kuten kapsleina, tabletteina tai pastilleina, joista kukin sisältää ennalta määrätyn määrän aktiivista aineosaa; pulverina tai rakeina; tai liuoksena tai suspensiona vesipitoisessa nesteessä tai vedettömässä nesteessä; tai öljy-vedessä emulsiona tai vesi-öljyssä nestemäisenä emulsiona. Aktiivinen aineosa voidaan myös esittää pillerinä, siirappitahnana tai pastana.

Tabletti voidaan tehdä puristamalla tai valamalla, vapaavalintaisesti yhden tai useamman lisäaineosan kanssa. Puristetut tabletit voidaan valmistaa puristamalla sopivassa koneessa, aktiivinen aineosa vapaasti virtaavassa muodossa, kuten jauheena tai rakeina, vapaavalintaisesti si-deaineen, voiteluaineen, inertin laimentimen, pinta-aktiivisen tai dispergointiaineen kanssa. Valetut tabletit voidaan tehdä valamalla sopivassa koneessa, jauhemainen aktiivinen aineosa ja sopivat kantaja-aineet kostutettuna inertillä nestemäisellä laimentimella, seoksena.

Rektaalisesti annettavat valmisteet voidaan esittää suppositorioina tavallisten kantaja-aineitten kanssa kuten kaakaovoi.

Parenteraalisesti annettavat valmisteet sisältävät mukavasti aktiivisen aineosan steriilinä vesiliuosvalmisteena, joka on edullisesti isotoninen vastaanottajan veren kanssa.

Edellä mainittujen aineosien lisäksi tämän keksinnön mukaiset valmisteet voivat sisältää yhden tai useampia lisäaineosia kuten laimentimia, puskureita, mausteita, sideaineita, pinta-aktiivisia aineita, paksuntimia, voiteluaineita, säilöntäaineita ja hapetuksen estoaineita.

Edellä olevasta ilmenee, että tämän keksinnön mukaisiin uusiin piirteisiin kuuluvat:

- (a) Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden happoadditiosuolat;
- (b) Tällaisten kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden happoadditiosuolojen valmistusmenetelmät;
- (c) Farmaseuttisen kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen happoadditiosuolaa sisältävät valmisteet;
- (d) Tällaisten farmaseuttisten valmisteitten valmistusmenetelmät;
- (e) Menetelmä depression hoitamiseksi tai estämiseksi nisäkkäässä, jossa mainitulle nisäkkäälle, mukaan lukien ihminen, annetaan depressiota

estävä, tehokas, myrkytön määrä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa; ja

(f) Kaavan (IX) mukaiset yhdisteet.

Seuraavat esimerkit on annettu käytettäväiksi esillä olevaa keksintöä kuvaavassa mielessä eikä niitä pidä millään tavalla käyttää muodostamaan sille rajoituksia.

Kaikki ilmoitetut lämpötilat ovat Celsiusasteita.

Esimerkki 1

2-ftaalimido-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidin valmistus

1. 2-metyyliheptan-2-olia (56,53 g; 0,43 moolia) ja ftaalimidoasetonitriiliä (80,27 g; 0,43 moolia) liuotettiin jäätikkaan (220 ml) ja liuosta lämmitettiin noin 60°C:seen sekoittaen. Väkevää rikkihappoa (59 ml; 1,1 moolia) lisättiin sitten vähitellen; ensin lämpötila laski, mutta lisäyksen edistyessä tapahtui voimakas eksoterminen reaktio, reaktion lämpötila säädettiin 70°C:seen säätelemällä rikkihapon lisäystä ja jäähdyttämällä tarvittaessa. Kun lisäys oli suoritettu, sekoitettiin saatua tumman ruskeaa liuosta 1 1/2 tunnin ajan ja lisättiin se sitten tipoitain jään ja veden seokseen. Saostunut kiinteä aine suodatettiin pois, paineltiin hyvin, pestiin puhtaalla vedellä ja kuivattiin tyhjiössä. Jäännös kiteytettiin bentseenistä suodattaen, jolloin saatiin 2-ftaalimido-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia, sp. 142°C.

2. 2-ftaalimidoasetonitriiliä (3,72 g; 20 mmoolia) ja stannikloridia (5,73 g; 22 mmol) liuotettiin kuivaan etanolittomaan kloroformiin (15 ml). Liuosta sekoitettiin -5°C:ssa ja siihen lisättiin liuos, joka sisälsi 2-metyyliheptan-2-olia (2,60 g; 20 mmoolia) puhtaassa kuivassa kloroformissa (5 ml) -5°C:ssa 5 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin -5°C:ssa 10 minuutin ajan, jossa pisteessä sakka erottui kirkkaasta reaktioseoksesta. Edelleen 10 minuutin jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen voimakkaasti sekoittaen. Vesikerros poistettiin ja uutettiin uudelleen kloroformilla (2 x 30 ml) ja yhdistetyt uutteen kuivattiin magnesiumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin uudelleen bentseenistä, jolloin saatiin puhdasta 2-ftaalimidi-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia sp. 146° - 148°C.

Esimerkki 2

2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidin valmistus

1. Hydratsiinihydraattia (1,44 g; 0,029 moolia) lisättiin N-(1,1-

dimetyyliheksyyli)-2-ftaalimidoasetamidiin (9,0 g; 0,028 moolia) etanolissa (60 ml). Seosta kuumennettiin sitten palautusjäähdyttämällä 0,5 tunnin ajan, jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja haihdutettiin, ensin noin 25°C:ssa (Buchi) ja sitten huoneen lämpötilassa (suurin mahdollinen vesipumpputyhjö, sitten öljypumpputyhjö (0,5 mm/10 min.)). Saatu siirappimainen seos käsiteltiin laimealla rikkihapolla (0,4 N, 100 ml) ja jäähdytettiin 10°C:seen. Seos jäähdytettiin noin 0° - 5°C:seen, suodatettiin ja sakka pestiin vedellä (noin 2 x 50 ml). Yhdistetty suodos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella (5N; 20 ml), ja uutettiin sitten dikloorimetaanilla (3 x 50 ml). Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin vedellä ja kuivattiin (natriumsulfaatti). Liuottimen poistamisen jälkeen, kuten tavallista, jota seurasi kuivaus tyhjössä (0,5 mm/huoneen lämpötila/10 min.) 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi säilyi kirkkaana hieman värillisenä öljynä. Ohut/kerros kromatografia: (piihappo; etyyliasetaatti), yksi täplä Rf. noin 0,6.

2. 2-ftaalimido-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia (88,95 g; 0,28 moolia) suspendoitiin etanoliin (1 l 80 ml), hydratsiinihydraattia (27 ml; 0,56 moolia) lisättiin, seosta sekoitettiin palautusjäähdyttämällä yhden tunnin ajan ja sitten jäähdytettiin. Erottunut kiinteä aine suodatettiin pois, ja pestiin tuoreella etanolilla. Yhdistetty suodos ja pesuliuokset haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljy; tämä uutettiin petrolieetterillä (kp. 60° - 80°C), liuos erotettiin liukenemattomasta osasta ja haihdutettiin. Jäännös tislattiin tyhjössä kp. 86° - 92°C/0,1 mm, jolloin saatiin puhdasta 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia värittömänä öljynä, kp. 86° - 92°C/0,1 mm.

Esimerkki 3

2-amino-N-(1-metyylisykloheksyyli)asetamidin valmistus

1. Ftaalimidoasetonitriilin (9,3 g) ja 1-metyylisykloheksanolin (6,28 g) liuos jäätikassa (30 ml) lämmitettiin 50°C:seen ja väkevää rikkihappoa (12 ml) lisättiin hitaasti. Tapahtui voimakas reaktio ja seoksen lämpötila pidettiin välillä 75°C ja 80°C jäähdyttämällä ja säädellen rikkihapon lisäysnopeutta. Lopullinen seos pidettiin 50° - 60°C:ssa 30 minuutin ajan, jäähdytettiin ja kaadettiin jään ja veden seokseen. Kiteinen kiinteä aine erottui. Tämä kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin painellen huokoisella levyllä. Lopullinen jäännös uutettiin kahdesti kuumalla bentseenillä ja suodatettu liuos pidettiin 5°C:ssa.

Saatu N-(1-metyylisykloheksyyli)-2-ftaalimidoasetamidi suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjössä, sp. 194,7°C. Kevytbensiinin lisäys (kp. 40° - 60°C) suodokseen tuotti toisen saannon, sp. 194,2°C.

2. Tämä ftaalimidi (8,0 g; 0,0266 moolia) liuotettiin kuumaan etanoliin (120 ml) ja saatua liuosta sekoitettiin lisättäessä hydratsiinihydraattia (2,66 g; 0,0532 moolia). Noin 15 minuutin kuluttua palautusjäähdytyksessä erottui väritön kiteinen kiinteä aine tuottaen puolikiinteän massan. Edelleen 30 minuutin kuluttua seos jäähdytettiin ja suodatettiin. Tikсотrooppinen jäännös puristettiin hyvin ja pestiin tuoreella etanolilla. Yhdistetty suodos ja pesuliuokset haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 2-amino-N-(1-metyylisykloheksyyli)asetamidia värittömänä öljynä; sen vetyoksalaatti kiteytettiin kuumasta vedestä värittöminä liuskoina, sp. 192° - 193°C.

Esimerkki 4

2-amino-N-(1-metyylisykloheptyyli)asetamidin valmistus

1. Esimerkeissä 1, 2. ja 3 kuvattujen menetelmien kaltaisella menetelmällä saatettiin ftaalimidoasetonitriili (27,9 g) reagoimaan 1-metyylisykloheptan-1-olin (24 g) kanssa jäätikkaliuoksessa (90 ml) 50°C:ssa lisäämällä väkevää rikkihappoa (6 ml). Alkuperäisen voimakkaan jälkeen lisättiin edelleen 6 ml rikkihappoa. Kahden tunnin kuluttua saatu N-(1-metyylisykloheptyyli)-2-ftaalimidoasetamidi eristettiin kaatamalla se veteen; se kerättiin, pestiin ja kuivattiin ennen kiteyttämistä bentseenistä; se saatiin värittömänä kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 190°C.

2. Tämä tuote (18,6 g) saatettiin reagoimaan hydratsiinihydraatin (6,4 g) kanssa vielä esimerkeissä 1, 2 ja 3 käytetyissä olosuhteissa. Saatu 2-amino-N-(1-metyylisykloheptyyli)asetamidi puhdistettiin vetyoksalaattinaan, joka kiteytettiin uudelleen kuumasta vedestä, sp. 177°C. Hydrokloridi kiteytettiin uudelleen isopropanolin, eetterin ja kevytbensoinin seoksesta, sp. 152°C.

Esimerkki 5

2-amino-N-(1,1-dimetyylipentyyli)asetamidin valmistus

1. 2-ftaalimidoasetonitriili (14,4 g) saatettiin reagoimaan 2-metyyliheksan-2-olin (7,5 g) kanssa jäätikassa lisäämällä väkevää rikkihappoa (15 ml) esimerkissä 1 kuvattun menetelmän mukaan. Saatu N-(1,1-dimetyylipentyyli)-2-ftaalimidoasetamidi kiteytettiin uudelleen bentseenistä, sp. 189° - 190°C. Sitten se saatettiin reagoimaan hydratsiinihydraatin kanssa

(2,8 g) etanolissa (100 ml) kuten esimerkissä 2 ja tuote puhdistettiin vetyoksalaattinaan; 2-amino-N-(1,1-dimetyyli-pentyyli)asetamidi vetyoksalaatti.

Esimerkki 6

2-amino-N-(1,1,3-trimetyyliheksyyli)asetamidi vetysukkinaatin valmistus

2-ftaalimidoasetonitriiliä (3,85 g) liuotettiin jäätikkään 70°C:ssa ja 2,4-dimetyyliheptan-2-olia (3 g) lisättiin; jota seurasi tipoitain väkevä rikkihappo (2,8 ml) pidettäessä lämpötila välillä 65° ja 70°. Lopullista seosta sekoitettiin 15 minuutin ajan ja se lisättiin sitten hitaasti jääkylmään veteen (150 ml). Saatu kiinteä aine kerättiin, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjässä. Se liuotettiin kuumaan bentseeniin, vähän liukenematonta ainetta suodatettiin pois ja kevytbensiiniä (kp. 40° - 60°) lisättiin, jolloin saatiin 2-ftaalimido-N-(1,1,3-trimetyyliheksyyli)asetamidia värittömänä kiinteänä aineena, sp. 131,6°.

Tämän kiinteän aineen (2,37 g), etanolin (10 ml) ja hydratsiinihydraatin (0,36 g) seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä yhden tunnin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen saostunut kiinteä aine suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin tyhjässä. Jäännös uutettiin kevytbensiinillä (kp. 60° - 80°C) (25 ml) hyläten liukenematon annos. Kevytbensiiniliuos haihuttamalla saatiin juokseva öljy (1,33 g), joka saatettiin reagoimaan meripihkahapon kanssa (0,78 g) kuumassa isopropanolissa. Kevytbensiinin (kp. 60° - 80°) lisäys saatuun kirkkaaseen liukseen tuotti kiteisen kiinteän aineen, joka suodatettiin pois ja kiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 2-amino-N-(1,1,3-trimetyyliheksyyli)asetamidi vetysukkinaattia, sp. 101,8°.

Esimerkki 7

2-amino-N-(1,1-dimetyyliheptyyli)asetamidin valmistus

2-ftaalimidoasetonitriilin (11,2 g) ja 2-metyylioktan-2-olin (8,65 g) suspensiota jäätikassa sekoitettiin ja kuumennettiin 60°C:seen. Väkevää rikkihappoa (11,5 ml) lisättiin sitten tipoitain ja lämpötila säädettiin noin 70°C:seen ulkoisesti jäähdyttämällä. Lisäys loppui noin 15 minuutin kuluttua; seosta sekoitettiin edelleen viiden minuutin ajan ja se kaadettiin sitten jää/vesi-seokseen (150 ml). Saatu 2-ftaalimido-N-(1,1-dimetyyliheptyyli)asetamidi kuivattiin tyhjässä ja kiteytettiin uudelleen bentseenistä, sp. 146,9 - 147,2°

Tämän kiinteän aineen (15,55 g), etanolin (55 ml) ja hydratsiinihydraatin (2,36 g) seosta kuumennettiin palautusjäähdyttären 90 minuutin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen erottunut kiinteä aine suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljy. Tämä uutettiin kevytbensiinillä (kp. 40° - 60°), liukenematon aine poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Jäljelle jäänyt 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheptyyli)-asetamidi tislattiin tyhjössä, kp. 88° - $89^{\circ}/0,025$ mm.

Tämä emäs saatettiin reagoimaan fumaarihappoylimäärän kanssa etanoliliuoksessa ja saatu vetyfumaraatti saostui eetterillä. Se kiteytettiin uudelleen kuumasta vedestä, sp. $155,5^{\circ}$.

Esimerkki 8

1. N-(1-metyyliheksyyli)-2-ftaalimidoasetamidin valmistus

1. 2-ftaalimidoasetyylikloridin (12,3 g; 55 mmoolia) liuos kuivassa etanolittomassa kloroformissa (20 ml) lisättiin tipoittein 2-aminoheptaanin (5,78 g; 50 mmoolia) ja kaliumkarbonaatin (13,82 g; 100 mmoolia) seokseen samassa liuottimessa (30 ml) 15 minuutin aikana positiivisessa typpipaineessa. Lisäyksen aikana lämpötila pidettiin alle 30°C :ssa. Sitten seosta kuumennettiin palautusjäähdyttären (1 tunti), jäähdytettiin ja kaadettiin veteen (200 ml). Orgaaninen faasi erotettiin ja vesifaasi uutettiin vielä kloroformilla (2 x 50 ml). Yhdistetyt kloroformiuutteet pestiin sitruunahappoliuoksella (5 %; 2 x 50 ml), kuivattiin (natriumsulfaatti), ja raaka tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappopylväs; 40 x 7 cm; kloroformi, sitten 10 % etyyliasetaatti kloroformissa), sp. 147° - $149,5^{\circ}$. Ohutkerroskromatografia (piihappo; etyyliasetaatti): 1 täplä, Rf. 0,7. Saatu: C, 67,68; H, 7,30; N, 9,17 %. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ vaatii C, 67,53; H, 7,33; N, 9,26 %.

2. 2-amino-N-(1-metyyliheksyyli)asetamidin valmistus

Hydratsiinihydraatin (1,14 g; 22,8 mmoolia) ja N-(1-metyyliheksyyli)-2-ftaalimidoasetamidin (6,9 g; 22,8 mmoolia) liuosta etanolissa (50 ml) kuumennettiin palautusjäähdyttären yhden tunnin ajan. Sitten se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja haihdutettiin tyhjössä (Buchi, huoneen lämpötila, sitten öljypumppu, 0,5 mm/huoneen lämpötila/10 min.). Saatu puoli-kiinteä seos käsiteltiin laimealla rikkipapolla (0,5N; 85 ml), joka oli esijäähdytetty 5° :seen. Seos jäähdytettiin 0° :seen, suodatettiin ja sakka sekoitettiin vielä happoon (2N; 3 x 20 ml). Suodos pidettiin jääkaapissa yli yön ja suodatettiin sitten vielä kerran. Kun seos oli tehty emäksi-

seksi natriumhydroksidiliuoksella (5N; 40 ml), seos uutettiin dikloorime-
taanilla (3 x 50 ml), uutteet kuivattiin (natriumsulfaatti) ja haihdutet-
tiin tyhjöissä. Saatu öljy kuivattiin 0,5 mm/huoneen lämpötila/0,5 tuntia.
Ohutkerroskromatografia (piihappo; kloroformi:metanoli 3:2) 1 suurehko
täplä, Rf. noin 0,5. IR- ja NMR-spektrit olivat yhtäpitäviä rakenteen
kanssa. Tuote puhdistettiin vetysukkinaattinaan.

3. 2-amino-N-(1-metyyliheksyyli)asetamidi vetysukkinaatin valmistus

Meripihkahappoa (1,75 g; 1 mooliekvivalentti) liuotettiin mahdolli-
simman pieneen määrään kuumaa etanolia (20 ml) 2-amino-N-(1-metyyliheksyy-
li)asetamidia (2,54 g) lisättiin ja pestiin eetterillä (noin 10 ml). Seos
laimennettiin eetterillä (50 ml), jonka jälkeen tuote alkoi kiteytyä. Kun
seosta oli jäädytetty jääkaapissa, tuote suodatettiin pois ja kuivattiin
tyhjöissä (0,2 mm/huoneen lämpötila/2 tuntia) sp. 105°. Ohutkerroskromato-
grafia (piihappo; CHCl_3 :MeOH 3:2; ammoniakki) 1 täplä, Rf. noin 0,75 (J_2)
erossa alkuperäisestä meripihkahaposta. Saatu: C, 53,21 %, H, 9,05 %;
N, 9,92 %. $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ vaatii C, 53,79 %; H, 9,03 %; N, 9,65 %.

CHCl_3 :kloroformi

MeOH:metanoli

J_2 :jodi

Esimerkki 9

($\pm$)-2-amino-1-sykloheksyylipropanin valmistus

1. ($\pm$)-2-amino-1-fenyylipropanin (12,0 g) liuosta vedessä (125 ml),
joka sisälsi jäätikkoa (10 ml) hydraattiin $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$:lla (0,5 g) 150 atm:ssa
lämpötilassa 90° 2,5 tunnin ajan. Jäädytettynä liuos suodatettiin ja teh-
tiin emäksiseksi ammoniakkiliuoksella (om.p. 0,880). Vapautunut emäs uu-
tettiin eetteriin (3 x 200 ml) ja yhdistetyt uutteet kuivattiin natrium-
sulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin väri-
tön öljy. Tuote oli ohutkerroskromatografisesti tasa-aineista (HCl-MeOH,
 $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: rutenium(IV)oksidi monohydraatti

2. ($\pm$)-N-(2-sykloheksyyli-1-metyylietyyli)-2-ftaalimidoasetamidin valmistus

($\pm$)-2-amino-1-sykloheksyylipropanin (7,6 g, 53,9 mmoolia) ja tri-
etyyliamiinin (6,0 g, 59,3 mmoolia) liuokseen kuivassa etanolittomassa
kloroformissa (50 ml) lisättiin 2-ftaalimidoasetylikloridia (11,35 g,
59,3 mmoolia) 20 minuutin aikana.

Reaktioseoksen lämpötila pysytettiin alle 10°:ssa ulkoisesti jääh-

dyttäen. Kun lisäys oli loppu, reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan. Sitten homogeeninen liuos uutettiin vedellä (2 x 200 ml), 5 % sitruunahappoliuoksella (2 x 100 ml) ja 5 % natriumvetykarbonaattiliuoksella (2 x 100 ml). Kloroformiliuos kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin väritön kiinteä aine, joka kiteytyi etanoli-vesiseoksesta (8:3) antaen väritömiä neulasia, sp. 163° - 165°C .

Saatu: C, 69,22; H, 7,31; N, 8,38

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ vaatii: C, 69,51; H, 7,32; N, 8,54

3. (+)-2-amino-N-(2-sykloheksyyli-1-metyylietyyli)asetamidi vetyfumaraatin valmistus

(+)-N-(2-sykloheksyyli-1-metyylietyyli)-2-ftaalimidoasetamidin (12,0 g, 36,7 mmoolia) suspensioon etanolissa (180 ml) lisättiin hydratsiinihydraattia (2,05 g, 40,3 mmoolia) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 1,5 tunnin ajan. Kun lietettä oli jäähdytetty ja seisotettu 0° :ssa 24 tunnin ajan, se suodatettiin ja jäännös pestiin petrolieetterillä (40° - 60°). Yhdistetyt suodokset haihdutettiin kuiviin ja öljymäinen jäännös jauhettiin kuiviin petrolieetterissä (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin väritön öljy. Öljy liuotettiin eetteriin (50 ml) ja liuos lisättiin fumaarihapon lämpimään liuokseen (2,7 g) etanolissa (50 ml). Seisoessaan saostui väritön kiinteä aine, sp. 132° - 134°C .

Saatu: C, 57,15; H, 8,34; N, 8,97

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ vaatii: C, 57,33; H, 8,28; N, 8,92

Esimerkki 11

Etyylisyklopentyyliasetaatin valmistus

1. Kloorivetyä johdettiin syklopentyylietikkahapon (25 g) liuokseen etanolissa (200 ml) kunnes ei huomattu enää lämpötilan nousua. Liuos kaadettiin jäämurskalle (800 g) ja seos uutettiin eetterillä (4 x 100 ml). Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin vedellä (2 x 200 ml), 5 % natriumkarbonaattilla (2 x 200 ml) ja kuivattiin sitten magnesiumsulfaattilla. Suodattaminen ja haihduttaminen kuiviin antoi värittömän öljyn.

2. 2-syklopentyyli-1,1-dimetyylietanolin valmistus

Metyylimagnesiumjodidin liuos valmistettiin käsittelemällä magnesium (12,7 g; 0,521 moolia) suspensiota eetterissä (400 ml) jodimetaanilla (74,1 g, 0,521 moolia) eetterissä (200 ml) käyttäen tavallisia olosuh-

teita. Metyyylimagnesiumjodidin liuos jäähdytettiin 0°C:seen ja etyyliisiklopentyyliasetaatin (27,3 g, 0,174 moolia) liuos eetterissä (100 ml) juoksetettiin tähän 30 minuutin kuluessa pitäen reaktioseoksen lämpötilan alle 0°C:ssa kaiken aikaa. Kun lisäys oli suoritettu, reaktioseosta sekoitettiin 25°C:ssa yhden tunnin ajan, kuumennettiin palautusjäähdytykseen yhdeksi tunniksi, jäähdytettiin 0°C:seen ja käsiteltiin hitaasti ammoniumkloridin (46 g) liuksella vedessä (250 ml). Faasit erotettiin ja vesikerros uutettiin eetterillä (3 x 100 ml). Yhdistetyt eetteriuutteet kuivatettiin natriumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin melkein väritön öljy.

3. 2-ftaalimido-N-(1,1-dimetyyli-2-syklopentyylietyyli)asetamidin valmistus

2-ftaalimidoasetonitriinin (11,2 g, 60 mmoolia) liuokseen trifluorietikkahapossa (25 ml) 0° - 5°:ssa lisättiin 2-syklopentyyli-1,1-dimetyylietanolia (8,52 g, 60 mmoolia) 20 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin sitten 25°:ssa kahden tunnin ajan, se kaadettiin sekoitettuun veteen (200 ml) ja saostunut kiinteä aine otettiin talteen. Raaka tuote kietytettiin etanoli-vesiseoksesta (1:1), jolloin saatiin värittömiä neulasia, sp. 159° - 160°. Saatu: C, 69,66; H, 7,18; N, 8,22. $C_{19}H_{24}N_2O_3$ vaatii C, 69,51; H, 7,32; N, 8,53.

4. 2-amino-N-(1,1-dimetyyli-2-syklopentyylietyyli)asetamidi vetyfumaraatti monoetanolaatin valmistus

2-ftaalimido-N-(1,1-dimetyyli-2-syklopentyylietyyli)asetamidin (15,8 g, 48,2 mmoolia) suspensiota etanolissa (50 ml) käsiteltiin hydratsiinihydraatilla (2,65 g, 53,0 mmoolia) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen yhden tunnin ajan. Kun liete oli jäähdytetty ja sen oli annettu seistä 0°:ssa 24 tunnin ajan, se suodatettiin ja jäännös pestiin petrolieetterillä (40° - 60°) (2 x 25 ml). Yhdistetyt suodokset haihdutettiin kuiviin ja väritön öljymäinen jäännös jauhettiin petrolieetterin kanssa (40° - 60°) (100 ml). Liukenematon aine suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin väritön öljy. Öljy liuotettiin etanoliin (30 ml) ja sitä käsiteltiin kuumalla fumaarihapon (5,9 g) liuksella etanolissa (80 ml). Laimennettaessa eetterillä (100 ml) ja jäähdytettäessä saostui värittömiä liuskoja, sp. 159° - 160°. Saatu: C, 56,75; H, 8,78; N, 7,89. $C_{11}H_{22}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot C_2H_5OH$ vaatii C, 56,67; H, 8,89; N, 7,78,

Esimerkki 122-amino-N-(1,1,5-trimetyyliheksyyli)asetamidin valmistus

Ftaalimidoasetonitriilin (6,01 g, 0,03 moolia) suspensiota jääetikkassa (16 ml) kuumennettiin 60° :seen sekoittaen; 2,6-dimetyyliheptan-2-olia (4,64 g, 0,03 moolia) lisättiin sitten, jota seurasi väkevän rikkihapon (4,4 ml; 0,08 moolia) lisäys tipoittein. Lämpötila nousi nopeasti 20° :seen ja se säädettiin tähän lämpötilaan lisäyksen ajaksi. Kun lisäys oli suoritettu, liuosta sekoitettiin viiden minuutin ajan ja se lisättiin sitten hitaasti jään ja veden seokseen (350 g). Saostunut kiinteä aine suodatettiin pois, pestiin perusteellisesti vedellä ja kuivattiin tyhjössä. Tuote kiteytettiin uudelleen bentseenistä suodattaen, jolloin saatiin 2-ftaalimido-N-(1,1,5-trimetyyliheksyyli)asetamidia, sp. 162° - 163° .

Tätä tuotetta (8,68 g, 0,026 moolia) kuumennettiin palautusjäähdytykseen etanolissa (30 ml) ja hydratsiinihydraattia (1,3 g, 0,026 moolia) lisättiin, jonka jälkeen kuumennusta jatkettiin 30 minuutin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen erottunut kiinteä aine suodatettiin pois ja pestiin vähälä tuoreella etanolilla. Yhdistetty suodos ja pesuliuokset haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljy; tämä uutettiin petrolieetterillä (kp. 40° - 60°), liuos erotettiin liukenemattomasta osasta ja haihdutettiin. Jäännöstislattiin tyhjössä, jolloin saatiin puhdasta 2-amino-N-(1,1,5-trimetyyliheksyyli)asetamidia, kp. $90^{\circ}/0,15$ mm. Vetysukkinaatti valmistettiin lisäämällä emäs molaariseen ekvivalenttiin meripihkahappoa liuotettuna isopropanolin ja saostamalla suola lisäämällä suuri tilavuus petrolieetteriä (kp. 40° - 60°); se kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, sp. $113,2^{\circ}$.

Esimerkki 132-kloori-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidin valmistus

1. Klooriasetonitriilin (15,1 g, 0,2 moolia) ja 2-metyyliheptan-2-olin (26,0 g, 0,2 moolia) liuosta etikkahapossa (120 ml) käsiteltiin väkevällä rikkihapolla (24 ml) pitäen lämpötilan 40° - 50° :ssa. Kun seosta oli sekoitettu puolen tunnin ajan, se kaadettiin jääveteen (500 ml) ja uutettiin eetterillä (3 x 400 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin natriumkarbonaatin vesiliuoksella neutraaliksi ja haihdutettiin sitten, jolloin saatiin 2-kloori-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia värittömänä kiinteänä aineena sp. 36° - 37°C , kp. 60° - 62°C 0,01 mm HG.

2. 2-metyylihept-2-yyliamiinin (2,58 g, 20 mmoolia) ja N,N-diisopropyylietyyliamiinin (3,87 g, 30 mmoolia) liuosta kloroformissa (20 ml)

käsiteltiin klooriasetyylikloridilla (1,60 ml, 20 mmoolia) pitäen lämpötila alle 15°C :ssa. Saatua liuos pestiin 1-n kloorivetyhapolla (2 x 30 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin ruskea kiinteä aine (3,5 g). Tislaus tuotti 2-kloori-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)-asetamidia värittömänä kiinteänä aineena sp. $36^{\circ} - 36,5^{\circ}\text{C}$. 2-metyylihept-2-yyliamiini valmistettiin, kuten on kuvattu julkaisussa K.E. Hamlin ja N. Freifelder J.A.C.S., 1953, 75, 369.

Esimerkki 14

2-amino-2-kloori-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidin ammonolyysi

valmistus ammonolyysin avulla

2-kloori-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidin (2,5 g, 12 mmoolia) suspensio vedessä (50 ml) ja etanolissa (50 ml) kyllästettiin ammoniakilla kylmässä ja sitä pidettiin huoneen lämpötilassa kahden päivän ajan jotta siihen välillä ammoniakkia. Seos haihdutettiin kumiksi, joka kuivattiin osittain atseotrooppisesti etanolilla, sitten 40-60 petrolieetterillä. Jäännös liuotettiin kloroformiin (50 ml) ja sitä sekoitettiin natriumkarbonaatin (2 g) ja veden (10 ml) kanssa puolen tunnin ajan. Orgaaninen faasi erotettiin sitten, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, haihdutettiin keltaiseksi öljyksi ja tislattiin, jolloin saatiin 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia värittömänä öljynä, kp. $109^{\circ} - 113^{\circ}\text{C}$ 0,4 mm Hg.

Esimerkki 15

2-atsido-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidin valmistus ja hydraus

Natriumatsidin (6,7 g, 103 mmoolia) liuosta vedessä (56 ml) ja metanolissa (104 ml) käsiteltiin 2-kloori-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidilla (16,5 g, 80 mmoolia) ja seosta keitettiin palautusjäähdyttämällä viiden tunnin ajan. Jäähdyneenä seos uutettiin $40-60^{\circ}\text{C}$ petrolieetterillä (3 x 200 ml), uutteet kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin raakaa 2-atsido-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia vaalean keltaisena öljynä. Tämä öljy liuotettiin metanoliin (200 ml) ja hydrattiin 10 % palladiumilla hiilellä (3,2 g) ilmakedän paineessa ja huoneen lämpötilassa 24 tunnin ajan. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin raaka öljy (13,6 g), joka tislattiin, jolloin saatiin 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi värittömänä öljynä, kp. $88^{\circ} - 90^{\circ}\text{C}$ 0,05 mm Hg.

Esimerkki 162-bentsyyliamino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidin valmistus

Bentsyyliamiinin (21,4 g, 0,2 moolia) ja 2-kloori-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidin (20,6 g, 0,1 moolia) liuosta bentseenissä (100 ml) pidettiin huoneen lämpötilassa viiden päivän ajan ja keitettiin sitten palautusjäähdyttämällä 24 tunnin ajan. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin ja tislattiin sitten alennetussa paineessa, jolloin saatiin 2-bentsyyliamino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia vaalean keltaisena öljynä, kp. 153° - 156°C 0,05 mm Hg.

Esimerkki 172-bentsyyliamino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidin hydrous

2-bentsyyliamino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidin (15,8 g, 57 mmoolia) liuosta etikkahapossa (160 ml) hydrattiin 10 % palladiumilla hiilellä (3,16 g) kahden tunnin ajan normaali-ilmanpaineessa ja 80°C :ssa. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin viskoosiksi nesteeksi (15 g). Tämä liuotettiin veteen (40 ml), tehtiin emäksiseksi 10N natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin eetterillä (3 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin magnesiumsulfaattilla, haihdutettiin sitten ja tislattiin, jolloin saatiin 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia värittömänä öljynä, kp. 92° - 94°C 0,1 mm Hg.

Esimerkki 182-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidin valmistus

1. Aminoasetonitriili bisulfaatin (15,4 g, 0,1 moolia) ja 2-metyyliheptan-2-olin (13,0 g, 0,1 moolia) seosta etikkahapossa (60 ml) käsiteltiin väkevällä rikkihapolla (12 ml) pitäen lämpötilan 40° - 45°C :ssa. Kun seosta oli sekoitettu yhden tunnin ajan, se kaadettiin jääveteen (300 ml) ja pestiin eetterillä (2 x 200 ml). Vesifaasi tehtiin emäksiseksi 10N natriumhydroksidiliuoksella, uutettiin eetterillä (3 x 200 ml) ja yhdistetyt uutteen kuivatettiin magnesiumsulfaattilla ja tislattiin sitten, jolloin saatiin 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia värittömänä öljynä, kp. 104° - 110°C 0,2 mm Hg.

2. Aminoasetonitriili hydrokloridin (9,25 g, 0,1 moolia) ja 2-metyyliheptan-2-olin (13,0 g, 0,1 moolia) seosta etikkahapossa (60 ml) käsiteltiin väkevällä rikkihapolla (12 ml) pitäen lämpötilan 25° - 30°C :ssa. Kun seosta oli sekoitettu kahden tunnin ajan, se kaadettiin jääveteen (300 ml) ja pestiin eetterillä (2 x 200 ml) ja yhdistetyt uutteen kuivat-

tiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin sitten, jolloin saatiin 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi.

Esimerkki 19

2-trifluoriasetamidoasetonitriilin valmistus

Hyvin hienojakoinen, voimakkaasti sekoitettu aminoasetonitriili bisulfaatin (38 g; 0,25 moolia) suspensio absoluuttisessa etanolissa (100 ml) kyllästettiin kaasumaisella ammoniakilla ja lämpötila pidettiin alle 10°C :ssa ulkoisesti lämmittäen. Liete jäähdytettiin -10°C :seen, suodatettiin ja jäännös pestiin kylmällä (-10°) absoluuttisella etanolilla (2 x 50 ml). Yhdistetyt suodokset haihdutettiin kuiviin $35^{\circ} - 40^{\circ}\text{C}$:ssa alennetussa paineessa (vesipumppu) ja jäljelle jäänyt väritön öljy (13,0 g) liuotettiin etyyli-trifluoriasetaattiin (100 ml). Kun liuosta oli kuumennettu palautusjäähdyttämällä kahden tunnin ajan, ylimäärä esteri tislattiin pois ja vaalean ruskea öljy jäähdytettiin, jolloin saatiin vaalean ruskeita neulasia, sp. $39^{\circ} - 40^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 20

2-trifluoriasetamido-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidin valmistus

2-trifluoriasetamidoasetonitriiliin (5,36 g; 0,04 moolia) liuokseen trifluorietikkahapossa (20 ml) 0°C :ssa lisättiin 2-metyyliheptan-2-olia (5,2 g, 0,04 moolia) 10 minuutin aikana. Kun lisäys oli tapahtunut, reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kahden tunnin ajan ja se kaadettiin sitten kylmään veteen (100 ml). Saostunut kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja kiteyttämisen etanoli-vesiseoksesta antoi melkein värittömiä neulasia, sp. $68^{\circ} - 69^{\circ}\text{C}$. Saatu: C, 51,17; H, 7,38; N, 9,78 %. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ vaatii C, 51,06; H, 7,45; N, 9,93 %.

Esimerkki 21

2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi vetyfumaraatin valmistus

2-trifluoriasetamido-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidin (2,0 g) liuosta etanolissa (20 ml) käsiteltiin ammoniakilla (om.p. 0,880) (2,0 ml) ja seos lämmitettiin 50°C :seen. Kahden tunnin kuluttua reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännös uutettiin eetterillä (2 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin Na_2SO_4 :llä, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin väritön öljy, joka muutettiin vetyfumaraattisuolakseen, sp. $158^{\circ} - 161^{\circ}\text{C}$. Saatu: C, 55,66; H, 8,57; N, 9,14 %. $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ vaatii C, 55,63; H, 8,61; N, 9,27%.

Esimerkki 222-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi vetyfumaraatin valmistus

2-metyyliheptan-2-olin (6,50 g, 0,05 moolia) liuokseen trifluori-etikkahapossa (20 ml) -5°C :ssa lisättiin jauhattua metyleeniaminoasetonitriiliä (3,40 g, 0,05 moolia) 10 minuutin aikana. Lietteeseen annettiin lämmetä 10°C :seen ja sitä sekoitettiin, kunnes se oli tasa-aineista (2 tuntia). Edelleen kahden tunnin jälkeen 10°C :ssa reaktioseos kaadettiin veteen (100 ml) ja neutraali aine uutettiin eetterillä. Hapan liuos tehtiin emäkseksi ammoniakilla (pH 9-10) ja vapautunut emäs uutettiin eetteriin (3 x 80 ml). Yhdistetyt uutteet kuivattiin Na_2SO_4 :llä, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin väritön öljy, joka muutettiin vetyfumaraattisuolaksi, sp. $156^{\circ} - 158^{\circ}\text{C}$. Saatu: C, 55,91 %, H, 8,93; N, 9,08 %. $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ vaatii C, 55,63; H, 8,61; N, 9,27 %.

Na_2SO_4 : natriumsulfaatti

Esimerkki 232-formamidoasetonitriilin valmistus

Hyvin hienoksi jauhetun aminoasetonitriili bisulfaatin (77,0 g, 0,50 moolia) voimakkaasti sekoitettua suspensiota absoluuttisessa etanolissa (200 ml) käsiteltiin kaasumaisella ammoniakilla, kunnes se oli kylästetty pitäen lämpötila alle 20°C :ssa ulkoisesti jäähdyttämällä. Sitten liete jäähdytettiin -10°C :seen, suodatettiin ja jäännös pestiin kylmällä (-10°C) absoluuttisella etanolilla (2 x 100 ml). Yhdistetyt suodokset haihdutettiin kuiviin 40°C :ssa alennetussa paineessa (vesipumppu). Aminoasetonitriilijäännös (25,6 g) liuotettiin etyyliformiaattiin (200 ml) ja liuosta keitettiin palautusjäähdyttämällä yhden tunnin ajan. Ylimäärä esteriä haihdutettiin tyhjöissä ja tumman ruskea öljy tislattiin alennetussa paineessa ($120^{\circ} - 124^{\circ}\text{C}/0,10 - 0,15 \text{ mm}$), jolloin saatiin 2-formamidoasetonitriili värittömänä öljynä.

Esimerkki 242-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi vetyfumaraatin valmistus

2-metyyliheptan-2-olin (4,55 g, 35 mmoolia) ja 2-formamidoasetonitriilin (2,94 g, 35 mmoolia) seos lisättiin tipoitain 10 minuutin aikana sekoitettuun trifluorietikkahappoon (15 ml) 10°C :ssa. Reaktioseoksen lämpötila pidettiin 10°C :ssa koko lisäyksen ajan ja sitten sen annettiin nousta

huoneen lämpötilaan yli 30 minuuttia. Kun oli sekoitettu edelleen yksi tunti, reaktioseos haihdutettiin kuiviin tyhjössä (vesipumppu) 80°C:ssa ja jäljelle jäänyt väritön öljy liuotettiin etanoliin (70 ml). Liuosta käsiteltiin sitten väkevällä kloorivetyhapolla (7,0 ml) ja seosta keitettiin palautusjäähdyttään yhden tunnin ajan ja haihdutettiin sitten kuiviin. Väritön kumi liuotettiin metanoliin (30 ml) ja liuosta käsiteltiin eetterillä (30 ml). Kun oli sekoitettu 30 minuuttia, saostunut kiinteä aine suodatettiin pois, suodos haihdutettiin kuiviin ja jäljelle jäänyt kumi liuotettiin veteen (50 ml). Väritön liuos tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoiakilla (ph 10) ja vapautunut emäs uutettiin eetterillä (4 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin väritön öljy (5,20 g). Öljy liuotettiin etanoliin (10 ml) ja käsiteltiin fumaarihappoliuoksella (3,6 g) kuumassa etanolissa (30 ml), jota seurasi eetteri (60 ml). Seisoessa saostui väritömiä liuskoja. Tuote suodatettiin pois, pestiin eetterillä ja imettiin kuivaksi, jolloin saatiin puhdasta 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi vetyfumaraattia, sp. 155° - 157°. Analyysi; saatu: C, 55,60; H, 8,37; N, 9,17 %. $C_{10}H_{22}N_2O \cdot C_4H_4O_4$: C, 55,63; H, 8,61; N, 9,27%

Esimerkki 25

2-metyylihept-1-eenin ja 2-metyylihept-2-eenin valmistus

1. Hienonnetun, sulatetun kaliumvetysulfaatin (38 g) ja 2-metyyliheptan-2-olin (20 g) seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään kolmen tunnin ajan (sisäinen lämpötila noin 120°C). Sitten seoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja nesteosa poistettiin varovaisesti pipetillä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja tislattiin keräten jae kiehumispisteeltään 120° - 124°. Kaasu-nestekromatografian mukaan ei mukana ollut lähtöalkoholia. IR ja NMR-tiedot olivat yhtäpitäviä siitä, että tuote oli 2-metyylihept-1-eenin ja 2-metyylihept-2-eenin seos ja NMR osoitti, että isomeerien suhde oli 1:1,1.

2. 2-metyylihept-1-eenin ja 2-metyylihept-2-eenin seos (4,0 g) lisättiin aminoasetonitriili bisulfaatin (5,5 g, 1 mooliekvivalentti) suspensioon etikkahapossa (22 ml). Saatu seos lämmitettiin 40°:seen. Sitten lisättiin väkevää rikkihappoa (4,5 ml) 10 minuutin aikana sekoittaen, niin että lämpötila ei noussut yli 70°:en. Seos jätettiin tunniksi ja kaadettiin sitten jääveteen (200 g). Vesifaasi pestiin eetterillä (2 x 100 ml),

tehtiin emäksiseksi 10N natriumhydroksidiliuoksella (100 ml) (pH 14), ja uutettiin eetterillä (3 x 100 ml). Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin vedellä (50 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä (Buchi; 20°), jolloin saatiin tuote keltaisena öljynä, joka kuivattiin 0,2 mm/0,5 h/huoneen lämpötila. Ohutkerroskromatografisesti, IR:lla ja NMR:lla tämä tuote oli identtinen 2-metyyliheptan-2-olista valmistetun 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidin kanssa.

Esimerkki 26

2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi vetysukkinaatin valmistus

Meripihkahappoa (0,70 g, 1,2 mooliekvivalenttia) liuotettiin mahdollisimman pieneen määrään kuumaa etanolia (10 ml). 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia (0,92 g) lisättiin kuumaan liuokseen ravistellen ja huuhdeltiin eetterillä (10 ml). Seos laimennettiin sitten edelleen eetterillä (240 ml). Kun seos oli seissyt yli yön jääkaapissa, tuote suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjössä, sp. 107,5° - 109°C. Ohutkerroskromatografia (piihappo; metanoli = CHCl₃; 2:3; ammoniakki): 1 täplä, R_f, noin 0,65, erillään meripihkahappoa vastaavasta täplästä. Saatu: C, 55,13; H, 9,46; N, 9,27 %. C₁₄H₂₈N₂O₅ vaatii C, 55,24; H, 9,27; N, 9,20 %. CHCl₃ : kloroformi.

Esimerkki 27

2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi vetyfumaraatin valmistus

Fumaarihapon (12,6 g) liuosta kylmässä metanolissa (585 ml) sekoitettiin ja 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia (18,47 g) lisättiin, jolloin saatiin kirkas liuos, joka nopeasti saosti kiteisen kiinteän aineen. Seisottueen 0°C:ssa neljän tunnin ajan tämä kiinteä aine suodatettiin pois, pestiin etanolilla ja kuivattiin tyhjössä, sp. 154°C.

Esimerkki 28

Seuraavat suolat valmistettiin saattamalla vastaava happo isopropanolissa reagoimaan puhtaan 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidimäksen liuoksen kanssa ~~saamassa~~. Kiteet suodatettiin ja kiteytettiin uudelleen kuumasta vedestä.

vetyoksalaatti: sp. 175° - 178°C

vetymaleaatti: sp. 125° - 126°C

neutraali sulfaatti: sp. 169° - 170°C

p-tolueenisulfonaatti: sp. 151°C ja
divetyfosfaatti: sp. 136°C (haj.)

Hydrokloridi oli sulamispisteeltään alhainen kiinteä aine, jonka sp. oli alhainen

Esimerkki 29

2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi vetytartraatin valmistus

2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia (5 g) lisättiin viinihapon (4,03 g) liuokseen metanolissa (50 ml). Liuos väkevöitiin kuiviin kiertohaihduttimessa ja se tuotti valkean kiinteän aineen, sp. 150,5°C.

Esimerkki 30

Seuraavat suolat valmistettiin liuottamalla sopiva happo etyyliasettaattiin, lisäämällä puhdasta 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia, suodattamalla kiteet ja lopuksi pesemällä etyyliasetaatilla:

formiaatti:	sp. 91,5°C
sitraatti:	sp. 120° - 130°C
bentseenisulfonaatti:	sp. 156° - 157°C.

Esimerkki 31

Seuraavat suolat valmistettiin liuottamalla sopiva happo eetteriin, lisäämällä puhdasta 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia suodattamalla kiteet ja lopuksi pesemällä edelleen pienellä määrällä eetteriä.

bentsoaatti:	sp. 106°C
vetymalonaatti:	sp. 125,4°C ja
metaanisulfonaatti:	sp. 142° - 143°C.

Esimerkki 32

Typpihappoa (2,43 g 70 % vesiliuosta) sekoitettiin eetteriin (30 ml) ja sekoitettiin lisättäessä 5 g puhdasta nestemäistä 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia tiipoittain ulkoisesti jäähdyttäen.

Tuote, 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidinitraatti erottui valkoisina kiteinä, sp. 118°C.

Esimerkki 33

2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia (5 g) liuotettiin eetteriin (25 ml) ja jäätikkoa (1,61 g) lisättiin. Raakaöljytislettä (kp. 40° - 60°C) lisättiin, jonka jälkeen erottui öljy. Seos jäähdytettiin ja saatu kiinteä aine suodatettiin pois, jolloin saatiin 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidiasetaattia, sp. 64°C.

Esimerkki 342-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi naftaleeni-2-sulfonaatin valmistus

Naftaleeni-2-sulfonihapon natriumsuolaa (6,22 g) liuotettiin veteen (50 ml) ja vapaa happo vapautui lisäämällä väkevää kloorivetyhappoa (10 N). Lisäämällä puhdasta 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidia (5 g) saostui välittömästi luonnonvalkeita 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi naftaleeni-2-sulfonaattia. Kiteet suodatettiin ja kuivattiin tyhjiössä, sp. 173°C.

Esimerkki 35Anti-tetrabenatsiinikoe

Naarasalbinohiiriä ryhmitettiin kuusi häkkiä kohti. Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä vastaavana suolana suolaliuoksessa annettiin suun kautta, 30 minuuttia ennen tetrabenatsiinin antamista, 50 mg/kg, i.p. Eläimiä arvosteltiin menetelmän V.G. Vernier, H.M. Hanson ja C.A. Stone; Psychosomatic medicine, kpl 80, (1962), s. 683 mukaan.

Kokeen tulokset on kuvattu seuraavassa taulukossa:

Yhdiste esimerkistä Depressiota estävä vaikutus, noin ED₅₀ arvot, (mg/kg)
No. & vastaava käy- suun kautta
tetty suola

	Ptoisis	Rauhoittavuus
2, vetyoksalaatti	3,5	2,3
4, vetyoksalaatti	5	10,6
3, vetyoksalaatti	6,92	5,69
5, vetyoksalaatti	20	10
8, vetysukkinaatti	3,8	2,7
6, vetyfumaraatti	18,7	9,5
11, vetyfumaraatti	~5	~5
9, vetyfumaraatti	~6	~7,5
12, vetysukkinaatti	~8	~2,5

Esimerkki 36Akuutin toksisuuden kokeet

Useita hiiriryhmiä käsiteltiin tietyillä annoksilla kaavan (I) mukaisia yhdisteitä suun kautta annettuina suoloina suolaliuoksessa. Kun jokainen ryhmä oli käsitelty tietyn yhdisteen erilaisella annoksella, kussa-

kin ryhmässä kuolleitten hiirien määrä tarkistettiin kahden päivän kulues-
sa. Tilastolliset laskelmat antoivat LD₅₀-arvon milligrammoina-kilogrammaa
hiiren ruuminpainoa kohti, suun kautta tietylle yhdisteelle. LD₅₀-arvo on
tappava annos, joka tarvitaan tappamaan puolet käsitellyistä eläimistä.

Menettely toistettiin muitten hiiriryhmien kohdalla muille kaavan
(I) mukaisille yhdisteille. Seuraava taulukko kuvaa saatuja tuloksia:

Yhdiste esimerkistä No. & vastaava käytetty suola	LD ₅₀ mg/kg suun kautta
3, vetyoksalaatti	> 2 000
4, vetyoksalaatti	1 113
2, vetysukkinaatti	571
5, vetyoksalaatti	536
7, vetyfumaraatti	1 000
8, vetysukkinaatti	500
11, vetyfumaraatti	575

Esimerkki 37

Tabletti	Yhdessä tabletissa
2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi	
vetysukkinaatti	163,4 mg
laktoosi, B.P.	103,6 mg
maissitärkkelys, B.P.	25,0 mg
Povidone K30, B.P.C.	5,0 mg
magnesiumstearaatti	3,0 mg

2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi vetysukkinaatti, laktoosi ja maissitärkkelys sekoitettiin keskenään ja rakeistettiin sitten käyttäen Povidonin liuosta puhdistetussa vedessä. Rakeet kuivatettiin, sekoitettiin magnesiumstearaattiin ja puristettiin sitten tablettien tuottamiseksi, joista kukin painoi 300 mg.

163,4 mg 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi vetysukkinaattia on ekvivalentti 100 mg:n kanssa vapaata emästä 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi.

Povidone K30 on tietyn laatuksen Gaff Chemicals Ltd:n markkinoiman polyvinyylipyrrolidonin tavaranimi. Sitä käytetään tablettien sideaineena.

Esimerkki 38Kapseli

2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi	
vetysukkinaatti	163,4 mg
maissitärkkelys, B.P.	50,0 mg
laktoosi, B.P.	35,4 mg
magnesiumstearaatti	1,2 mg

2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi vetysukkinaatti, laktoosi, tärkkelys ja magnesiumstearaatti sekoitettiin jauhesekoittimessa ja täytettiin sitten koviin gelatiinikapseleihin. Kukin kapseli painoi 250 mg.

Esimerkki 39Ruiske

2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi	
vetysukkinaatti	163,4 mg
ruiskevettä	2,0 ml:ksi

2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi vetysukkinaatti liuotettiin 90 %:iin ruiskeisiin käytettävästä vedestä ja laimennettiin sitten tarvittavaan tilavuuteen.

Liuos steriloidtiin johtamalla se 0,22 µm-huokoskokoisen kalvosuodattimen läpi ja suodos kerättiin steriiliin vastaanottoastiaan. Liuos täytettiin steriileihin ampulleihin aseptisissa olosuhteissa, kukin ampulli sisälsi 2 ml. Ampullit suljettiin seuraavaksi sulattamalla lasi.

Esimerkki 40Suppositorio

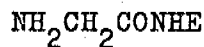
2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi	
vetysukkinaatti	163,4 mg
suppositorioperusta (massa Esternium C)	2,0 mg:ksi

Suppositorioperusta sulatettiin noin 40°C:ssa ja 2-amino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi vetysukkinaatti lisättiin vähitellen hienona jauheena ja sekoitettiin, kunnes tasa-aineista. Sulatettu perusta kaadettiin sitten muotteihin ja sen annettiin laskeutua, kukin suppositorio painoi 2 mg.

Massa Esternium C on kaupallisesti saatava suppositorioperusta, jonka muodostaa tyydytettyjen kasviskarboksyylihappojen mono-, di- ja triglyseridien seos, markkinoi Henkel International, Düsseldorf.

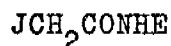
Patenttivaatimukset.

1. Menetelmä kaavan



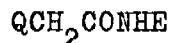
mukaisen glysiiniamidin tai sen happoadditiosuolan valmistamiseksi, jossa E:ssä on 7-9 hiiliatomia ja se on alkyyli- tai syklealkyyliakryyli- tai haaroittunut alkyyli- tai syklealkyyli-ryhmä, t u n n e t t u siitä, että:

(a) kaavan



mukainen yhdiste, jossa J on lähtevä ryhmä; saatetaan reagoimaan ammoniakki-
kanssa;

(b) suojaus poistetaan kaavan



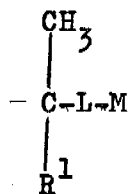
mukaisesta yhdisteestä, jossa Q on naamioitu aminoryhmä;

(c) kaavan



mukainen karboniumioni saatetaan reagoimaan aminoasetonitriiliin kanssa.

2. Patenttivaatimuksessa 1 esitetty menetelmä, t u n n e t t u siitä, että E on ryhmä



Jossa R^1 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä; L ja M yhdessä muodostavat alkyyli- tai syklealkyyli-alkyyli-ryhmän; tai R^1 , C, L ja M yhdessä muodostavat sykle-alkyyli-ryhmän.

3. Patenttivaatimuksessa 2 esitetyn mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että L on alkyleeni- ja M on syklealkyyli- tai haaroit-
tumaton alkyyli-ryhmä.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että E sisältää 7-8 hiiliatomia.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 2-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että L on haaroitumaton alkyleeniryhmä.

6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 on metyyliiryhmä; L on ryhmä $(CH_2)_n$, jossa n on 3, 4 tai 5; ja M on metyyliiryhmä; tai R^1 , C, L ja M ovat sykloalkyyliiryhmä.

7. Patenttivaatimuksen 1(a) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että J on halogeeni, alkaanisulfonyylioksi-, areenisulfonyylioksi- tai alkyyliareenisulfonyylioksiryhmä.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio tapahtuu poolisessa liuottimessa lämpötilassa alueella $0^\circ - 120^\circ C$.

9. Patenttivaatimuksen 1(b) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Q on nitro-, atsido-, aralkoksikarbonyyliamino- tai aralkyyliaminoryhmä ja suojauksen poisto tapahtuu hydraamalla.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydraus tapahtuu katalysaattorin läsnäollessa poolisessa liuottimessa lämpötilassa alueella $0^\circ - 100^\circ C$.

11. Patenttivaatimuksen 1(b) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Q on areenisulfonyyliamino-, alkaanisulfonyyliamino- tai alkyyliareenisulfonyyliaminoryhmä ja yhdiste lohkaistaan pelkistäen.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio tapahtuu inertissä liuottimessa natriumkäsittelyllä liuotettuna nestemäiseen ammoniakkiin lämpötilassa alueella $-78^\circ - 0^\circ C$.

13. Patenttivaatimuksen 1(b) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Q on formyyliamino-, alkoksikarbonyyliamino-, alkylideeni-imino-, aralkylideeniamino-, trityyliamino- tai trimetyylisilyyliaminoryhmä ja yhdiste lohkaistaan happamissa olosuhteissa.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio tapahtuu poolisessa liuottimessa käsittelemällä laimealla mineraalilihapolla reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

15. Patenttivaatimuksen 1(b) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Q on alkanoyyliamino-, halogenoitu alkanoyyliamino-, aroyyliamino- tai imidoryhmä, joka on johdettu alkaani- tai areeni-dikarboksyylilipoista ja yhdiste lohkaistaan emäksisissä olosuhteissa.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio tapahtuu poolisessa liuottimessa käsittelemällä emäk-

sellä, joka on valittu alkalimetallihydroksidista, hydridistä, alkoksidista tai amidista reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

17. Patenttivaatimuksen 1(c) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio tapahtuu käsittelemällä happokatalyysaattorilla, joka on Lewis'in happo tai mineraalihappo poolisessa liuottimessa happamissa olosuhteissa lämpötilassa alueella $-20^{\circ} - 80^{\circ}\text{C}$.

18. Jommassa kummassa patenttivaatimuksista 1(c) ja 17 esitetyn mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että karboniumioni muodostuu paikalla protonoitaessa ja seuraavaksi dehydratoitaessa sopiva alkoholi.

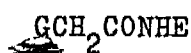
19. Jommassa kummassa patenttivaatimuksista 1(c) ja 17 esitetyn mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että karboniumioni muodostuu paikalla suoraan protonoitaessa sopiva alkeeni.

20. Jommassa kummassa patenttivaatimuksista 1(c) ja 17 esitetyn mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että karboniumioni muodostuu paikalla sopivan alkyylihalogenidin heterolyysissä.

21. Kummassa tahansa patenttivaatimuksista 17 ja 18 esitetyn mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aminoasetonitriilin mineraalihapposuola saatetaan reagoimaan 2-metyyliheptan-2-olin kanssa alkaanihappo liuottimessa käsittelemällä väkevällä mineraalihapolla lämpötilassa alueella $20^{\circ} - 80^{\circ}\text{C}$.

22. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aminoasetonitriilisuoja on valittu hydrokloridista ja vetysulfaattista.

23. Kaavan



mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että E on kuten jossain patenttivaatimuksista 1-6 on määriteltä ja G on nitro-, atsido-, formyylimino-, halogenoitu alkanoyylimino-, aralkylimino-, alkoksikarbonyylimino-, aralkoksikarbonyylimino-, areenisulfonyylimino-, alkaanisulfonyylimino-, alkyliareenisulfonyylimino, alkylideeni-imino-, aralkylideeni-imino-, trimetyylisilyylimino- ja imidoryhmä, joka on johdettu alkaani- tai areenidikarboksyylihapoista.

24. 2-ftaalimido-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi.

25. 2-formamido-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi.

26. 2-bentsyyliamino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi.

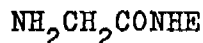
27. 2-trifluoriasetamido-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi.

28. 2-atsido-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi

29. 2-metyyleeni-imino-N-(1,1-dimetyyliheksyyli)asetamidi.

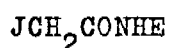
Patentkrav.

1. Förfarande för framställning av en glycinamid eller ett syra-additionssalt därav med formeln



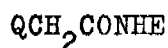
vari E har 7-9 kolatomer och är alkylcykloalkyl, cykloalkylalkyl eller förgrenad alkyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

(a) reagerar en förening med formeln



vari J är avgående grupp, med ammoniak;

(b) avlägsnar skyddet från en förening med formeln



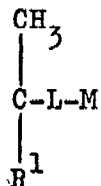
vari Q är en maskerad aminogrupp;

(c) reagerar en karboniumjon med formeln



med aminoacetonitril

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att E är en grupp



vari R^1 är väte eller metyl; L och M tillsammans bildar en alkyl- eller cykloalkylalkylgrupp; eller R^1 , C, L och M tillsammans bildar en cykloalkylrest.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att L är alkylen och M är cykloalkyl eller oförgrenad alkyl.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att E innehåller 7-8 kolatomer.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 2-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att L är oförgrenad alkylen.

6. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t

därav, att R^1 är metyl; L är $(CH_2)_n$, vari n är 3, 4 eller 5; och M är metyl; eller R^1 , C, L och M är cykloalkyl.

7. Förfarande enligt patentkravet 1(a), k ä n n e t e c k n a t därav, att J är halogen, alkansulfonyloxi, arensulfonyloxi eller alkylaren-sulfonyloxi.

8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i ett polart lösningsmedel vid en temperatur i området $0^{\circ}C$ till $120^{\circ}C$.

9. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att Q är nitro, azido, aralkoxikarbonylamino eller aralkylamino och att skyddet avlägsnas genom hydrering.

10. Förfarande enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att hydreringen utföres i närvaro av en katalysator i ett polart lösningsmedel vid en temperatur i området $0^{\circ}C$ till $100^{\circ}C$.

11. Förfarande enligt patentkravet 1(b), k ä n n e t e c k n a t därav, att Q är arensulfonylamino, alkansulfonylamino eller alkylaren-sulfonylamino och att man spjälker föreningen reduktivt.

12. Förfarande enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i ett inert lösningsmedel genom behandling med natrium löst i flytande ammoniak vid en temperatur i området $-78^{\circ}C$ till $0^{\circ}C$.

13. Förfarande enligt patentkravet 1(b), k ä n n e t e c k n a t därav, att Q är formylamino, alkoxikarbonylamino, alkylidenimino, aralkyldenimino, tritylamino eller trimetylsilylamino och att man spjälker föreningen under sura förhållanden.

14. Förfarande enligt patentkravet 13, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i ett polart lösningsmedel genom behandling med en utspädd mineralsyra vid återflödestemperaturen för reaktionsblandningen.

15. Förfarande enligt patentkravet 1(b), k ä n n e t e c k n a t därav, att Q är alkanoylamino, halogenerad alkanoylamino, aroylamino eller imido deriverad från alkan- eller arendikarbonsyror, och att man spjälker föreningen under basiska förhållanden.

16. Förfarande enligt patentkravet 15, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i ett polart lösningsmedel genom behandling med en bas, som valts bland alkalimetallhydroxid, hydrid, alkoxid eller amid, vid återflödestemperaturen för reaktionsblandningen.

17. Förfarande enligt patentkravet 1(c), k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres genom behandling med en syrakatalysator i form av en Lewis syra eller en mineralsyra i ett polart lösningsmedel under sura förhållanden vid en temperatur i området -20°C till 80°C .

18. Förfarande enligt något av patentkraven 1(c) och 17, k ä n n e t e c k n a t därav, att karboniumjonen produceras in situ genom protonering och efterföljande dehydratisering av lämplig alkohol.

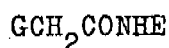
19. Förfarande enligt något av patentkraven 1(c) och 17, k ä n n e t e c k n a t därav, att karboniumjonen produceras in situ genom direkt protonering av lämplig alken.

20. Förfarande enligt något av patentkraven 1(c) och 17, k ä n n e t e c k n a t därav, att karboniumjonen produceras in situ genom heterolys av lämplig alkylhalogenid.

21. Förfarande enligt något av patentkraven 17 och 18, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar ett mineralsyrasalt av aminoacetonnitril med 2-metylheptan-2-ol i ett alkansyralösningsmedel genom behandling med en koncentrerad mineralsyra vid en temperatur i området 20°C till 80°C .

22. Förfarande enligt patentkravet 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att aminoacetonnitrilsaltet är valt bland hydrokloriden och vätesulfatet.

23. Förening med formeln



vari E är som definierats i något av patentkraven 1-6 och G är nitro, azido, formylamino, halogenerad alkanoylamino, aralkylamino, alkoxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, arensulfonylamino, alkansulfonylamino, alkylarensulfonylamino, alkylidenimino, aralkylidenimino, trimetylsilylamino och imido deriverad från alkan- eller aren-dikarbonylsyror.

24. 2-Ftalimido-N-(1,1-dimetylhexyl)acetamid.

25. 2-Formamido-N-(1,1-dimetylhexyl)acetamid.

26. 2-Bensylamino-N-(1,1-dimetylhexyl)acetamid.

27. 2-Trifluoracetamido-N-(1,1-dimetylhexyl)acetamid.

28. 2-Azido-N-(1,1-dimetylhexyl)acetamid.

29. 2-Metylenimino-N-(1,1-dimetylhexyl)acetamid.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland _____
 Iso-Britannia - Storbritannien GB - P 1322 069
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike _____
 Ruotsi - Sverige _____
 Saksa - BRD - Tyskland _____
 Sveitsi - Schweiz _____
 Tanska - Danmark _____
 USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

20.3.84
Antti Tienharu

Allekirjoitus