

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 840704 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **840704**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C 69/757
C07C 69/738
C07C 61/29**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.02.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.02.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.08.1984**

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

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

22.02.1983 US 468_616

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Urban, Frank John, Waterford, CT 06385, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Synteettinen menetelmä kiraalista 3- (substituoitu-fenyyli)-4-(3- hydroksipropyli)sykloheksanolia varten.

Syntetiskt förfarande för kiraliskt 3- (substitueradfenyl)-4-(3-hydroxipropyl) cyklohexanol.

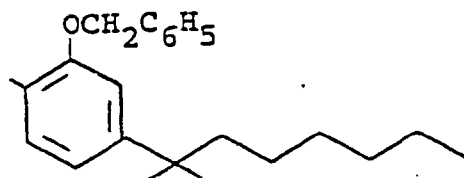
Synteettinen menetelmä kiraalista 3-(substituoitu-fenyyli)-4-(3-hydroksipropyyli)sykloheksanolia varten

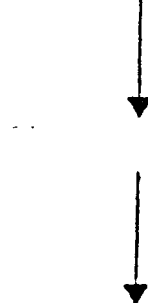
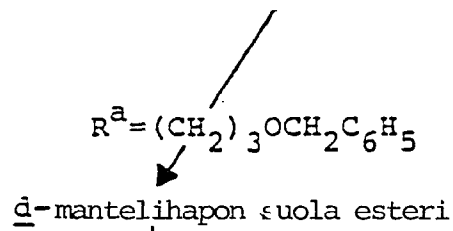
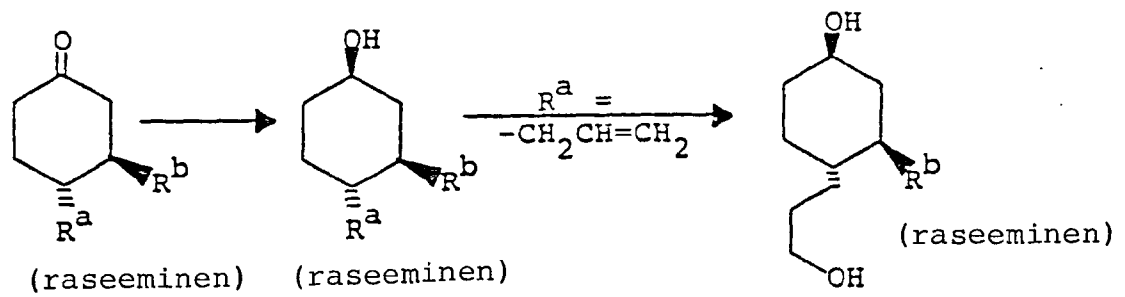
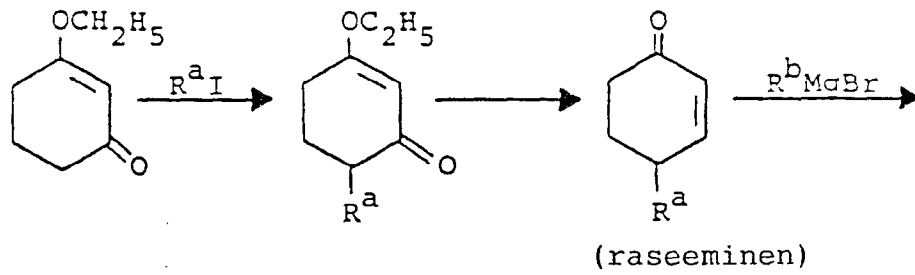
5 Tämä keksintö koskee uutta, parannettua menetelmää 3R-(2-hydroksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-4R-(3-hydroksipropyyli)-1R-sykloheksanolin, kiraalisen yhdisteen, jolla on arvokasta keskushermosto (KH)-aktiivisuutta, erityisesti analgeettisena aineena ja oksetuksen estoaineena, synteesiä varten. Lähtömateriaalit
10 tätä tarkoituksenmukaista ja tehokasta synteettistä menetelmää varten ovat raseemiset endo- ja ekso-1-metoksyylibisyklo(2,2,2)okt-5-eeni-2-karboksyylihapot. Jälkimmäiset yhdisteet ovat helposti syntetisoitavissa vastaavista metyylimestereistä, joita on kaupallisesti
15 saatavissa endo- ja eksoisomeerien seoksena.

3R-(2-hydroksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyli)-4R-(3-hydroksipropyyli)-1R-sykloheksanolin on aiemmin kuvattu olevan cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-trans-4-(3-hydroksipropyyli)sykloheksanolin erittäin aktiivinen vasemmalle kiertävä
20 isomeeri (enantiomeeri A) Johnson et al.'n US-patentissa 4 371 720, joka tuo yksityiskohtaisesti esiin, kuinka tätä yhdistettä, jota alempana pidetään CP-55,940:na, käytetään.

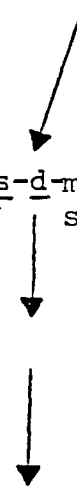
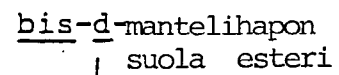
25 Aikaisemmin CP-55,940 syntetisoitiin 3-etoksi-2-sykloheksenonista jollakin seuraavista reiteistä, joissa $R^a = -CH_2CH=CH_2$ tai $-(CH_2)_3OCH_2C_6H_5$ ja $R^b =$

30

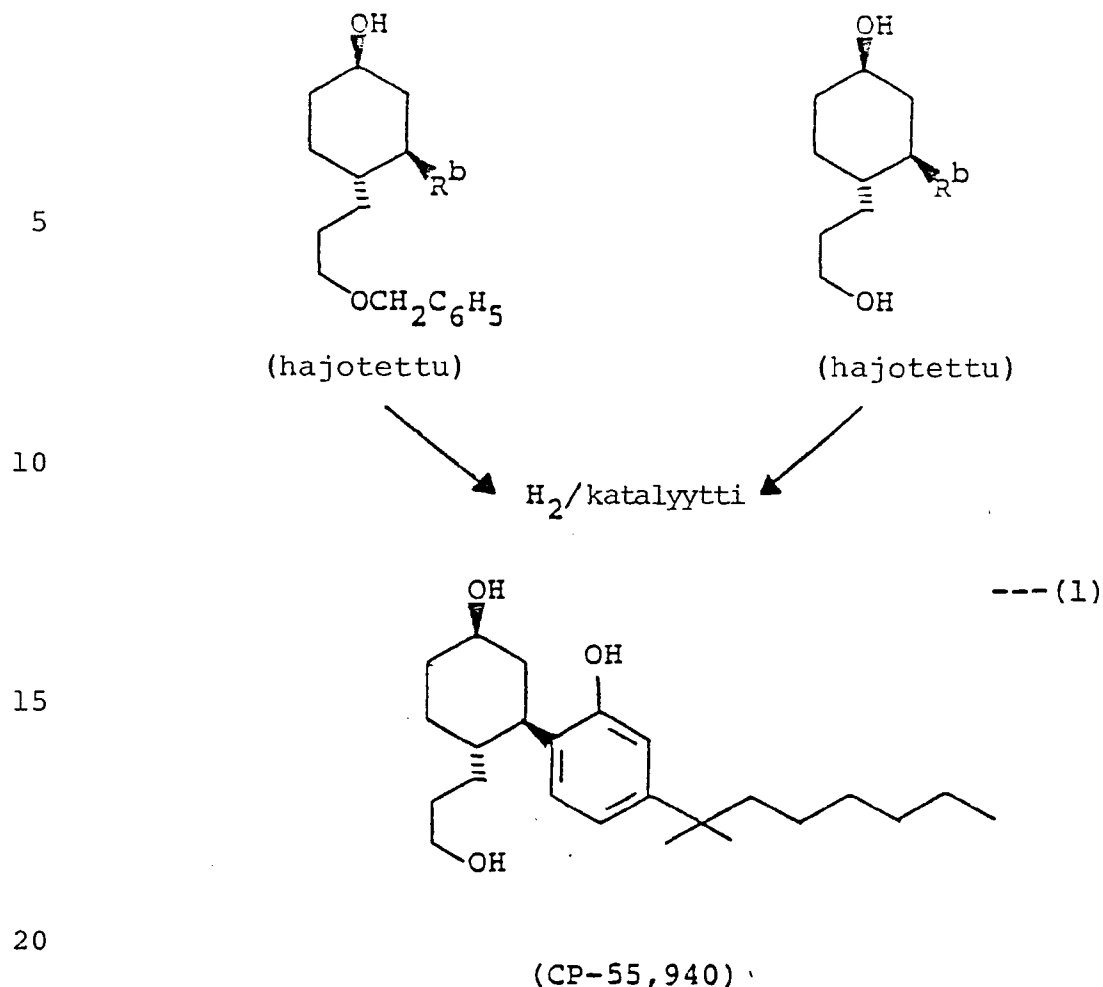




diastereoisomeeri A



diastereoisomeeri A



Kumpikin synteettinen reitti vaatii monta kemiallista vaihetta, alhaisten kokonaissaantien ollessa tuloksena. Koska resoluutio halutuksi enantiomeeriksi tapahtuu hyvin myöhään synteesissä, nämä aikaisemmat prosessit ovat erityisen epätaloudellisia.

Tämä keksintö sisältää menetelmän yhtenä vaiheena kiraalisen (C_1 - C_3)-alkyyli 1-hydroksibisyklo[2,2,2]-okt-5-eeni-2-karboksylaatin epätavallisen uudelleenjärjestelyn kiraaliseen 4-(2-karbalkoksietyyli)-2-sykloheksenoniin. Birch et al. ovat aiemmin kuvanneet raseemisen metyyli 1-hydroksi-4-metyyli-bisyklo[2,2,2]-okt-5-eeni-2-karboksylaatin jonkin verran vastaavan uudelleenjärjestelyn 4-(2-karbetoksietyyli)-4-metyyli-2-syklohek-

senoniin, J. Chem. Soc. (C), ss. 125-126 (1967).

Tämä keksintö käsittää myös spesifisiä kiraalisia yhdisteitä, jotka ovat tuonnempana olevien kaavojen (10) ja (11) mukaisia. Nämä yhdisteet tuodaan yleisesti esiin, ilman viittausta kiraalisuuteen tai niiden käyttöön välituotteina, edellä viitatussa Johnson et al.'n US-patentissa.

Tämä keksintö koskee (C_1-C_3)alkyyli S-3- $\sqrt{4}$ -(2-sykloheksanoni)-propionaatin valmistusprosessia, joka käsittää seuraavat perättäiset vaiheet:

(a) raseemisen (+)-endo- tai (+)ekso-1-metoksyylibisyklo $\sqrt{2,2,2}$ okt-5-eeni-2-karboksyylihapon resoluutio kiteyttämällä liuottimesta (-)-endo-1-metoksyylibisyklo $\sqrt{2,2,2}$ okt-5-eeni-2-karboksyylihapon (+)-efedriinisuola tai (-)-ekso-1-metoksyylibisyklo $\sqrt{2,2,2}$ okt-5-eeni-2-karboksyylihapon (-)-efedriinisuola;

(b) mainitun (+)- tai (-)-efedriinisuolan vedessä tapahtuva happokäsittely (-)-endo- tai (-)-ekso-1-metoksyylibisyklo $\sqrt{2,2,2}$ okt-5-eeni-2-karboksyylihapon tuottamiseksi;

(c) mainitun (-)-endo- tai (-)-ekso-karboksyylihapon esteröiminen (C_1-C_3)alkanolilla (C_1-C_3)alkyyli (-)-endo- tai (-)-ekso-1-metoksyylibisyklo $\sqrt{2,2,2}$ okt-5-eeni-2-karboksylaatin tuottamiseksi;

(d) mainitun (-)-endo- tai (-)-ekso-metoksyyli-karboksylaatin demetyloiminen booritribromidin vaikutuksen avulla (C_1-C_3)alkyyli (+)-endo- tai (-)-ekso-1-hydroksibisyklo $\sqrt{2,2,2}$ okt-5-eeni-2-karboksylaatin tuottamiseksi; ja

(e) mainitun (-)-endo- tai (-)-eksohydroksikarboksylaatin emäksisesti katalysoitu uudelleenjärjestely mainitun S-3- $\sqrt{4}$ -(sykloheksenoni)-propionaatin tuottamiseksi.

Tämä keksintö käsittää lisäksi:

(f) mainitun (C_1-C_3)alkyyli S-3- $\sqrt{4}$ -(2-syklohek-

senoni)/propionaatin reaktion 2-bensyyli-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyylimagnesiumhalidin kanssa katalyyttisen määrän kuprosuolaa ollessa läsnä reaktioinertissä liuottimessa (C_1-C_3)alkyyli 3-((4R-(3R-((2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli))sykloheksenoni)))propionaatin tuottamiseksi;

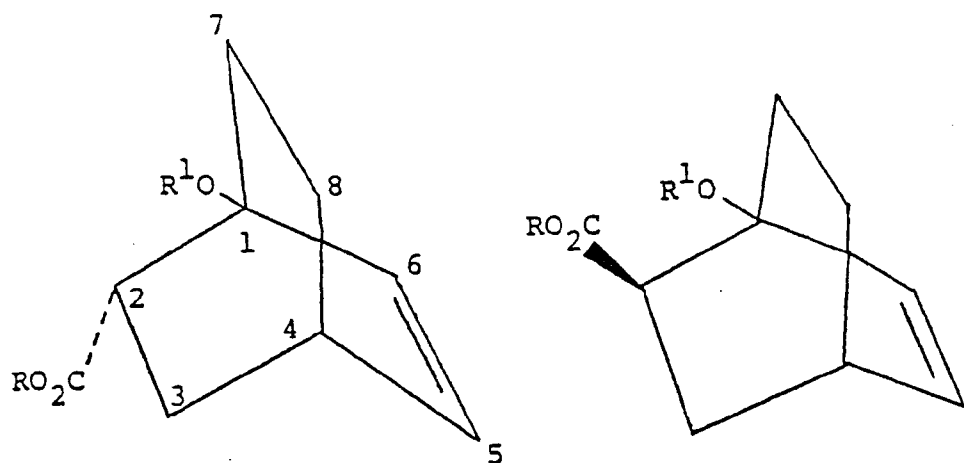
(g) mainitun (C_1-C_3)alkyyli 3-((4R-(3R-((2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli))sykloheksanoni)))propionaatin varova hydridipelkistys (C_1-C_3)alkyyli 3-((4R-(3R-((2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli))-1R-sykloheksanoli)))propionaatiksi; ja

(h) mainitun (C_1-C_3)-alkyyli 3-((4R-(3R-((2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli))-1R-sykloheksanoli)))propionaatin voimakas hydridipelkistys 3R-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-4R-(3-hydroksipropyli)-1R-sykloheksanolin tuottamiseksi.

Viimeksi mainittu yhdiste on tunnettu kiraalinen välituote, joka muutetaan CP-55,940:ksi tunnettujen menetelmien avulla (kuten edellä on esitetty pääkohdittain ja viitattu).

Tässä käytettynä ilmaisan "reaktioinertti liuotin" on määrä määritellä liuotin, jolla ei ole vuorovaikutusta reaktion lähtömateriaali(e)n, reagenssi(e)n, välituotte(id)en tai tuotte(id)en kanssa tavalla, joka, merkittävästi vähentää halutun/haluttujen tuotte(id)en saantia.

Tämän keksinnön bisyklo[2,2,2]okteenivälituotteet ovat seuraavien avaruuskemiallisten kaavojen mukaisia:

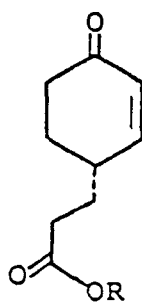
endo

- (1) $R=H$, $R^1=CH_3$;
(+) -efedriinisuoala
(2) $R=H$, $R^1=CH_3$
(3) $R=(C_1-C_3)$ alkyyli,
 $R^1=CH_3$
(4) $R=(C_1-C_3)$ alkyyli,
 $R^1=H$

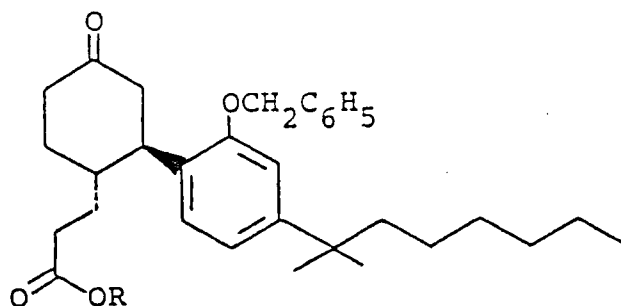
eksto

- (5) $R=H$, $R^1=CH_3$;
(-) -efedriinisuoala
(6) $R=H$, $R^1=CH_3$
(7) $R=(C_1-C_3)$ alkyyli,
 $R^1=CH_3$
(8) $R=(C_1-C_3)$ alkyyli,
 $R^1=H$

Edelleen tämän keksinnön mukaiset arvokkaat välituotteet avaruuskemiallisten kaavojen

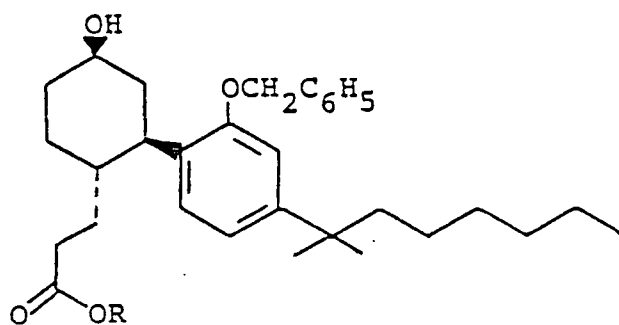


- (9) $R=(C_1-C_3)$ alkyyli



(10) $R = (C_1 - C_3)$ alkyyli

ja



(11) $R = (C_1 - C_3)$ alkyyli

mukaisia.

Prosesseissa ja välituotteissa, joista edellä on tehty yhteenveto, edullinen $(C_1 - C_3)$ alkyyli-ryhmä on etyyli.

Puhdistetut raseemiset endo- ja ekso-1-metoksylibisyyklo[2,2,2]okt-5-eeni-2-karboksylihapot, joita tarvitaan lähtöaineina tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä, valmistetaan helposti kaupallisesti saatavissa olevista sekoitetuista metyyli-1-metoksyli-bisyyklo[2,2,2]okt-5-eeni-2-karboksyliatin ekso/endoisomeereista. Tyypilliset menetelmät esitetään yksityiskohtaisesti tuonnempana valmistuksissa 1-3.

Vaihe (a), (+)-endo- tai (+)-ekso-1-metoksylibisyyklo[2,2,2]okt-5-eeni-2-karboksylihapon resoluutio (+)-efedriinin tai (-)-efedriinin avulla, vastaavasti,

toteutetaan helposti yhdistämällä oleellisesti yksi ekvivalentti sopivaa karboksyylihappoa ja efedriiniä kumpaakin liuottimessa, joka erikseen liuottaa ainakin osan haposta ja efedriinistä (lämmittämällä, jos se on välttämätöntä) ja joka kiteyttää halutun diastereoisomeerisen (-)-endohapon (+)-efedriinisuolan tai (-)-eksohapon (-)-efedriinisuolan vastaavasti, samalla kun se jättää ei-toivotun diastereoisomeerisen suolan liuokseen. Vaikka muita sopivia liuottimia voidaan identifioida kokeilemalla, etyyliasetaatin on havaittu olevan liuotin, joka erityisen hyvin soveltuu tähän tarkoitukseen. Molemissa tapauksissa raseeminen happo ja kiraalinen efedriini yhdistetään edullisesti lämpimässä etyyliasetaatissa (50-90°C), sopivasti refluksoinnissa. Haluttu diastereoisomeerinen suola otetaan talteen suodattamalla, edullisesti 15-30°C:seen jäädyttämisen ja rakeistusjakson jälkeen. Haluttu enantiomeerinen happo, joka on kaavan (2) tai kaavan (5) mukainen vastaavasti, otetaan talteen vaiheessa (b) vesipohjaisen hapottamisen standardimenetelmillä (joka liuottaa efedriinin, ja joko saostaa enantiomeerisen hapon tai pakottaa sen veteensekoittumattomaan ekstraktioliuottimeen, josta se saadaan talteen haihdutuksen avulla). Haluttaessa optisesti aktiivinen efedriiniemäs otetaan talteen emäliuoksista tai -raffinaateista standardimenetelmien avulla, uudelleenkäytettäväksi uuden hapon resoluutiassa.

Vaiheessa (c) enantiomeerinen happo, joka on kaavan (2) tai (5) mukainen, esteröidään standardimenetelmillä (C₁-C₃)-alkyyliesterin, joka on kaavan (3) tai (6) mukainen, vastaavasti, muodostamiseksi. Esimerkiksi, happoa otetaan enemmän kuin sopivaa (C₁-C₃)alkanolia voimakkaan happaman katalyytin läsnä ollessa (esimerkiksi 10-12 mooli % p-tolueenisulfonihappo). Lämpötila ei ole kriittinen; vaikka 30-80°C on tavallisesti sopiva, (C₁-C₃)alkanolin refluksointilämpötila on erityisen sopiva. Vaihtoehtoisesti esteröiminen suoritetaan hapon

aktivoimisella happamana kloridina tai seka-anhydridinä, tai käyttämällä vedenpoistoainetta kuten esimerkiksi disykloheksyylikarbodi-imidiä tai karbonyylidi-imidatso-
 5 lia. Välituotteena oleva esterituote saadaan talteen standardimenetelmillä (esimerkiksi haihdutus, ekstraktio, saostus).

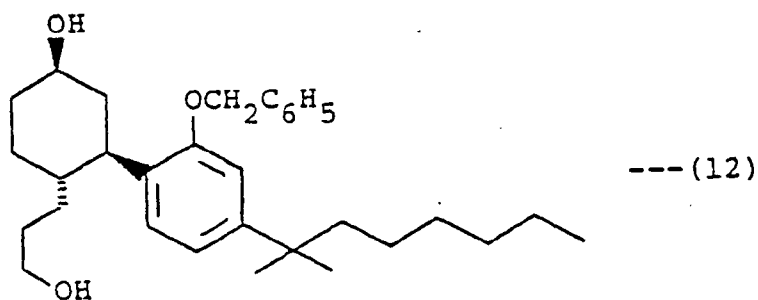
Vaiheessa (d) yhdisteiden (3) tai (6) metyylietteriryhmä muutetaan 1-hydroksiryhmäksi, muodostaen
 10 kaavan (4) tai (7) mukaiset yhdisteet, vastaavasti. Tämä muuttaminen toteutetaan vedettömissä olosuhteissa (siis välttämällä esterihydrolyysi) yhdistämällä oleellisesti yhden mooliekvivalentin Lewisin happoa (esimerkiksi BBr_3 on erityisen hyvin sopiva tähän tarkoitukseen) kanssa, tavallisesti reaktioinertin liuottimen läsnä ollessa
 15 (metyleenikloridin ollessa erityisen hyvin sopiva) alennetussa lämpötilassa (esim. 0:sta -60°C :seen, edullisesti ja sopivasti -20 :sta -30°C :seen). Välituote saadaan helposti talteen esimerkiksi neutralisoimalla hapot ylimäärällä heikkoa emästä (esimerkiksi NaHCO_3 :n vesiliuoksella), erottamalla veteen sekoittumattomaan orgaaniseen liuottimeen (esimerkiksi metyleenikloridi, jota on voitu käyttää reaktioinerttinä liuottimena), ja haihduttamalla.

Vaihe (e) muuttaa joko (+)-endo-karboksylaatin
 25 tai (-)-ekso-karboksylaatin, kaavojen (4) ja (8) mukaiset vastaavasti, samaksi kiraaliseksi kaavan (9) mukaiseksi ($\text{C}_1\text{-C}_3$)alkyyli 3-[4-(2-sykloheksenoni)]propionaatiksi. Tämä epätavallinen uudelleenjärjestely toteutetaan helposti reaktioinertissä liuottimessa voimakkaasti emäksisen katalyytin avulla, edullisesti t-butanolis-
 30 sa, katalyyttisen määrän kalium t-butoksidia (esimerkiksi 5 mooli %) ollessa läsnä $0\text{-}50^\circ\text{C}$:ssa, sopivasti ympäristön lämpötilassa. Välituote otetaan talteen standardimenetelmillä, esimerkiksi heikosti happamalla
 35 neutralisaatiolla (esim. puskurin vesiliuoksella, jonka

pH on 6), erottamalla sekoittumattomaan orgaaniseen liuottimeen, ja höyrystämällä.

Viime kädessä halutun CP-55,940:n johtamiseksi vaaditaan ketoniryhmän pelkistys alkoholiksi, esteriryhmän pelkistys alkoholiksi, ja debensyloiminen. Ketoin pelkistäminen voidaan toteuttaa käyttämällä voimakasta hydridi-pelkistysainetta (pelkistää myös esterää, kuten tuonnempana on kuvattu) tai hydraamalla jalometallikatalyytin yläpuolella (samanaikaisesti debensyloimisen kanssa). Saavutettaessa haluttua stereospesifisyyttä, on kuitenkin edullista ensin selektiivisesti pelkistää karbonyyliryhmä heikolla hydridi-pelkistysaineella, jolloin saadaan kaavan (11) mukainen kiraalinen alkoholiesteri. Erityisen arvokas reagenssi tätä tarkoitusta varten on NaBH_4 , edullisesti reaktion tapahtuessa alennetussa lämpötilassa (-40°C :stä -75°C :seen) reaktioiner-tissä liuottimeessa, joka sisältää hydroksyylikomponentin ja toisen komponentin, joka pitää liuottimen nestemäisessä tilassa alennetussa reaktiolämpötilassa. Erityisen hyvin sopiva on metanolin ja tetrahydrofuraanin (THF) seos.

Tämän keksinnön edullisessa suoritusmuodossa kiraalinen alkoholiesteri (11) pelkistetään tämän jälkeen tunnetuksi CP-55,940:n edeltäjäksi:



voimakkaalla hydridi-pelkistysaineella reaktioinertissä liuottimessa. Edullinen reagenssi tätä tarkoitusta varten on LiAlH_4 ja edullinen liuotin on THF. Lämpötila ei ole kriittinen, alueen $0-50^\circ\text{C}$, ollessa edullinen.

5 Tunnettu edeltäjä (12) muutetaan CP-55,940:ksi hydraamalla jalometallika-alyytin yläpuolella, tunnettujen menetelmien, joihin on viitattu ja jotka on esitetty pääkohdittain edellä, mukaisesti.

10 Tätä keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä. Kuitenkin on ymmärrettävä, että keksintö ei rajoitu näiden esimerkkien spesifisiin yksityiskohtiin. Kaikki esitetyt lämpötilat ovat Celsius-asteina ($^\circ\text{C}$).

Valmistus 1

15 1-metoksylibisyklo[2,2,2]okt-5-eeni-2-karboksyylilihappo (sekoitetut ekso/endoisomeerit)

3 litran pullossa, joka oli varustettu mekaanisella sekoittajalla, lämpömittarilla, palautusjäähdyttimellä, lisäyssuppilolla ja N_2 -atmosfäärillä, kaliumhydrosidi (4,59 moolia) liuotettiin metanoliin (1L). Tuloksena olevaan kuumaan liuokseen lisättiin, viiden minuutin jakson aikana, metyyli 1-metoksylibisyklo[2,2,2]okt-5-eeni-2-karboksylaatti (1,53 moolia) ja tuloksena olevaa vaa-

20 leanruskeaa liuosta kuumennettiin refluksointia varten 5 tuntia. Reaktio laimennettiin tämän jälkeen H_2O :lla (700 ml) ja tislattiin alennetussa paineessa kullannuskeaksi liejuiseksi kiintoaineeksi. Tämä kiintoaine liuotettiin tuoreeseen H_2O :hon (1L) ja pestiin metyleenikloridilla (1 x 500 ml). Erotettu vesipitoinen kerros h-

25 potettiin pH-arvoon 1,5 420 ml:lla väkevöityä HCl :ää alennetussa lämpötilassa ja uutettiin metyleenikloridilla (3 x 500 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin H_2O :lla (1L) ja kyllästetyllä suolaliuoksella. Kuivaus ja tislau-

30 alennetussa paineessa tuotti 87,8 %:n saannolla otsikon mukaista tuotetta ruskeana kiintoaineena; sp. $77-81^\circ$; $\text{pnmr}/\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\delta$ 1,65-2,0 (m, $6, \text{C}_3\text{H}, \text{C}_7\text{H}, \text{C}_8\text{H}$), 2,6-2,8 (m, $2, \text{C}_4\text{H}, \text{C}_2\text{H}$), 3,4

(s, 3,0CH₃), 6,2 (m, 2, C₅H, C₆H).

Valmistus 2

Jodilla substituoitu laktoni 1-metoksyylibisyklo-
 (2,2,2)okt-5-eeni-2-karboksyylihaposta ja epäreaktiivin
 5 sen raseemisen 1-metoksyylibisyklo(2,2,2)okt-5-eeni-2-
 (ekso)karboksyylihapon talteenotto

Reaktorissa, joka oli varustettu mekaanisella
 sekoittamalla, lämpömittarilla, lisäyssuppilolla ja
 suojattu valolta, edeltävän valmistuksen otsikkotuote
 10 (1,32 moolia) liuotettiin natriumbikarbonaatin (2,89 moolia),
 H₂O:n (5L) ja 1N natriumhydroksidin (263 ml) seokseen.
 Tuloksena olevaa kyllätyssuolaa liuosta käsiteltiin
 tämän jälkeen H₂O:n (1,5L), kaliumjodidin (2,89 moolia)
 ja jodin (1,45 moolia) liuoksella, jolloin syntyi ruskea
 15 kea suspensio, jota sekoitettiin ympäristön lämpötilassa
 22 tuntia. Reaktio laimennettiin tämän jälkeen metyleenikloridilla
 (1,5L) ja, yhden tunnin sekoittamisen jälkeen, erotettiin ja
 vesipitoinen faasi uutettiin tuoreella metyleenikloridilla.
 Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin natriumtiosulfaatilla (20% liuos,
 20 2 x 2000 ml), natriumbikarbonaatilla (1 x 2L 20 % liuosta),
 H₂O:lla (1 x 1L). Kuivaus, käsittely aktiivihielessä ja
 tislauksen alennetussa paineessa antoi otsikon mukaisen
 jodilla substituoitun laktonin oranssinvärisenä kiintoaineena
 25 83,15 %:n saannilla [säädetty talteenotettu ekso-happo
 varten tuonnanpana]; sp 125-126°; ir (KBr) 1781 cm⁻¹;
 pmr/CDCl₃/TMS/delta 4,9 (d, 1, C₆H), 4,5 (m, 1, C₅H),
 3,25 (s, 3,0CH₃), 2,9-2,0 (m, 7).

Reagoimaton otsikon mukainen ekso-happo eristettiin
 30 hapottamalla emäksinen vesipitoinen kerros reaktios-
 ta väkevöidyllä HCl:llä, uuttamalla metyleenikloridilla
 (2 x 1,5L) ja pesemällä yhdistetyt orgaaniset kerrokset
 natriumtiosulfaatilla (2 x 2L 20 % vesiliuosta) ja
 H₂O:lla (2 x 2L). Kuivaus ja tislauksen alennetussa paineessa
 35 sa tuottivat keltaisen kiintoaineen, joka vastasi 21,7%:ia

lähtöaineena olevasta diastereoisomeerisesta happoseoksesta; sp. 99-103^o; ir (KBr) 1705 cm⁻¹; pnmr/CDC1₃/TMS/delta 6,3 (m, 2, olefiininen CH), 3,4 (s, 3, 0CH₃), 2,9-2,4 (m, 2, CH), 2,2-1,2 (m, 6, CH₂).

5

Valmistus 3

Raseeminen 1-metoksyylibisyklo(2,2,2)okt-5-eeni-2-(endo)karboksyylihappo

5L:n reaktorissa, joka oli varustettu palautus-jäähdyttimellä, lämpömittarilla, mekaanisella sekoittajalla ja N₂-atmosfäärillä, edeltävän valmistuksen otsikon mukaisen jodilla substituoitujen laktonin (0,863 moolia) suspensiota etanolissa (2,5L) 22^oC:ssa käsiteltiin sinkkipölyllä (1,29 moolia), joka lisättiin annoksittain. Tuloksena olevaa harmaata suspensiota lämmitettiin refluksoinnissa 3 tuntia ja annettiin tämän jälkeen jäähtyä huoneen lämpötilaan, suodatettiin piimaatäytteen läpi N₂-suojan alla ja kakku pestiin tuoreella etanolilla. Keltainen suodos tislattiin alennetussa paineessa valkoiseksi kiintoaineeksi, joka jaettiin metyleenikloridin (1L) ja 2N HCl:n (1L) kesken. Erotettu vesipitoinen faasi uutettiin tuoreella metyleenikloridilla (500 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset peitettiin H₂O:lla (500 ml), tehtiin emäksiseksi 15 % natriumhydroksidilla, laimennettiin edelleen H₂O:lla ja kerrokset erotettiin. Jälkimmäinen tuoterikas vesipitoinen kerros pestiin metyleenikloridilla (500 ml), hapotettiin (väh. HCl), ja uutettiin tuoreella metyleenikloridilla (1 x 1L, 2 x 500 ml). Jälkimmäiset orgaaniset kerrokset yhdistettiin, vastavirtahuuhdeltiin H₂O:lla (500 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja tislattiin alennetussa paineessa otsikon mukaisen tuotteen tuottamiseksi valkoisena kiintoaineena 94,1 % saannilla; sp. 80-82^o; pnmr/CDC1₃/TMS/delta 6,2 (m, 2, olefiininen CH), 3,4 (s, 3, 0CH₃), 2,8 (t, 1, J_{2,3}=7Hz), 2,6 (m, 1, C₄H), 1,9-1,6 (m, 6, CH₂).

35

Esimerkki 1

(-)-1-metoksylibisyklo[2,2,2]-okt-5-eeni-2-(endo)-
karboksyylihapon (+)-efedriinisuo-la (1)

Reaktorissa, joka oli varustettu mekaanisella se-
5 koittajalla, palautusjäähdyttimellä ja lisäyssuppilolla,
edeltävän valmistuksen raseeminen endohappo (0,976 moo-
lia) liuotettiin refluksointietyyliasetattiin (1L). (+)-
efedriinin (0,976 moolia) liuosta lämpimässä etyyliase-
taatissa (500 ml) lisättiin 15 minuutin jakson kuluessa.
10 Kun refluksointi oli kestänyt vielä 10 minuuttia, reak-
tioseoksen annettiin jäähtyä ympäristön lämpötilaan,
minkä aikana kiintoaine saostui. 18 tunnin rakeistuksen
jälkeen raaka otsikon mukainen tuote otettiin talteen
suodattamalla, sp. 109°. Toistokiteyttäminen kuumasta
15 etyyliasetaatista antoi puhdistetun otsikkotuotteen,
76,8 % teoriasta, sp. 129-130°; $[\alpha]_D^{25} +14,25^\circ$
(C=1,06, CH₃OH); pnmr/CDCl₃/TMS/telta 8,1 (s, 3, hetero
H), 7,2 (m, 5, aromaattinen CH), 6,2 (d, 2, olefiininen
CH), 5,2 (d, 1, bentsyylinen CH), 3,3 (s, 3, OCH₃),
20 3,1-2,3 (m) ja 2,6 (s, N-CH₃) 5H kaikkiaan, 2,0-1,3
(m, 6, CH₂), 1,0 (d, 3, CH₃).
Analyysi: vaadittu C₂₀ (69,14 %) H₂₉ (8,41 %) N(4,03%)
todellinen C(69,25%) H(8,48 %) N(4,09%).

Esimerkki 2

25 (-)-1-metoksylibisyklo[2,2,2]-okt-5-eeni-2-(endo)-
karboksyylihappo (2)

Otsikon mukainen vapaa happo vapautettiin käsit-
telemällä edeltävän esimerkin suolaa (0,0288 moolia) me-
tyleenikloridissa (100 ml) HCl:n 20 %:lla vesiliuoksella
30 (50 ml), jota sekoitettiin voimakkaasti 1 tunti. Kerrok-
set erotettiin ja vesipitoinen uutettiin tuoreella me-
tyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pes-
tiin 1N HCl:llä ja kyllästetyllä suolaliuoksella. Kuivaus
ja tislauksen alennetussa paineessa antoi otsikon mukaisen
35 tuotteen värittömänä öljynä, joka kiteytyi seistessä;

94 %:n saanti; sp 57-60°; ir (KBr) 1704 cm⁻¹; α_D^{25} -24,95° (C=1,04, CH₂Cl₂); pnmr/CDCl₃/TMS/delta 6,2 (m, 2, olefiininen CH), 3,5 (s, 3, OCH₃), 2,85 (t, 1, C₂H), 2,6 (m, 1, C₄H), 2,0-1,5 (m, 6, CH₂).

5

Esimerkki 3

(-)-etyyli-1-metoksylibisyklo[2,2,2]okt-5-eeni-2-[endo]karboksylaatti [(3,R=etyyli)]

Reaktorissa, joka oli varustettu palautusjäähdyttimellä ja N₂-atmosfäärillä, edellisen esimerkin hajotettu (-) endo-happo (0,0247 moolia), p-tolueenisulfonihappo (2,47 mmoolia) ja etanoli (60 ml) yhdistettiin ja refluksoitettiin 20 tuntia. Reaktioseos tislattiin alennetussa paineessa keltaiseksi öljyksi, joka jaettiin H₂O:n ja metyleenikloridin kesken. Erotettu orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, 1N HCl:llä ja kyllästetyllä suolaliuoksella. Kuivaus ja tislauksen alennetussa paineessa antoivat otiskon mukaisen tuotteen vaaleankeltaisena öljynä 80 %:n saannilla; pnmr/CDCl₃/TMS/delta 6,1 (m, 2, olefiininen CH), 4,0 (q, 2, J=7Hz, OCH₂CH₃), 3,3 (s, 3, OCH₃), 2,8 (m, 1, C₂H), 2,5 (m, 1, C₄H), 2,0-1,4 (m, 6, CH₂), 1,2 (t, 3, J=7Hz, OCH₂CH₃); ir (KBr) 1725 cm⁻¹; α_D^{25} -6,18°.

10

15

20

Esimerkki 4

25

(+)-etyyli-1-hydroksibisyklo[2,2,2]okt-5-eeni-2-[endo]karboksylaatti [(4), R=etyyli]

30

35

Edellisen esimerkin otsikkotuote (0,1 moolia) liuotettiin metyleenikloridiin (210 ml) ja jäähdytettiin -30°:seen. Tipoitettain tapahtuvalla lisäyksellä booritribromidin metyleenikloridiliuosta (100 ml 1M:sta) lisättiin 15 minuutin jakson kuluessa pitäen reaktiolämpötila arvossa -30° - -25°. Tuloksena olevaa keltaista liuosta sekoitettiin -25° - -20°:ssa tunnin ajan, tämän jälkeen kaadettiin varovasti, N₂-suojan alla, mekaanisesti sekoitettuun kyllästetyn natriumbikarbonaatin

vesiliuoksen ja märän jään liuokseen, sekoittaen 30 minuuttia. Kerrokset erotettiin tämän jälkeen, vesipitoinen kerros uutettiin metyleenikloridilla (200 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin H_2O :lla ja kyllästetyllä suolaliuoksella. Kuivaus ja konsentroiminen tyhjössä antoivat 90,3 % otsikkotuotetta keltaisena öljynä; $[\alpha]_D^{25} +35,8^\circ$ ($C=1,08$, $CHCl_3$); ir ($CHCl_3$) $C=0$ 1709 cm^{-1} -OH 3669 cm^{-1} ; MS P^+ 196; pnmr/ $CDCl_3$ /TMS/delta 6,05 (d, 2, olefiininen CH), 4,1 (q yli singletin, 3,0 CH_2CH_3 ja OH), 2,9-2,4 (m, 2, C_2H , C_4H), 2,2-1,6 (m, 6, CH_2), 1,2 (t, 3, OCH_2CH_3).

Esimerkki 5

(-)-1-metoksyylibisyklo[2,2,2]-okt-5-eeni-2-(ekso)-karboksyylihapon (-)-efedriinisuo-la (5)

Raseeminen 1-metoksyylibisyklo[2,2,2]-okt-5-eeni-(ekso)-karboksyylihappo (0,302 moolia) liuotettiin refluksointietyyliasetattiin (250 ml) ja käsiteltiin (-)-efedriinin (0,302 moolia) lämpimän etyyliasetatin liuoksella (100 ml). Tuloksena oleva suspensio rakeistettiin huoneen lämpötilassa ja kiintoaine kerättiin suodatuksen avulla. Kiintoaineen uudelleenliuottaminen kuumaan etyyliasetattiin (750 ml), tämän jälkeen jäähdyttäminen ja rakeistaminen huoneen lämpötilassa antoivat puhdistetun otsikkotuotteen, 55,9 % teoriasta;

sp. 135-136 $^\circ$; $[\alpha]_D^{25} -39,55^\circ$ ($C=1,09$, CH_3OH).

Esimerkki 6

(-)-1-metoksyylibisyklo[2,2,2]-okt-5-eeni-2-(ekso)-karboksyylihappo (6)

Edellisen esimerkin otsikkosuolaa (8 mmoolia) sekoitettiin metyleenikloridin (50 ml) ja HCl:n 20 %:sen vesiliuoksen (25 ml) kanssa 90 minuuttia. Faasit erotettiin ja vesipitoinen uutettiin tuoreella metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin 1N HCl:llä, H_2O :lla ja kyllästetyllä suolaliuoksella. Kuivaus ja konsentroiminen antoivat otsikkotuotteen 84,9%:n

saannilla; sp 77-80°; α_D^{25} -108,33° (C=1,01, CH₂Cl₂);
 pnmr/CDCl₃/TMS/delta 6,35 (s, 1, C₆H), 6,3 (d, 1, C₅H),
 3,5 (s, 3, OCH₃), 2,8-2,4 (m, 2, C₂H, C₄H), 2,1-1,2
 (m, 6, CH₂).

5

Esimerkki 7

(-)-etyyli-1-metoksyylibisyklo[2,2,2]okt-5-eeni-
 2-[ekso]karboksylaatti [(7), R=etyyli]
 (-)-1-metoksyylibisyklo[2,2,2]okt-5-eeni-2-[ekso]-
 karboksyylihapon (5,5 mmoolia) ja p-tolueenisulfoni-
 10 hapon (0,66 mmoolia) liuosta etanolissa (15 ml) läm-
 mettiin refluksoinnissa 20 tuntia. Seos tislattiin alen-
 netussa paineessa kirkkaaksi öljyksi, joka jaettiin me-
 tyleenikloridin ja H₂O:n kesken. Erotettu vesipitoinen
 kerros uutettiin metyleenikloridilla ja yhdistetyt or-
 15 gaaniset kerrokset pestiin laimealla natriumbikarbonaa-
 tin vesiliuoksella, 1N HCl:llä ja H₂O:lla. Kuivaus ja
 konsentroiminen antoivat otsikon mukaisen tuotteen kirk-
 kaana öljynä 88,3 %:n saannilla. pnmr/CDCl₃/TMS/delta
 6,2 (m, 2, olefiininen CH), 4,0 (q, 2, OCH₂CH₃), 3,3
 20 (s, 3, OCH₃), 2,8-2,4 (m, 2, C₂H, C₄H), 2,1-1,5
 (m, 6, CH₂), 1,1 (t, 3, OCH₂CH₃).

Esimerkki 8

(-)-etyyli-1-hydroksibisyklo[2,2,2]okt-5-eeni-2-
 [ekso]karboksylaatti [(8), R=etyyli]
 25 Edellisen esimerkin otsikkotuotetta (4,8 mmoolia)
 metyleenikloridissa (15 ml) -25°:ssa käsiteltiin 10 mi-
 nuutin jakson ajan booritribromidi-metyleenikloridiliuok-
 sella (1M, 4,8 ml). 1 tunnin kuluttua seos kaadettiin
 kyllästettyyn natriumbikarbonaatin vesiliuokseen ja jää-
 30 hän, ja sekoitettiin kunnes vaahtoaminen lakkasi. Kerrok-
 set erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin metylee-
 nikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin
 tämän jälkeen H₂O:lla, kuivattiin ja konsentroitiin ot-
 sikkotuotteen saamiseksi keltaisena öljynä 75,8 %:n
 35 saannilla; pnmr/CDCl₃/TMS/delta 6,1 (m, 2, olefiininen

CH), 4,1 (q, 2, $J=7\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 3,7 (s, 1, -OH), 2,6 (m, 2, C_2H , C_4H), 2,2-1,2 (m yli t:n, 9, CH_2 ja OCH_2CH_3).

Esimerkki 9

(+)-etyyli-3-(4(2-sykloheksenoni))propionaatti
 (9), R=etyyli

Menetelmä A

Esimerkin 4 otsikkotuotteen (0,0785 moolia) liuosta t-butanolissa (165 ml) käsiteltiin kalium t-butoksidilla (3,9 mmoolia) ympäristön lämpötilassa. 45 minuutin kuluttua liuos kaadettiin pH 6:n puskuriin (150 ml) ja etyyliasetaattiin, liuosta sekoitettiin voimakkaasti 15 minuuttia ja kerrokset erotettiin. Vesipitoinen faasi uutettiin tuoreella etyyliasetaatilla ja orgaaniset kerrokset yhdistettiin, vastavirtahuuhdeltiin H_2O :lla ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivatettiin ja konsentroitiin antamaan otsikon mukainen tuote vaaleankeltaisena öljynä 92,7 %:n saannilla; $[\alpha]_D^{25} +73,84^\circ$ ($C=1,07$, CHCl_3); pnmr/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\delta$ 6,8 (m, 1, C_3H), 6,0 (d d:stä, 1, C_2H), 4,1 (q, 2, OCH_2CH_3), 2,6-2,2 (m, 5), 2,2-1,5 (m, 4), 1,2 (t, 3, OCH_2CH_3). pH 6:n puskuri valmistettiin 4,64 grammasta KH_2PO_4 :ää, 0,86 grammasta Na_2HPO_4 :ää, ja 200 ml:sta H_2O :ta.

Menetelmä B

Esimerkin 8 otsikkotuotteen (3,3 mmoolia) liuosta t-butanolissa (20 ml) huoneen lämpötilassa käsiteltiin kalium-t-butoksidilla (0,166 mmoolia) ja sekoitettiin 1 tunti. Reaktioseos kaadettiin tämän jälkeen H_2O :hon ja uutettiin etyyliasetaatilla. Erotettu orgaaninen kerros pestiin H_2O :lla ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivatettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin otsikon mukainen tuote ruskeana öljynä 83,9 %:n saannilla; $[\alpha]_D^{25} +67,48^\circ$ ($C=1,11$, CHCl_3); pnmr identtinen edellä olevan menetelmän A tuotteen kanssa.

Esimerkki 10

Etyyli-3-[[4R-[[3R-((2-bentsyylioksi-4-(1,1-dime-
 tyyliheptyyli)-fenyyli))sykloheksanoni]]]propio-
 naatti (10, R=etyyli)

- 5 Liuos, joka oli muodostettu liuottamalla 2-bent-
 syylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyylibromidia
 (0,377 moolia) tetrahydrofuraaniin (30 ml), lisättiin
 tipoittain tetrahydrofuraanissa (30 ml) oleviin magne-
 siumlastuihin (0,085 moolia) ylläpitäen heikkoa refluk-
 10 sointia. Grignard pantiin alulle käyttämällä pientä mää-
 rää natriumbis(2-metoksylietoksi)alumiinihydridiä kata-
 lyyttinä 65°C:ssa ulkoisesti lämmitettynä. Kun lisäys
 oli valmis, seosta lämmitettiin refluksoinnissa 90 mi-
 nuuttia, jäähdytettiin tämän jälkeen asteittain huoneen
 15 lämpötilaan, ja 60 minuutin kuluttua, jäähdytettiin
 -20°C:seen. Ylläpitäen tätä lämpötilaa, edeltävän esimer-
 kin otsikkotuotetta (0,068 moolia) THF:ssä (40 ml) lisät-
 tiin tipoittain 20 minuutin jakson kuluessa lisäämällä
 samanaikaisesti kuprojodidia (0,0115 moolia) 3:ssa osas-
 20 sa. Tuloksena olevaa keltaista seosta sekoitettiin
 -20°C:ssa 45 minuutin ajan, ja tämän jälkeen lisät-
 tiin tipoittain 0° - 10°C:ssa NH₄Cl:n vesiliuokseen
 (3,23 gm/10 ml), jolloin muodostui sakea suspensio, joka,
 sekoitettaessa 15 minuutin ajan ilmassa, antoi kullan-
 25 ruskean kiintoaineen, joka oli suspendoitu siniseen
 liuokseen. Jälkimmäinen suodatettiin piimaan yli etyyli-
 asetaattipesun kanssa. Yhdistetty suodos ja pesuvesi
 uutettiin H₂O:lla (50 ml), kyllästetyllä ammoniumklo-
 ridin vesiliuoksella (2 x 30 ml) ja kyllästetyllä suola-
 30 liuoksella, kuivattiin ja konsentroitiin tyhjöissä kel-
 taiseksi öljyksi. Öljylle tehtiin kromatografinen ajo
 silikageelillä (900 grammaa) käyttämällä eluenttina
 10 %:sta etyyliasetaattiheksaania. Tuoterikkaat fraktiot
 yhdistettiin ja tislattiin, jolloin saatiin otsikon mu-
 35 kainen tuote öljynä 40,24 %:lla teoriasta; α_D^{25}
 -20,03° (CHCl₃, C=2,521).

Esimerkki 11

Ettyyli-3-(4-(3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dime-
tyyliheptyyli)fenyyli))-1R-sykloheksanoli))-
propionaatti (11, R=etvyli)

Liukokseen, joka oli muodostettu yhdistämällä edellisen esimerkin otsikkotuotetta (0,0175 moolia), tetrahydrofuraania (40 ml) ja metanolia (70 ml) -65°C :ssa, lisättiin (4:ssä osassa) natriumboorihydridiä (0,02 moolia). 1,5 tunnin sekoittamisen jälkeen -50°C :ssa, reaktio kaadettiin H_2O :hon 0°C :ssa ja tislattiin noin puoleen tilavuuteen. Uuttaminen etyyliasetaatilla (1 x 50 ml, 1 x 25 ml), yhdistettyjen orgaanisten kerrosten peseminen kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivaus ja höyrystys tyhjöissä antoivat keltaisen sitkeän öljyn. Öljy puhdistettiin kolonnikromatografialla käyttäen silikageelipohjaa (325 grammaa) ja eluoiden 10 % etyyliasetatti-heksaaneilla, valvoen TLC:llä (2:1 eetteri:heksaani). Otsikkotuote eristettiin 46,5 %:n saannilla; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -25,62^{\circ}$ $[\text{C}=1,05, \text{CHCl}_3]$; pnmr/ $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\delta$: 7,4 (s, 5H); 5,15 (s, 2H); 3,85-4,4 (m, q, 4H); 0,8-2,3 (m, 29H).

Esimerkki 12

3R-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-
fenyyl-4R-(3-hydroksipropyyli)-1R-sykloheksano-
li (12)

Edellisen esimerkin otsikkotuotteen (7,4 mmoolia) THF-liuokseen (35 ml) -5°C :ssa, lisättiin litiumalumiinihydridiä (7,4 mmoolia) annoksittain 10 minuutin aikana. Reaktiota sekoitettiin 0° :ssa 1 tunti; huoneen lämpötilassa 1 tunti ja refluksoinnissa 1,5 tuntia. Tuoretta litiumalumiinihydridiä (3,7 mmoolia) lisättiin ja refluksointia jatkettiin 1 tunti. Reaktio, joka jähmettyi jäähdytettäessä huoneen lämpötilaan, jäähdytettiin edelleen $0-5^{\circ}\text{C}$:seen ja laimennettiin etyyliasetaatilla (30 ml), jolloin muodostui harmaa suspensio. Jälkimmäi-

nen lisättiin varovasti H_2O :hon (30 ml), pitäen pH arvossa 5,5 1N HCl:llä. Seos suodatettiin tämän jälkeen piimaan läpi. Vesipitoinen kerros erotettiin suodoksesta ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja tislattiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikon mukainen tuote kirkkaana öljynä, joka oli identtinen US-patentin 4 371 720, joka edellä mainittiin esimerkkinä, enantiomeerin A kanssa. Tämä sama patenttiasiakirja tarjoaa spesifiset menetelmät otsikkotuotteen muuttamiseksi CP-55,940:ksi.

Otsikkotuotteelle oli edelleen tunnusomaista muuttaminen sen bis-d-mantelihapon suola esteriksi. Otsikkotuote (4,9 mmoolia), d-mantelihappo (10,9 mmoolia), bentseeni (35 ml) ja p-tolueenisulfonihappo (0,1 mmoolia) yhdistettiin ja refluksoitiin 20 tuntia, keräten H_2O :n, joka oli syntynyt Dean-Stark-loukkuun. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja kaadettiin laimeaan $NaHCO_3$:een. Vesipitoinen kerros erotettiin ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin laimealla $NaHCO_3$:lla, tämän jälkeen H_2O :lla, kuivattiin ja tislattiin kyllänsäkeaksi öljyksi, joka kiteytyi isopropyylieetteristä, 38,6 %:n saanti; sp. $107-108^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{25} +30,24^{\circ}$ ($C = 1,035$, $CHCl_3$); pnmr/ $CDCl_3$ /TMS/delta sisältää 7,3 (2s); 6,8 (m).

Patenttivaatimukset

1. (C_1-C_3) -alkyyli S-3- $\sqrt{4-(2\text{-sykloheksanoni})}$ /propionaatin valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä,
 5 että se käsittää peräkkäiset vaiheet:

(a) raseemisen (+)-endo- tai (+)-ekso-1-metoksyylibisyklo $\sqrt{2,2,2}$ okt-5-eeni-2-karboksyylihapon resoluutio
 (-)-endo-1-metoksyylibisyklo $\sqrt{2,2,2}$ okt-5-eeni-2-karboksyylihapon (+)-efedriinisulan tai (-)-ekso-1-metoksyylibisyklo $\sqrt{2,2,2}$ -okt-5-eeni-2-karboksyylihapon (-)-efedriinisulan kiteyttämällä liuottimesta;
 10

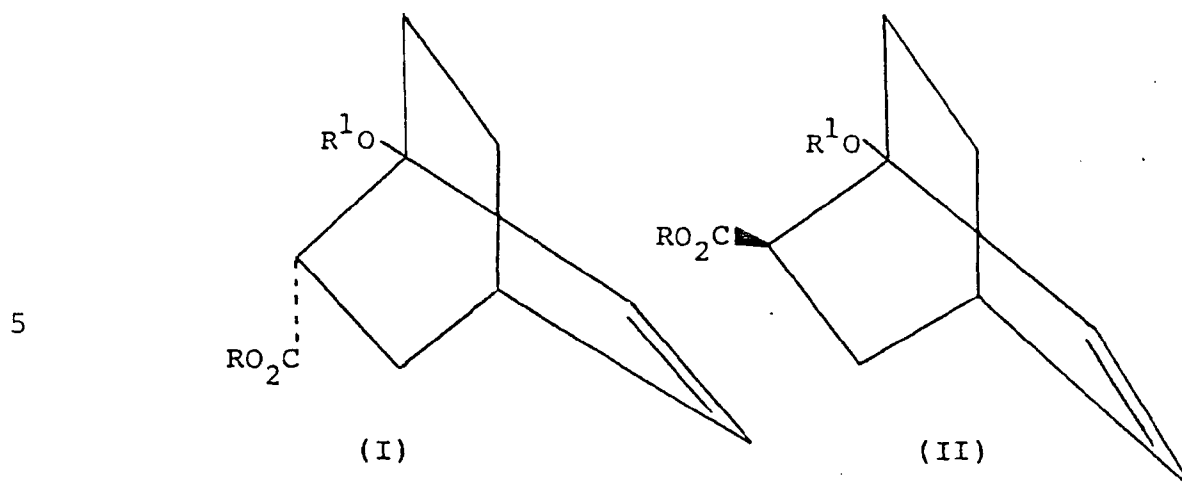
(b) mainitun (+)- tai (-)-efedriinisulan vedessä tapahtuva happokäsittely (-)-endo- tai (-)-ekso-1-metoksyylibisyklo $\sqrt{2,2,2}$ okt-5-eeni-2-karboksyylihapon tuottamiseksi;
 15

(c) mainitun (-)-endo- tai (-)-ekso-karboksyylihapon esteröiminen (C_1-C_3) alkanolilla (C_1-C_3) alkyyli (-)-endo- tai (-)-ekso-1-metoksyylibisyklo- $\sqrt{2,2,2}$ okt-5-eeni-2-karboksylaatin tuottamiseksi;
 20

(d) mainitun (-)-endo- tai (-)-ekso-metoksyyli-karboksylaatin demetyloiminen booritribromidin vaikutuksen avulla (C_1-C_3) alkyyli (+)-endo- tai (-)-ekso-1-hydroksibisyklo $\sqrt{2,2,2}$ okt-5-eeni-2-karboksylaatin tuottamiseksi;
 25

(e) mainitun (+)-endo- tai (-)-eksohydroksikarboksylaatin emäksisesti katalysoitu uudelleenjärjestely mainitun S-3- $\sqrt{4-(2\text{-sykloheksenoni})}$ /propionaatin tuottamiseksi.

2. Bisyklo-okteeniyhdiste, jonka avaruuskemiallinen kaava on
 30



10 t u n n e t t u siitä, että ensimmäisessä vaihtoehdossa:
R on vety ja R^1 on metyyli; sen (+)-efedriinisuo-
la, kun yhdiste on kaavan I mukainen; tai sen (-)-efedriinisuo-
la, kun yhdiste on kaavan (II) mukainen; tai toisessa
vaihtoehdossa;

15 R on (C_1-C_3) alkyyli ja R^1 on vety tai metyyli.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste ensim-
mäisessä vaihtoehdossa, t u n n e t t u siitä, että
yhdiste on kaavan (I) mukainen.

4. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on
20 patenttivaatimuksen 2 mukainen (+)-efedriinisuo-
la.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste ensim-
mäisessä vaihtoehdossa, t u n n e t t u siitä, että
yhdiste on kaavan (II) mukainen.

6. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on
25 patenttivaatimuksen 2 mukainen (-)-efedriinisuo-
la.

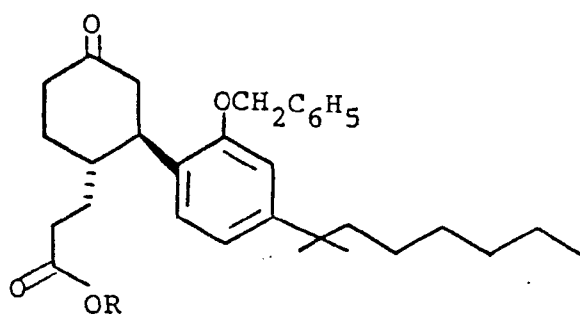
7. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste toises-
sa vaihtoehdossa, t u n n e t t u siitä, että R^1 on
metyyli.

8. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste toisessa
30 vaihtoehdossa, t u n n e t t u siitä, että R^1 on vety.

9. Karboheksasyklinen yhdiste, joka on avaruus-
kemiallisen kaavan

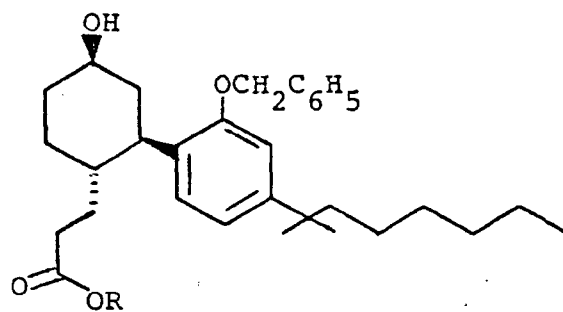


---(III)



---(IV)

tai



---(V)

mukainen, tunnettu siitä, että R on (C₁-C₃)-alkyyli.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av (C_1-C_3) -alkyl-S-3- $\left[4-(2\text{-cyklohexanon})\right]$ propionat, k ä n n e t e c k n a d därav,
 5 att det omfattar efter varandra följande steg för

(a) upplösning av racemisk $(\pm)$ -endo- eller $(\pm)$ -exo-1-metoxibicyklo $\left[2.2.2\right]$ okt-5-en-2-karbonsyra genom kristallisation av (+)-efedrinsaltet av (-)-endo- eller (-)-efedrinsaltet av (-)-exo-1-metoxibicyklo $\left[2.2.2\right]$ okt-5-en-2-karbonsyra ur ett
 10 lösningsmedel;

(b) behandling av nämnda (+)- eller (-)-efedrinsalt med vattenhaltig syra för erhållande av (-)-endo- eller (-)-exo-1-metoxibicyklo $\left[2.2.2\right]$ okt-5-en-2-karbonsyra;

(c) förestring av nämnda (-)-endo- eller (-)-exo-karbonsyra med (C_1-C_3) alkanol för erhållande av (C_1-C_3) alkyl-(-)-endo- eller -(-)-exo-1-metoxibicyklo $\left[2.2.2\right]$ okt-5-en-2-karboxilat;
 15

(d) demetylering av nämnda (-)-endo- eller (-)-exo-metoxikarboxilat genom inverkan av borttribromid för erhållande av (C_1-C_3) alkyl-(+)-endo- eller -(-)-exo-1-hydroxibicyklo $\left[2.2.2\right]$ okt-5-en-2-karboxilat; och
 20

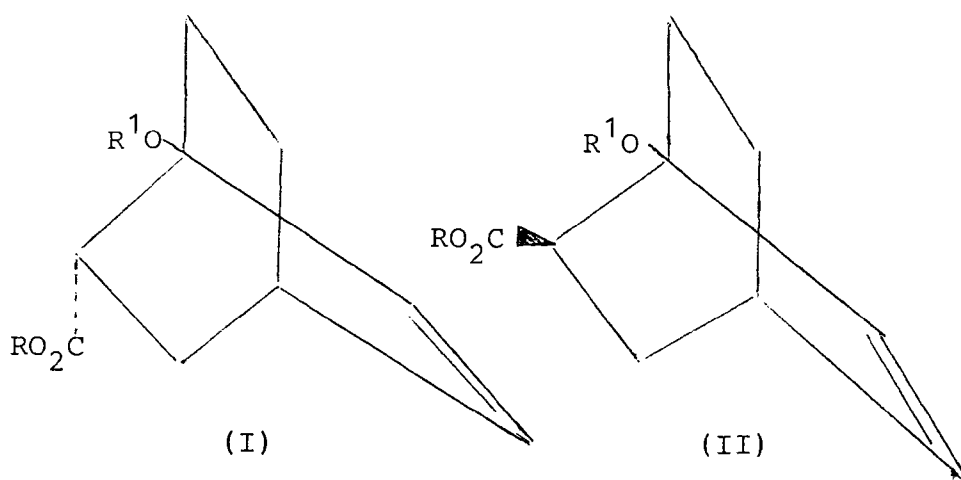
(e) baskatalyserad omgruppering av nämnda (+)-endo- eller (-)-exo-hydroxikarboxilat för erhållande av nämnda S-3- $\left[4-(2\text{-cyklohexanon})\right]$ propionat.

2. Bicyklo-oktenförening med den stereokemiska formeln

25

30

35



vari enligt ett första alternativ R är väte och R^1 är metyl;
 samt (+)-efedrinsaltet därav då föreningen har formeln (I) och
 (-)-efedrinsaltet därav, då föreningen har formeln (II); eller
 5 vari enligt ett andra alternativ R är (C_1-C_3) alkyl och R^1 är
 väte eller metyl.

3. Förening enligt patentkravet 2 i första alternativet
 med formeln (I).

4. (+)-efedrinsaltet enligt patentkravet 2.

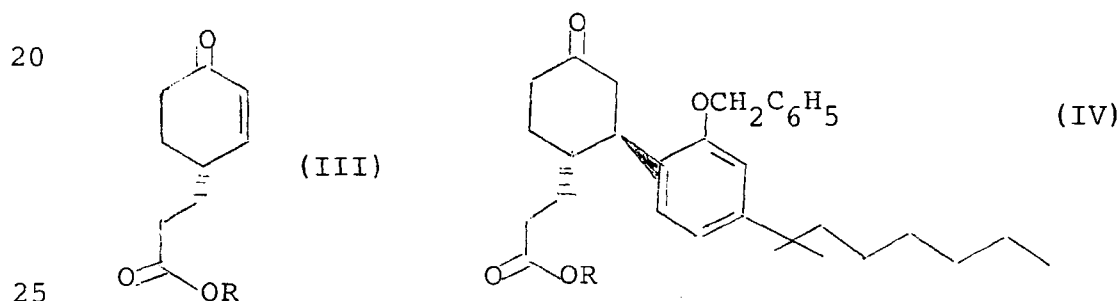
10 5. Förening enligt patentkravet 2 i det första alterna-
 tivet med formeln (II).

6. (-)-efedrinsaltet enligt patentkravet 2.

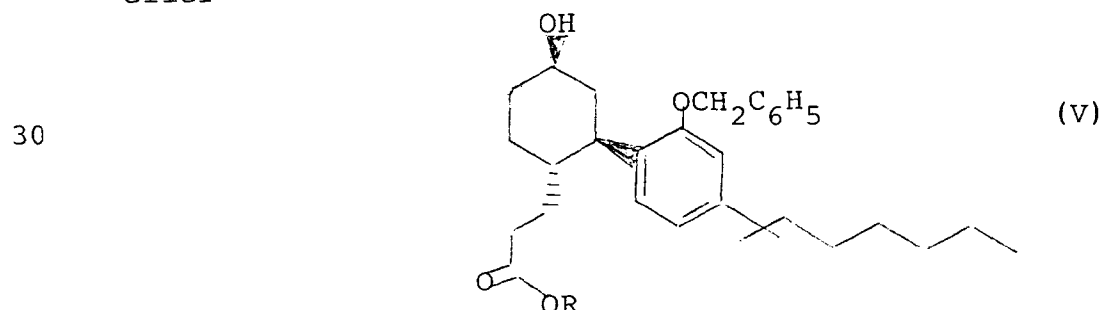
7. Förening enligt patentkravet 2 i det andra alterna-
 tivet, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 är metyl.

15 8. Förening enligt patentkravet 2 i det andra alterna-
 tivet, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 är väte.

9. Karboheksacyklisk förening med den stereokemiska for-
 meln



eller



35 k ä n n e t e c k n a d därav, att R är (C_1-C_3) alkyl.