

Eine neue Methode zur Darstellung von 2,4-disubstituierten Morpholinen

Kitka Yordanova*, Vassilii Shvedov und Damian Dantchev

Pharmazeutische Fakultät der Medizinischen Akademie,
Dunav-Str. 2, 1000 Sofia, Bulgarien, und

Laboratorium für antituberkuline Verbindungen,
Allunion Chemisch-pharmazeutisches Forschungsinstitut,
Subovskaja-Str. 7, G-21 Moskau, UdSSR

Eingegangen am 7. Dezember 1981

Bei der reduktiven Aminierung von ω -Acetoxyacetophenonen (Acyloinestern) **1** mit sekundären Aminoethanolen **3** und Ameisensäure nach der Leuckart-Wallach-Reaktion werden 2-(Aryl),4-disubstituierte Morpholine **5** gewonnen. Die Zwischenstufen der Reaktion werden diskutiert. Die ω -Halogenacetophenone reagieren analog.

A New Method for the Synthesis of 2,4-Disubstituted Morpholines

ω -Acetoxyacetophenones (acyloin esters) **1** react with secondary aminoethanols **3** and formic acid according to Leuckart-Wallach's reaction to form 2-(aryl),4-disubstituted morpholines **5**. Intermediates of the reaction are discussed. The ω -halogenacetophenones react analogically.

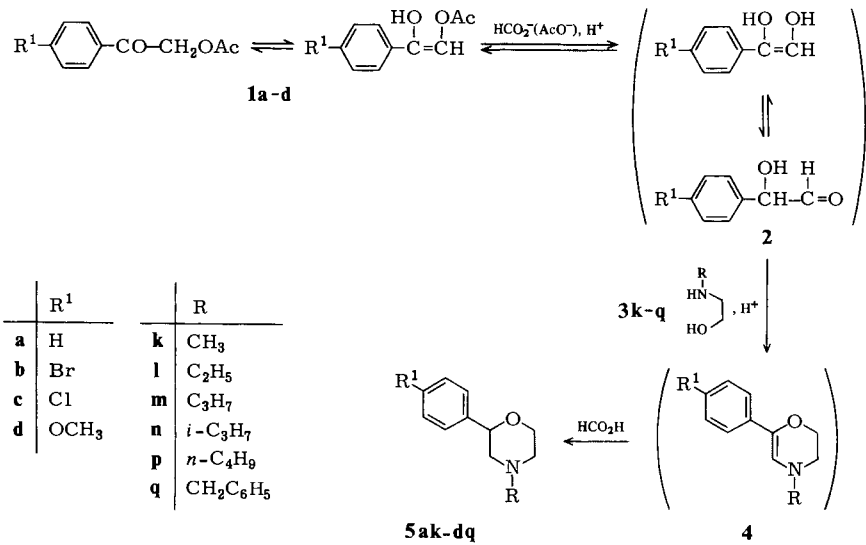
Die 2-arylsubstituierten Morpholine können als cyclische Analoga der Catecholamine betrachtet werden. Eine Reihe von Arzneimitteln wie Abiadin, Phenmetrazin, Phendimetrazin und in letzter Zeit Flumexadol und Oxaflozan besitzen diese Struktur.

Die bekannten Methoden zur Herstellung von 2,4-disubstituierten Morpholinen verlaufen in mehreren Stufen¹⁻⁹, wobei die letzte eine Ringschlußreaktion zum O-¹⁻³) oder N-Atom⁶⁻⁹) ist. In der vorliegenden Arbeit werden Morpholine **5** durch direkte Kondensation zweier bifunktionaler Verbindungen in Anwesenheit eines Reduktionsmittels in einer Eintopfreaktion dargestellt. Bei dieser Methode werden gleichzeitig ω -Acetoxyacetophenone **1**, sekundäre Aminoethanole **3** und Ameisensäure bei 180°C (Methode A) umgesetzt. Die Reaktionsbedingungen unterscheiden sich nicht von jenen für die reduktive Aminierung von Carbonylverbindungen nach Leuckart-Wallach. In diesem Falle aber reagiert die Ketogruppe nicht nach diesem Reaktionstyp, bei dem z. B. Acetophenon aminiert wird¹⁰). Unsere ursprünglichen Erwartungen zur Gewinnung von Aminodiolen (oder deren Estern) wurden demnach nicht erfüllt.

Unter unseren Bedingungen ist die Umwandlung der ω -Acetoxyacetophenone **1** in Mandelaldehyde **2** über die Enolform von **1** möglich (Schema 1). Diese Gleichgewichtsreaktion ist ein Gegenstück zur bekannten Darstellung von Enolacetaten aus Carbonylverbindungen (Aldehyden).

Offensichtlich reagiert der reaktionsfähigere Aldehyd **2**, im Vergleich zum Ausgangsketon **1**, weiter über 3,4-Dihydro-2*H*-oxazine **4** zum Morpholin **5**. Die Herstellung von

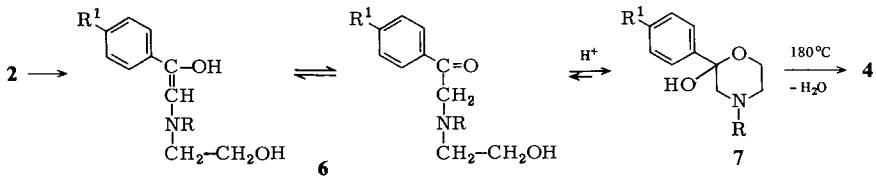
Schema 1



4 aus **2** unter analogen Bedingungen (110°C, azeotrope Destillation, Anwesenheit von H⁺) wurde von *Therling* und *Tinapp*¹¹⁾ beschrieben. Bei Verhinderung der Reduktionswirkung der Ameisensäure durch Austausch gegen Essigsäure entstehen 3,4-Dihydro-2*H*-oxazine **4**, die bei unserer Reaktion als Zwischenprodukte angesehen werden können.

Mandelaldehyde **2** (oder deren Enolform) lassen sich mit sekundären Aminen in protonhaltigem Medium kondensieren (erste Stufe nach Leuckart-Wallach), wobei das entstandene Enamin – eine Enolform des Aminoketons **6** – in Anwesenheit von Säure und bei hoher Temperatur leicht und schnell unter Wasserabspaltung **4** bildet (Schema 2). Diese Reaktion (von **6** bis **4**) ist bekannt und unter analogen Bedingungen (katalytische Mengen von Säure, 175°C)¹²⁾ durchgeführt worden. Der letzte Übergang, die Reduktion von 2,3-Dihydrooxazinen **4** zu den Morpholinen **5**, ist eine Fortsetzung der Leuckart-Wallach-Reaktion – Reduktion von Enamin mit Ameisensäure.

Schema 2



Die Herstellung von Dihydrooxazinen **4** aus ω -Acetoxyacetophenonen und sekundären Aminoethanolen in Gegenwart von Säure ist bis jetzt nicht beschrieben worden. Die Wechselwirkung verläuft schnell, und das Produkt wird dünnschichtchromatogra-

phisch in den ersten Minuten der Reaktion festgestellt. Dies könnte auf eine wesentlich höhere Nucleophilie des Acetat- im Vergleich zum Formiat-Ion, bei dem eine Abspaltung der Acetylgruppe von Enolacetat **1** möglich ist, zurückgeführt werden. Das Auftreten von Wasser während des Reaktionsverlaufes sowie die hohe Temperatur tragen zur Hydrolyse bei.

Bei Zugabe von äquivalenten Mengen Ameisensäure zum Dihydrooxazin, ohne daß es aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird, verläuft die Reduktion innerhalb von 5–6 Stunden. Demzufolge kann eine Variante empfohlen werden (Methode B), wobei eine wesentliche Verkürzung der Reaktionszeit erreicht wird (6 h). Das Molverhältnis ω -Acetoxyacetophenon/sek. Aminoethanol/Essigsäure/Ameisensäure ist dabei 1:2:2:2, so wie es bei der reduktiven Alkylierung von sekundären Aminen mit Ketonen nach Leuckart-Wallach angewendet wird¹³⁾. Wie aus Tab. 1 zu ersehen ist, führt die Verminderung der Molmenge von Amin sowie die Verkürzung der Reduktionsdauer¹⁴⁾ zur Verminderung der Ausbeuten. Bei dieser Variante (Methode B) sowie bei der ursprünglichen (Methode A) ist die Reinheit der Rohprodukte verhältnismäßig hoch. Hauptverunreinigung ist gewöhnlich das in Wasser schwerlösliche Ausgangsamin, z. B. 2-(Butylamino)ethanol und 2-(Benzylamino)ethanol.

Tab. 1. Herstellung von 4-Methyl-2-phenylmorpholin (**5ak**) nach Methode B

Molverhältnis 1:3: AcOH:HCO ₂ H	Zeitdauer (h) zur Herstellung von		Ausb. (%)
	4	5	
1:1:1:2	0.5	1.5	32
1:1:1:2	0.5	5.5	38
1:2:2:2	0.5	3.5	55
1:2:2:2	0.5	5.5	60

α -Halogenketone geben unter den Bedingungen der Leuckart-Wallach-Reaktion – nach der nucleophilen Substitution des Halogenatoms – auf demselben Weg die Morpholine **5** (Methode C). Ein wesentlicher Vorteil dieses Verfahrens besteht in der Anwendung der leichter zugänglichen α -Halogenketone sowie die kürzere Reaktionsdauer von 10–15 Stunden.

Ein Vergleich der Schmelzpunkte der Hydrochloride der von uns erhaltenen Morpholine **5am**, **an**, **ap**, **aq**, **cp**, **cq** mit jenen aus Patent⁶⁾ zeigt große Unterschiede; beim Vergleich mit Patent⁵⁾ dagegen stimmt der Schmelzpunkt von **5cq** · HCl fast überein. Dies veranlaßte uns, aufmerksam alle Angaben zu überprüfen und Beweise für die Konstitution zu suchen. Die IR-Spektren der erhaltenen Morpholine unterscheiden sich von jenen der Ausgangsketone **1** durch das Fehlen von Carbonylabsorption und Verschiebung der C–O–C-Bande zu niedrigeren Frequenzen (1115–1102 cm⁻¹). In den ¹H-NMR-Spektren von **5ak**, **al**, **bk** und **bl** ist das Signal für ein Proton (dd) an C-2 das am stärksten abgeschirmte von allen Morpholin-H-Signalen mit $J_{2,3} = 2.0$ und $J_{2,3'} = 10.0$ Hz¹⁵⁾. Die ¹³C{¹H}-NMR- und die Off resonance-Spektren von **5bk** (s. exp. Teil) beweisen ebenfalls das Vorliegen eines 2-arylsubstituierten Morpholinrings¹⁶⁾. Die beobachtete Fragmentierung im Massenspektrum derselben Verbindung entspricht den Literaturangaben¹⁷⁾. Der doppelte Molekülpeak spricht für Verbindungen mit beiden Isotopen von Brom mit einem Unterschied von zwei Masseneinheiten. Die Abspaltung

des aromatischen Aldehyds ergibt den Basis-Peak $m/z = 71$, bei Abspaltung von C_2H_4 einen zweiten intensiven Peak bei $m/z = 43$.

Die Herstellung von am N-Atom unsubstituierten Morpholinen (unter Anwendung von Aminoethanol) gelang uns nicht. Es entstanden auch dann keine Morpholine, wenn die Ausgangsketone eine NO_2 -Gruppe im aromatischen Ring enthielten. Ungünstig ist weiterhin die Anwendung von nichtenolisierenden Ketonen (α -Brom- oder α -Acetoxyisobutyrophenon).

Dr. R. Radeglia, Deutsche Akademie der Wissenschaften, und Dr. St. Spassov, Bulgarische Akademie der Wissenschaften, danken wir für die Aufnahme der $^{13}C\{^1H\}$ -NMR-Spektren und ihre Hilfe bei deren Interpretation, den wissenschaftlichen Mitarbeitern G. Kalinkova und V. Hitov für die Aufnahme der IR- und NMR-Spektren und für die Diskussion.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Apparat Boëtius, unkorrigiert. – IR-Spektren: UR 20 Carl Zeiss. – NMR-Spektren: Tesla BS 487 C, 80 MHz (TMS als innerer Standard). – MS: GC-MS LKB 2091. – DC: Silufol UV 254 (Kavalier, CSSR). – SC: Kieselgel 60 (0.2 mm) Merck.

4-R¹- ω -Acetoxyacetophenone 1a – d werden nach Lit.¹⁸⁾ erhalten. **1a** und **c** werden durch Destillation (**1a**¹⁸⁾: Sdp. 119–120°C/3 Torr, kristallisierendes Öl, Schmp. 40–43°C; **1c**^{18b)}: Sdp. 132°C/3 Torr, kristallisierendes Öl, Schmp. 64–66°C), **1b**^{18a)} durch Umkristallisieren gereinigt (Schmp. 85°C, Ethanol/Wasser); **1d**^{18c)} wird als Rohprodukt mit Schmp. 52–55°C verwendet.

Methode A: 4-Methyl-2-phenylmorpholin (5ak): Zu 4.5 g (60 mmol) 2-(Methylamino)ethanol, unter Wasserkühlung mit 2.8 g (60 mmol) Ameisensäure (99.7proz.) neutralisiert, gibt man 5.34 g (30 mmol) ω -Acetoxyacetophenon (**1a**) und erhitzt 20 h auf 180°C unter Rückfluß, wobei praktisch kein Kohlendioxid mehr entweicht. Das Reaktionsprodukt wird in Salzsäure (9 ml 25proz. Salzsäure, 20–25 ml Wasser) gegeben und von den nichtbasischen Produkten durch Benzolextraktion (3 \times 25 ml) befreit. Nach Alkalisieren mit 30proz. Natronlauge wird mit Ether extrahiert (3 \times 20 ml). Rückstand 4.2 g, Sdp. 98–98.5°C/5 Torr (Lit.⁶⁾ 95°C/5 Torr), Ausb. 3.32 g (63%). – IR (Schicht): 710, 760 (monosubstituierter Benzolring), 1112 cm^{-1} (C–O–C). – 1H -NMR (CCl_4): $\delta = 7.23$ (s, 5H, arom.), 4.43 (dd, 1H, OCH), 3.80 (m, 2H, OCH₂), 2.67 (m, 2H, 5-H), 2.22 (s, 3H, CH₃), 1.95 (m, 2H, 3-H).

Methode B: Zu 4.5 g (60 mmol) 2-(Methylamino)ethanol, neutralisiert unter Wasserkühlung mit 3.6 g (60 mmol) Eisessig, gibt man 5.34 g (30 mmol) **1a** und erhitzt 30 min unter Rückfluß auf 180°C. Hinzugefügt werden 2.8 g Ameisensäure, man erhitzt weitere 5.5 h (DC-Kontrolle) und behandelt weiter wie unter Methode A. Rückstand nach Ethereindampfen 4.05 g, nach Destillation 3.2 g (60%).

Methode C: Zu 4.5 g (60 mmol) 2-(Methylamino)ethanol, neutralisiert mit 2.8 g (60 mmol) Ameisensäure, gibt man 4.62 g (30 mmol) Phenacylchlorid und erhitzt 12 h unter Rückfluß, wobei Kohlendioxid praktisch nicht mehr entweicht. Nach Weiterbehandlung wie unter Methode A Rückstand nach Ethereindampfen 3.6 g, nach Destillation 2.80 g (53%).

4-Ethyl-2-phenylmorpholin (5al): Aus 17.8 g 2-(Ethylamino)ethanol, 9.2 g (7.5 ml) Ameisensäure und 17.8 g **1a** nach Methode A. Ausb. 12.15 g (64%), Sdp. 115–116°C/6 Torr. *Hydrochlorid*: Schmp. 215–216°C (Ethanol). – IR (Schicht): 710, 760 (monosubstituierter Benzol-

ring), 1110 cm^{-1} (C–O–C). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 7.22$ (s, 5H, arom.), 4.44 (dd, 1H, OCH), 3.80 (m, 2H, OCH_2), 1.67–3.00 (m, 6H, NCH_2), 1.08 (t, 3H, CH_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ (227.7) Ber. C 63.29 H 7.97 Cl 15.57 N 6.15
Gef. C 63.38 H 8.03 Cl 15.85 N 6.15

2-Phenyl-4-propylmorpholin (5am): Aus 6.18 g 2-(Propylamino)ethanol, 2.8 g Ameisensäure und 5.54 g **1a** nach Methode A. Ausb. 3.31 g (51%), Sdp. $101\text{--}103^\circ\text{C}/3$ Torr (Lit.⁶ $105^\circ\text{C}/1$ Torr). *Hydrochlorid*: Schmp. $210\text{--}213^\circ\text{C}$ (Ethanol) (Lit.⁶ 158°C). – IR (Nujol): 710, 750 (monosubstituierter Benzolring), 1112 cm^{-1} (C–O–C).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ (241.8) Ber. Cl 14.66 N 5.79 Gef. Cl 13.98 N 5.90

4-Isopropyl-2-phenylmorpholin (5an): Aus 7.2 g 2-(Isopropylamino)ethanol, 3.2 g (2.7 ml) Ameisensäure und 6.25 g **1a** nach Methode A. Ausb. 4.7 g (66%), Sdp. $102\text{--}102.5^\circ\text{C}/2$ Torr (Lit.⁶ $98^\circ\text{C}/1$ Torr). *Hydrochlorid*: Schmp. $201\text{--}203^\circ\text{C}$ (Ethanol) (Lit.⁶ 156°C). – IR (Nujol): 700, 750 (monosubstituierter Benzolring), 1110 cm^{-1} (C–O–C).

4-Butyl-2-phenylmorpholin (5ap): Aus 16.4 g 2-(Butylamino)ethanol, 6.5 g (5.3 ml) Ameisensäure und 12.45 g **1a** nach Methode A¹⁹. Ausb. 12.15 g (82%), Sdp. $105.5^\circ\text{C}/2.5$ Torr (Lit.⁶ $160^\circ\text{C}/13$ Torr). *Hydrochlorid*: Schmp. $192\text{--}193^\circ\text{C}$ (Ethanol/Ether) (Lit.⁶ 165°C). – IR (Nujol): 705, 765 (monosubstituierter Benzolring), 1102 cm^{-1} (C–O–C).

4-Benzyl-2-phenylmorpholin (5aq): 7.5 g (50 mmol) 2-(Benzylamino)ethanol neutralisiert man mit 2.3 g (50 mmol) Ameisensäure, fügt 8.9 g (50 mmol) **1a** hinzu und erhitzt 60 h auf 180°C . Weiter wie nach Methode A¹⁹. Ausb. 5.35 g (42%), Sdp. $154\text{--}156^\circ\text{C}/2$ Torr (Lit.⁶ $154^\circ\text{C}/1$ Torr). *Hydrochlorid*: Schmp. $212\text{--}214^\circ\text{C}$ (Ethanol) (Lit.⁶ 166°C). – IR (Nujol): 702, 762 (monosubstituierter Benzolring), 1110 cm^{-1} (C–O–C).

2-(4-Bromphenyl)-4-methylmorpholin (5bk): Aus 4.5 g 2-(Methylamino)ethanol, 2.8 g Ameisensäure und 7.7 g ω -Acetoxy-4-bromacetophenon (**1b**) nach Methode A. Ausb. 4.65 g (62%), Sdp. $136\text{--}137^\circ\text{C}/5$ Torr, Schmp. $35\text{--}38^\circ\text{C}$. – IR (Nujol): 825 (1,4-disubstituierter Benzolring), 1115 cm^{-1} (C–O–C). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 7.25$ (q, 4H, arom.), 4.38 (dd, 1H, OCH), 3.70 (m, 2H, OCH_2), 2.65 (m, 2H, 5-H), 2.22 (s, 3H, CH_3), 1.88 (m, 2H, 3-H). – MS (20 eV): $\text{M}^+ m/z = 255, 257$ (20%), $\text{M}^+ - 184$ ($\text{M}^+ - 186$) 71 (100), 43 (53). *Hydrochlorid*: Schmp. $215.5\text{--}217^\circ\text{C}$ (Ethanol). – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ und off resonance: $\delta = 123.55, 129.23, 132.72, 136.36$ (6C, arom.); 53.31 (t, C-5); 58.02 (t, C-3); 64.77 (t, C-6); 75.45 (d, C-2) und 44.19 (q, CH_3). *Oxalat*: Schmp. $154\text{--}155^\circ\text{C}$ (Ethanol).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_5$ (346.2) Ber. C 45.10 H 4.66 Br 23.08 N 4.05
Gef. C 44.66 H 4.78 Br 23.45 N 3.80

Nach Methode B: Dieselben Mengen Ausgangsstoffe und 3.6 g Eisessig. Ausb. 4.47 g (58%).

Nach Methode C: Aus 4.5 g 2-(Methylamino)ethanol. 2.8 g Ameisensäure und 8.34 g 4-Bromphenacylbromid. Ausb. 3.1 g (40%).

2-(4-Bromphenyl)-4-ethylmorpholin (5bl): Aus 16 g 2-(Ethylamino)ethanol, 8.3 g (6.8 ml) Ameisensäure und 23.1 g **1b** nach Methode A. Ausb. 13.5 g (57%), Sdp. $158\text{--}159^\circ\text{C}/6$ Torr, Schmp. $35.5\text{--}36^\circ\text{C}$. *Hydrochlorid*: Schmp. $205\text{--}210^\circ\text{C}$ (Subl.) (Ethanol). *Oxalat*: Schmp. $221\text{--}222^\circ\text{C}$ (Ethanol). – IR (Nujol): 812 (1,4-disubstituierter Benzolring), 1110 (C–O–C), 1640 (CO_2^-), 1720 cm^{-1} (CO_2H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_5$ (360.2) Ber. C 46.68 H 5.04 Br 22.18 N 3.89
Gef. C 46.57 H 5.08 Br 22.18 N 3.73

2-(4-Bromphenyl)-4-butylmorpholin (5bp): Aus 14 g 2-(Butylamino)ethanol, 5.5 g (4.5 ml) Ameisensäure und 15.4 g **1b** nach Methode A¹⁹. Ausb. 9.5 g (55%), Sdp. $156\text{--}157^\circ\text{C}/2.5$ Torr.

Hydrochlorid: Schmp. 230–232 °C (Ethanol). – IR (Nujol): 820 (1,4-disubstituierter Benzolring), 1105 cm^{-1} (C–O–C). *Maleat*: Schmp. 160–162 °C (Ethanol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5$ (414.3) Ber. C 52.18 H 5.84 Br 19.29 N 3.38
Gef. C 52.08 H 5.72 Br 19.30 N 3.21

2-(4-Chlorphenyl)-4-methylmorpholin (5ck): Aus 7.5 g 2-(Methylamino)ethanol, 4.6 g (3.8 ml) Ameisensäure und 10.6 g ω -Acetoxy-4-chloracetophenon (**1c**) nach Methode A. Ausb. 5.4 g (51%), Sdp. 115–117 °C/2.5 Torr, Schmp. 39–43 °C. – IR (Nujol): 830 (1,4-disubstituierter Benzolring), 1110 cm^{-1} (C–O–C). *Hydrochlorid*: Schmp. 198 °C (Ethanol). *Maleat*: Schmp. 159–160 °C (Ethanol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5$ (327.8) Ber. C 54.97 H 5.53 Cl 10.82 N 4.27
Gef. C 55.16 H 5.63 Cl 9.94 N 4.23

Nach Methode B: Aus 4.5 g 2-(Methylamino)ethanol, 3.6 g Eisessig, 6.36 g **1c** und 2.8 g Ameisensäure. Ausb. 3.5 g (56%).

Nach Methode C: Aus 6.45 g 2-(Methylamino)ethanol, 4 g Ameisensäure und 10 g 4-Chlorphenacylbromid (ω -Brom-4-chloracetophenon). Ausb. 5.1 g (56%).

2-(4-Chlorphenyl)-4-ethylmorpholin (5cl): Aus 7.65 g 2-(Ethylamino)ethanol, 4.0 g Ameisensäure und 10 g 4-Chlorphenacylbromid nach Methode C. Ausb. 5.75 g (60%), Sdp. 122 °C/2.5 Torr. – IR (Schicht): 825 (1,4-disubstituierter Benzolring), 1115 cm^{-1} (C–O–C). *Hydrochlorid*: Schmp. 200 °C (Subl.) (Ethanol). *Maleat*: Schmp. 168–169 °C (Ethanol).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5$ (341.8) Ber. C 56.22 H 5.90 Cl 10.37 N 4.10
Gef. C 56.40 H 5.91 Cl 10.81 N 3.93

Nach Methode A: Aus 8.9 g 2-(Ethylamino)ethanol, 4.6 g Ameisensäure und 10.6 g **1c**. Ausb. 5.65 g (50%).

4-Butyl-2-(4-chlorphenyl)morpholin (5cp): Aus 11.7 g 2-(Butylamino)ethanol, 4.6 g (3.8 ml) Ameisensäure und 10.6 g **1c** nach Methode A¹⁹. Ausb. 6.65 g (52%), Sdp. 136–137 °C/2.5 Torr (Lit.⁶) 123 °C/1 Torr). *Hydrochlorid*: Schmp. 201 °C (Subl.) (Ethanol) (Lit.⁶) 159 °C). – IR (Nujol): 815 (1,4-disubstituierter Benzolring), 1112 cm^{-1} (C–O–C).

4-Benzyl-2-(4-chlorphenyl)morpholin (5cq): 21.2 g 2-(Benzylamino)ethanol neutralisiert man mit 6.5 g (5.3 ml) Ameisensäure und fügt 14.9 g **1c** hinzu. Man erhitzt 60 h unter Rückfluß auf 180 °C und behandelt weiter nach Methode A. Das als schweres Öl abgeschiedene Hydrochlorid kristallisiert nach Benzolextraktion. Die Kristalle wäscht man mit Benzol und trocknet: 11.9 g. Aus der sauren Lösung werden nach Konzentrieren weitere 2.3 g gewonnen. Die vereinten Mengen werden aus Ethanol umkristallisiert: 9.4 g (42%) *Hydrochlorid* mit Schmp. 223–225 °C (Ethanol) (Lit.⁶) 162 °C, Lit.⁵) 215–217 °C). – IR (Nujol): 700, 795 (monosubstituierter Benzolring), 825 (1,4-disubstituierter Benzolring), 1112 cm^{-1} (C–O–C).

2-(4-Methoxyphenyl)-4-methylmorpholin (5dk): Aus 15 g 2-(Methylamino)ethanol, 9.2 g (7.5 ml) Ameisensäure und 20.8 g ω -Acetoxy-4-methoxyacetophenon (**1d**) (nicht umkristallisiert) nach Methode A. Ausb. 10.8 g (52%), Sdp. 137 °C/3 Torr. *Hydrochlorid*: Schmp. 190–192 °C (Ethanol). – IR (Nujol): 834 (1,4-disubstituierter Benzolring), 1110, gespalten (C–O–C, =C–O–CH₃), 1260 cm^{-1} (=C–O–CH₃).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ (243.7) Ber. C 59.13 H 7.44 Cl 14.55 N 5.75
Gef. C 59.60 H 7.43 Cl 14.79 N 5.71

4-Ethyl-2-(4-methoxyphenyl)morpholin (5dl): Aus 16 g 2-(Ethylamino)ethanol, 8.3 g (6.8 ml) Ameisensäure und 18.7 g **1d** nach Methode A. Ausb. 8.8 g (44%), Sdp. 154–156 °C/4.5 Torr.

Hydrochlorid: Schmp. 187–189°C (Ethanol). – IR (Nujol): 835 (1,4-disubstituierter Benzolring), 1105 (C–O–C, =C–O–CH₃), 1260 cm⁻¹ (=C–O–CH₃).

C₁₃H₂₀ClNO₂ (257.8) Ber. C 60.58 H 7.82 Cl 13.75 N 5.43
Gef. C 60.78 H 7.76 Cl 14.14 N 5.31

4-Butyl-2-(4-methoxyphenyl)morpholin (5dp): Aus 21.4 g 2-(Butylamino)ethanol, 8.3 g (6.8 ml) Ameisensäure und 18.7 g **1d** nach Methode A. Ausb. 9.6 g (42%), Sdp. 148°C/3 Torr. *Hydrochlorid*: Schmp. 177–178°C (Ethanol/Ether). – IR (Nujol): 820 (1,4-disubstituierter Benzolring), 1110, gespalten (C–O–C, =C–O–CH₃), 1255 cm⁻¹ (=C–O–CH₃).

C₁₅H₂₄ClNO₂ (285.8) Ber. C 63.03 H 8.46 Cl 12.40 N 4.90
Gef. C 62.99 H 9.30 Cl 12.52 N 4.69

3,4-Dihydro-4-ethyl-6-phenyl-2H-1,4-oxazin (4al): 1.78 g (10 mmol) **1a** fügt man zum Gemisch aus 1.78 g (20 mmol) 2-(Ethylamino)ethanol und 1.2 g (20 mmol) Eisessig und erwärmt 30 min bei 180°C. 1.0 g des Reaktionsgemisches werden säulenchromatographisch getrennt (Eluenten Ether/Petrolether 8:2); Produkt mit R_F = 0.86 (DC, CHCl₃/Petrolether/Aceton/Methanol = 4:4:1.5:0.5). Das erhaltene gelbe Öl (0.50 g), ein Gemisch aus **4al** und **1a** (≈20%), wurde bisher nicht getrennt. – IR (CHCl₃, nur für **4al**): 1095 (C–O–C), 1660 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (CCl₄, nur für **4al**): δ = 7.15 (m, 5H, arom.), 5.90 (s, 1H, =CHN), 4.07 (t, 2H, OCH₂), 2.90 (m, 4H, NCH₂), 1.12 (t, 3H, CH₃). Außerdem wurden aus diesem Öl und authentischem **4al** [erhalten nach Lit.¹²] und ebenfalls chromatographisch gereinigt (Eluent Petrolether)] Hydrochloride mit Schmp. 138–140°C (Aceton/Ether), identisch mit 4-Ethyl-2-phenyl-2-morpholinolhydrochlorid (Misch.-Schmp., Vergleich der IR-Spektren), erhalten [Lit.¹²] Schmp. 125 bis 125.5°C (Ether)]. – IR (Nujol): 3400–3100 (OH, Wasserstoffbindung), 2780–2400 (R₃NH⁺), 1125, 1070 cm⁻¹ (C–O–C, OH).

3,4-Dihydro-4-methyl-6-phenyl-2H-1,4-oxazin (4ak): Aus 1.78 g **1a**, 1.5 g 2-(Methylamino)ethanol und 1.2 g Eisessig, wie oben. Erhalten wurden 0.51 g hellgelbes Öl, R_F = 0.85, Gemisch aus **4ak** und **1a** (≈20%). – IR (CHCl₃, nur für **4ak**): 1095 (C–O–C), 1655 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (CCl₄, nur für **4ak**): δ = 7.11 (m, 5H, arom.), 5.82 (s, 1H, =CHN), 4.12 (t, 2H, OCH₂), 2.95 (t, 2H, NCH₂), 2.60 (s, 3H, CH₃).

1) C. H. Boehringer Sohn (Erf. A. Boehringer, E. Boehringer, I. Liebrecht und J. Liebrecht), Brit. Pat. 773 780 (1957) [Chem. Abstr. **51**, P 15 606c (1957)].

2) C. H. Boehringer Sohn (Erf. A. Boehringer, E. Boehringer, I. Liebrecht und J. Liebrecht), Brit. Pat. 705 543 (1954) [Chem. Abstr. **49**, P 4728b (1955)].

3) K. Okumura, T. Tanaka und N. Sigimoto, Yakugaku Zasshi **79**, 211 (1959) [Chem. Abstr. **53**, 13155b (1959)].

4) C. H. Boehringer Sohn (Erf. A. Boehringer, E. Boehringer, I. Liebrecht, J. Liebrecht und W. Mayer-List, Brit. Pat. 791 416 (1958) [Chem. Abstr. **52**, P 16 381a (1958)].

5) C. H. Boehringer Sohn (Erf. A. Boehringer, E. Boehringer, I. Liebrecht und J. Liebrecht), Brit. Pat. 862 198 (1961) [Chem. Abstr. **55**, P 19959d (1961)].

6) Centre Europeen de Recherches Mauvernay (Erf. N. Busch, J. Moleyre, R. Mauvernay), Fr. Pat. 1535615 (1968) [Chem. Abstr. **71**, P 101 868k (1969)].

7) N. Busch, J. Moleyre, J. Simond, R. Bondivenne, C. Labrid und G. Dureng, Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. **11**, 201 (1976).

8) Centre Europeen de Recherches Mauvernay (Erf. R. Mauvernay, N. Busch, J. Moleyre, J. Simond und A. Monteil), Fr. Pat. 2285 887 (1976) [Chem. Abstr. **86**, 121 346b (1977)].

9) Centre Europeen de Recherches Mauvernay (Erf. R. Mauvernay, N. Busch, J. Moleyre, J. Simond und A. Monteil), Fr. Pat. 2285 886 (1976) [Chem. Abstr. **86**, 121 347c (1977)].

- ¹⁰⁾ A. Ingersoll, J. Brown und C. Kim, J. Am. Chem. Soc. **58**, 1808 (1936).
- ¹¹⁾ K. Therling und P. Tinapp, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **312**, 1042 (1979).
- ¹²⁾ R. Lutz und R. Jordan, J. Am. Chem. Soc. **71**, 996 (1949).
- ¹³⁾ F. Weygand und G. Hilgetag, Organisch-chemische Experimentierkunst, S. 592, J. A. Barth, Leipzig 1964.
- ¹⁴⁾ Nach Angaben im Patent⁵⁾ beträgt die Reaktionsdauer 45 min bis 2 h.
- ¹⁵⁾ R. Ison, P. Partington und G. Roberts, Mol. Pharmacol. **9**, 756 (1973).
- ¹⁶⁾ A. Jones, C. Beeman, M. Hasan, A. Casy und M. Hassan, Can. J. Chem. **54**, 126 (1976).
- ¹⁷⁾ J. H. Beynon, Mass Spectrometry and its Application to Organic Chemistry, S. 394, Elsevier, Amsterdam 1960.
- ¹⁸⁾ H. Henze und W. Graig, J. Org. Chem. **10**, 2 (1945). – ^{18a)} W. Judefind und E. Reid, J. Am. Chem. Soc. **42**, 1048 (1920). – ^{18b)} F. Straus, Liebigs Ann. Chem. **393**, 331 (1912). – ^{18c)} K. Kindler und L. Blaas, Chem. Ber. **77/79**, 585 (1944/46).
- ¹⁹⁾ Mit Salzsäure fällt das Morpholin-hydrochlorid als Öl aus.

[427/81]