

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 940775 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **940775**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C231/12
C07C269/06
C07C233/87
C07C271/22
C07D305/14**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **17.08.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **18.02.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.02.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **17.08.1992 PCT/FR1992/000795**
International ansökan - International
application

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

19.08.1991 FR 9110398

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Rhône-Poulenc Rorer S.A., 20, avenue Raymond-Aron, 92160 Antony, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Denis, Jean-Noel, Uriage, RANSKA, (FR)

2 •Greene, Andrew, Uriage, RANSKA, (FR)

3 •Kanazawa, Alice, Grenoble, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

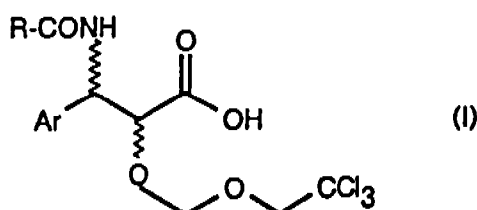
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

alfa-fenyli-isoseriini johdannaisten valmistusmenetelmä ja niiden käyttö

Förfarande för framställning av alfa-fenyliisoserinderivat och användning av dem

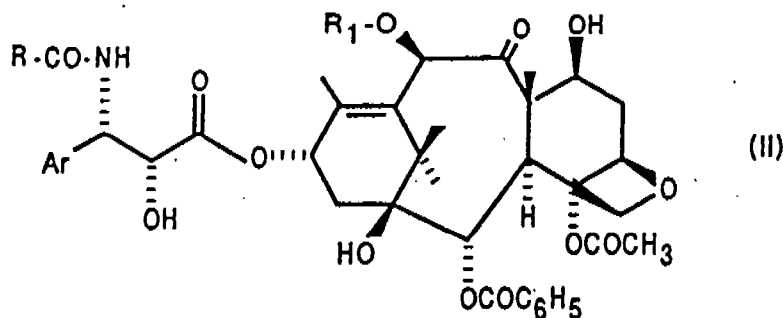
β -fenyyli-isoseriini johdannaisten valmistusmenetelmä ja niiden käyttö

Tämä keksintö koskee sellaisten uusien β -fenyyli-isoseriini johdannaisten valmistusmenetelmää joilla on yleinen kaava:



jossa R on t-butoksi- tai fenyyli radikaali ja Ar on aryyli radikaali, joka voi olla fenyyli- tai α - tai β -naftyyli radikaali, mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla atomilla tai radikaalilla, keskenään samoja tai erilaisia, jotka voivat olla halogeeniatomi tai alkyyl-, alkenyyli-, alkynyyli-, alkyylioksi-, alkyylitio-, hydroksi-, merkapto-, amino-, monoalkyyliamino-, dialkyyliamino-, asyyliamino-, alkoksikarbonyyliamino-, karboksi-, karbamoyyli-, N,N-dialkyylikarbamoyyli-, syano-, nitro- tai trifluorimetyyli radikaali, raseemisessa tai enantio-
meerisesti puhtaassa muodossa tai niiden seoksena, mahdollisesti suolan tai esterin muodossa.

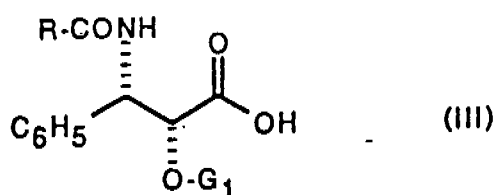
Tuotteet, joilla on yleinen kaava I, ovat erityisen hyödyllisiä valmistattaessa sellaisia taksaanijohdannaisia, joilla on yleinen kaava:



jossa R ja Ar ovat edellä määritellyn mukaiset, ja R₁ on vetyatomi tai asetyyliiradikaali, ja joilla nähdään huomattavia leukemian ja kasvainten vastaisia ominaisuuksia.

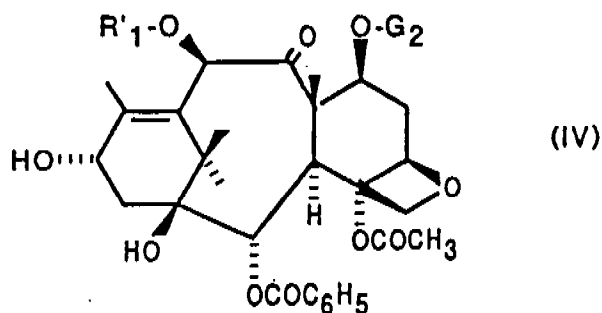
5 US-patenttien US 4 924 011 ja US 4 924 012 mukaisesti tunnetaan sellaisten kaavan II mukaisten taksaanijohdannaisien valmistus, joissa Ar on fenyyliiradikaali, sellaisen β-fenyyli-isoseriini-johdannaisen kondensaatiolla, joilla on yleinen kaava:

10



15 jossa R on edellä määritellyn mukainen ja G₁ on hydroksifunktion suojaryhmä, joka on erityisesti 1-etoksietyyliiradikaali, sellaisen bakkatiini-III- tai 10-desasetyyli-bakkatiini-III-johdannaisen kanssa, jolla on yleinen kaava:

20



25

30

jossa R'₁ on asetyyliiradikaali tai hydroksifunktion suojaryhmä, ja G₂ on hydroksifunktion suojaryhmä, mitä seuraa suojaryhmien, jotka voivat edullisesti olla 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai trialkyylisilyyliiradikaali, jossa kukin alkyyliryhmä sisältää 1 - 4 hiiliatomia, korvaus vetyatomeilla.

Kuitenkaan tuote, jolla on yleinen kaava III, erityisesti silloin, kun G_1 on 1-etoksietyyliradikaali, ei ole kovin stabiili, minkä vuoksi tarvitaan erityisiä varotoimenpiteitä sen synteessissä ja varastoinnissa.

5 On otettava huomioon, että aloittaminen yleisen kaavan III mukaisesta tuotteesta, joka ei ole täysin suojattu, voi aiheuttaa sen kondensoituessa yleisen kaavan IV mukaisen 10-desasetyylibakkatiini-III:n kanssa huomattavia saannon alenemisiä.

10 Toisaalta 1-etoksietyyliradikaalin käyttö suoja-ryhmänä tuo mukanaan ensiksikin metyyli-
radikaalin, jolla voi olla steerinen vaikutus esteröitymiseen, ja toisaalta jakamattoman asymmetrisen hiiliatomin, mikä aiheuttaa kahden stereoisomeerin esiintymisen vaikeuttaen puhdistus-
15 menetelmiä.

Nyt on keksitty, että yleisen kaavan I mukaisen tuotteen 2,2,2-trikloorietoksimetyyilisuoja-ryhmä tuo mukanaan seuraavat edut:

20 - se on erittäin stabiili tavanomaisissa emäksisissä ja happamissa olosuhteissa,

- siinä ei ole yhtään stereoisomeriaongelmia aiheuttavaa asymmetristä hiiliatomia eikä steerisiä vaikutuksia aiheuttavaa ryhmää,

25 - se liitetään helposti lievissä ja ei-epimerisovissa olosuhteissa,

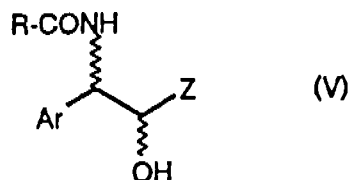
- se poistetaan helposti olosuhteissa, jotka sallivat taksaanisyklin 2,2,2-trikloorietoksikarbonyylisuoja-ryhmien korvaamisen vetyatomeilla.

30 Tällä keksinnöllä on siis tavoitteena uuden yleisen kaavan I mukaisen tuotteen valmistus, mahdollisesti suolan tai esterin muodossa, ja sen käyttö yleisen kaavan II mukaisen taksaanin johdannaisten valmistamiseksi.

35 Keksinnön mukaisesti, yleisen kaavan I mukainen tuote voidaan saada 2,2,2-trikloorietoksimetyylihalidin, edullisesti -bromidin, vaikutuksesta yleisen kaavan mukai-

seen tuotteeseen, joka voi olla raseemisessa tai enantio-
meerisesti puhtaassa muodossa tai niiden seoksina:

5



10

jossa Z on esterifunktio ($-\text{COOR}_2$) tai vinyylidikaksoisidos
($-\text{CH}=\text{CH}_2$), mitä seuraa, tapauksesta riippuen, saadun tuot-
teen saippuointi tai hapetus.

15

Yleisesti 2,2,2-trikloorietoksimetyylihalidin vai-
kutis yleisen kaavan V mukaiseen tuotteeseen toteutetaan
toimien vedettömässä orgaanisessa liuottimessa kuten ase-
tonitriili lämpötilassa, joka on välillä $0 - 50^\circ\text{C}$, ja
edullisesti noin 20°C . On erityisen edullista toimia pro-
toniakseptorin, kuten 1,8-bis-(dimetyyliamino)naftaleeni
(eli "protoninkerääjän"), 2-metyyli-but-2-eenin ja kuivaus-
aineen, kuten 3 Å tai 4 Å molekyyliseulat, ollessa läsnä.

20

Silloin, kun Z on esteri- COOR_2 -funktio, R_2 :n ollessa
1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli- α -radikaali, mahdolli-
sesti fenyyli- α -radikaalilla substituoitu, saatu tuote saip-
puoidaan yleisen kaavan I mukaiseksi hapoksi.

25

Yleensä saippuointi toteutetaan epäorgaanisen emäk-
sen avulla olosuhteissa, jotka eivät vaikuta molekyylin
loppuosaan. Saippuointi voidaan toteuttaa alkalimetalli-
karbonaatin, kuten kaliumkarbonaatin avulla vesi-alkoho-
liympäristössä, kuten veden ja metanolin seoksessa.

30

Silloin, kun Z on vinyylisidos $-\text{CH}=\text{CH}_2$, saatu tuote
hapetetaan yleisen kaavan I mukaiseksi hapoksi.

35

Yleensä hapetus toteutetaan perjodaatin, kuten nat-
riumperjodaatin avulla katalyyttisen määrän ruteniumsuo-
laa, kuten ruteniumkloridia RuCl_3 , ollessa läsnä. Reaktio
suoritetaan homogeenisessä tai heterogeenisessä hydro-or-
gaanisessa ympäristössä. Liuottimena voidaan käyttää ase-

tonitriiliä ja hiilitetrakloridia. Reaktio voidaan toteuttaa emäksisessä ympäristössä, esimerkiksi natriumvetykarbonaatin ollessa läsnä.

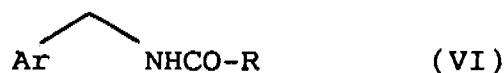
5 Hapetus voidaan toteuttaa myös kaliumpermanganaatin avulla, esimerkiksi "adogen"-aineen ollessa läsnä pentaanin ja veden seoksessa tai "aliquat"-aineen tai disykloheksyyli-18-kruunu-6:n ollessa läsnä dikloorimetaanissa tai pyridiinin ja veden seoksessa.

10 Myös trietyyli-bentsyyliammoniumpermanganaattia voidaan käyttää pyridiinin ollessa läsnä dikloorimetaanissa.

Sellainen yleisen kaavan V mukainen tuote, jossa Z on esterifunktio ($-\text{COOR}_2$) voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

15 Sellainen yleisen kaavan V mukainen tuote, jossa Z on vinyylidikaksoisidos ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) voidaan saada:

- akroleiinin vaikutuksesta bentsyyliamiinijohdannaiseen, jolla on yleinen kaava:



20

jossa R ja Ar ovat edellä määritellyn mukaiset, kaksoisanionin muodostumisen jälkeen.

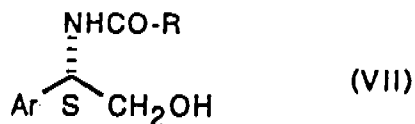
25 Yleisen kaavan VI mukaisen tuotteen kaksoisanonin muodostuminen saadaan yleensä aikaan käyttämällä kaksi ekvivalenttia organolitiumyhdistettä, kuten s-butyylilitium, toimien vedettömässä orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, alle $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa.

30 Akroleiinin reaktio kaavan VI mukaisen tuotteen dianionin kanssa suoritetaan yleensä lisäämällä akroleiinia, edullisesti vasta tislattua, dianionin liuokseen, joka on ennalta jäädytetty lämpötilaan välille -50 - $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti noin $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Hydrolyysin jälkeen kaavan V mukainen tuote saadaan syn- ja antidiastereomeerien seoksen muodossa, josta mahdollisesti erotetaan syn-muoto kromatografialla,

35

- vinyylimagnesiumhalidin vaikutuksesta aldehydiin, joka on saatu sellaisen alkoholin hapetuksella, jolla on yleinen kaava:

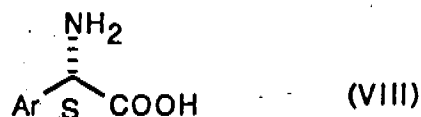
5



10

jossa R ja Ar ovat edellä määritellyn mukaiset, joka itse on saatu käsittelemällä pelkistimellä ja reagenssilla, joka sallii t-butoksikarbonyyli- tai bentsoyyliryhmän tuomisen, aminohappoa, jolla on yleinen kaava:

15



jossa Ar on edellä määritellyn mukainen.

20

Yleensä yleisen kaavan V mukainen alkoholi saadaan lisäämällä aldehydiä liuokseen, jossa on vinyylimagnesiumhalidia, edullisesti vinyylimagnesiumbromidia, inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, mahdollisesti seoksena metyleenikloridin kanssa.

25

Yleensä kaavan VII mukaisen alkoholin hapetus toteutetaan käyttäen oksalyylikloridin ja dimetyylisulfoksidin seosta alle 0 °C:n lämpötilassa orgaanisessa liuottimessa kuten metyleenikloridi tai tetrahydrofuraani, orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiini tai di-isopropylietyyliamiini ollessa läsnä.

30

Ei ole tarpeen eristää aldehydiä vinyylimagnesiumhalidin saattamiseksi reagoimaan.

Kaavan VII mukainen alkoholi voidaan saada:

- joko sellaisen agenssin vaikutuksesta, joka sallii t-butoksikarbonyyli- tai bentsoyyliryhmän tuomisen

aminoalkoholiin, joka on saatu pelkistämällä yleisen kaavan VIII mukainen aminohappo,

5 - tai pelkistimen vaikutuksesta happoon, joka on saatu sellaisen agenssin vaikutuksesta, joka sallii t-butoksikarbonyyli- tai bentsoyyliryhmän tuomisen yleisen kaavan VIII mukaiseen aminohappoon.

10 Pelkistimenä käytetään edullisesti litiumaluminiumhydridiä tai boraania (BH_3), edullisesti kompleksin muodossa dimetyylisulfidin kanssa booritrifluoriditeraatin ollessa läsnä. Yleensä reaktio toteutetaan orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi eetterissä kuten tetrahydrofuraani tai dimetoksietaani. Yleensä pelkistys toteutetaan lämpötilassa, joka on välillä 50 - 100 °C.

15 Agenssina, joka sallii t-butoksikarbonyyli- tai bentsoyyliryhmän tuomisen, käytetään edullisesti, tapauksesta riippuen, di-t-butyylidikarbonaattia tai bentsoyylidikloridia. Yleensä toimitaan orgaanisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridi tai eetteri, kuten tetrahydrofuraani tai dimetoksietaani, epäorgaanisen emäksen, kuten
20 natriumhydroksidi tai natriumbikarbonaatti tai -karbonaatti, tai orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiini tai 4-dimetyyliaminopyridiini ollessa läsnä. Yleensä reaktio toteutetaan 0 °C:n ja reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilan välillä.

25 Yleisen kaavan I mukainen tämän keksinnön mukaisella menetelmällä saatu happo, mahdollisesti suolan tai esterin muodossa, voidaan puhdistaa fysikaalisilla menetelmillä kuten kiteyttämällä tai kromatografialla. Yleisen kaavan I mukaisesta tuotteesta (syn- tai syn-anti-muodossa, raseemisena seoksena) voidaan yhtä hyvin erottaa sen
30 syn-enantiomeerit, esimerkiksi muodostamalla suola optisesti aktiivisen suolan, kuten efedriinin tai pseudo-efedriinin kanssa, sitten hydrolysoimalla saatu suola.

Yleisen kaavan I mukainen happo on hyödyllinen erityisesti yleisen kaavan II mukaisten taksaanijohdannais-
ten valmistamiseksi.

5 Yleisen kaavan II mukaiset tuotteet saadaan este-
röimällä yleisen kaavan IV mukainen alkoholi, mitä seuraa
hydroksifunktioiden suojaryhmien korvaaminen vetyatomeilla
ja mahdollisesti 2R,3S-enantiomeerien erottaminen.

10 Yleensä esteröinti suoritetaan aromaattisessa hiil-
livedyssä (bentseeni, tolueeni, ksyleeni) lämpötilassa,
joka on välillä 20 - 80 °C, kondensaatioagenssin, kuten
disykloheksyylikarbodi-imidin tai 2-dipyridyylikarbonaa-
tin, ja aktivaatioagenssin, kuten 4-dimetyyliaminopyri-
diinin, ollessa läsnä. Yleensä käytetään ylimäärin yleisen
15 kaavan I mukaista happoa suhteessa yleisen kaavan IV mu-
kaiseen alkoholiin.

Suojaryhmien R₁, G₁ ja G₂ korvaaminen vedyllä sil-
loin, kun ne ovat 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai
2,2,2-trikloorietoksimetyyliradikaali, toteutetaan yleen-
sä sinkin tai sinkki-kupari-parin avulla etikkahapon ja
20 mahdollisesti 1 - 3 hiiliatomia sisältävän alkoholin ol-
lessa läsnä noin 60 °C:n lämpötilassa. Siinä tapauksessa,
että G₂ on trialkyylisilyyliradikaali, jonka jokainen ra-
kenneosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, tämän radikaalin kor-
vaus vetyatomilla toteutetaan käsittelemällä lopuksi ha-
25 polla (esimerkiksi HCl veden ja alkoholin seoksessa).

Seuraavat esimerkit havainnollistavat tätä keksin-
töä.

Esimerkki 1

30 Magneettisekoituksella varustettuun 10 cm³:n kol-
viin viedään argonilmakehässä 100 mg (0,339 mmol) metyy-
li-(2R,3S)-3-t-butoksikarbonyyliamino-2-hydroksi-3-fenyy-
lipropionaattia ja 1,2 cm³ vedetöntä asetonitriiliä. Sit-
ten lisätään peräkkäin 214,3 mg (1 mmol) "protonikerää-
jää", 718 µl (475,5 mg, 6,78 mmol) 2-metyylibut-2-eenia ja
35 5 jyvistä 4 Å molekyyliseuloja. Sekoitetaan 10 minuutin

ajan noin 20 °C:n lämpötilassa, sitten lisätään 164,3 mg (0,678 mmol) 2,2,2-trikloorietoksimetyyli-bromidia. Annetaan reagoida 24 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa. Seos tulee heterogeeniseksi sitä mukaa kuin reaktio etenee. Lisätään vielä peräkkäin 214,3 mg (1 mmol) "protoni-kerääjää" ja 164,3 mg (0,678 mmol) 2,2,2-trikloorietoksimetyyli-bromidia. Annetaan reagoida 24 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa. Sitten lisätään 3 cm³ natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta. Sitten 10 minuutin sekoituksen jälkeen lisätään 40 cm³ metyleenikloridia ja 5 cm³ vettä. Dekantoinnin jälkeen vesifaasi pestään kahdesti 10 cm³:llä metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kahdesti 5 cm³:llä suolahapon 2 M vesiliuosta, 4 kertaa 5 cm³:llä vettä ja kahdesti 5 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Vedettömällä natriumsulfaattilla kuivauksen, suodatuksen ja alipaineessa kuiviin haihdutuksen jälkeen saadaan 290 mg tuotetta, joka puhdistetaan pihappokromatografiolla eluoiden heksaanin ja eetterin seoksella (8:2 tilavuuden mukaan). Näin saadaan 86 %:n saannolla 133 mg (0,291 mmol) metyyli-(2R,3S)-3-*t*-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyl-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)propionaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- sulamispiste: 90 - 91 °C (sykloheksaani)
- kiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = +41,8^\circ$ (c = 1,33, kloroformi)
- infrapunaspektri (kalvo): pääasialliset tyypilliset absorptiovyöt aaltoluvuilla 3450, 3000, 2925, 1760, 1720, 1500, 1460, 1440, 1370, 1175, 1130, 1090, 1020, 950 ja 810 cm⁻¹
- protoni-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 200 MHz): 1,41 (s, 9 H), 3,42 (ABq, $J_{AB} = 11,5$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 91,3$ Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,54 (vinoutunut s, 1 H), 4,79 (ABq, $J_{AB} = 7,3$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 26$ Hz, 2 H), 5,36 (lev s, 1 H), 5,46 (lev s, 1 H), 7,23 - 7,41 (m, 5 H).

- ^{13}C -NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 75,47 MHz): 28,25 (CH_3), 52,47 (OCH_3), 55,89 (CH), 77,44 (CH), 79,40 (CH_2), 80,02 (C), 94,75 (CH_2), 96,21 (C), 126,43 (CH), 127,82 (CH), 128,63 (CH), 139,01 (C), 155,04 (C),
5 169,98 (C)

- massaspektri (CI, NH_3 + isobutaani: molekyyli-ioni (massiivinen): M^+ (456,5), $M^+ + 2$ (458,5), $M^+ + 4$ (460,5), $M^+ + 6$ (462,5): 4 huippua suhteissa 100 - 97,5 - 31,7 ja 3,4

10 - alkuaineanalyysi ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{NCl}_3$)
laskettu C% 47,33 H% 5,30 N% 3,07
havaittu 47,45 5,15 3,19

Esimerkki 2

Magneettisekoituksella varustettuun 100 cm^3 :n kol-
15 viin viedään 196 mg (0,43 mmol) esimerkin 1 mukaisesti
saatua esterää ja 24 cm^3 metanolia. Sitten saatuun liuok-
seen lisätään 12 cm^3 tislattua vettä ja 178 mg (1,29 mmol)
kaliumkarbonaattia. Sekoitetaan 24 tunnin ajan noin
20 °C:n lämpötilassa, sitten haihdutetaan alipaineessa
20 metanoli ja vesi. Saatu jäännös liuotetaan minimimäärään
vettä (12 cm^3) kevyesti lämmittäen. Emäksinen vesifaasi
pestään kolmesti 10 cm^3 :llä eetteriä. Vesifaasi jäähdyte-
tään 0 °C:seen, sitten tehdään happamaksi 4 cm^3 :llä 2 M
suolahappoa voimakkaassa sekoituksessa 30 cm^3 metyleeni-
25 kloridia ollessa läsnä. Dekantoinnin jälkeen sitä uutetaan
sitten 8 kertaa 20 - 25 cm^3 :llä metyleenikloridia. Yhdiste-
tyt orgaaniset faasit pestään 4 kertaa 10 cm^3 :llä vettä
sitten 10 cm^3 :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta.
Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen, suodatuksen
30 ja alipaineessa kuiviin haihdutuksen jälkeen saadaan
89 %:n saannolla 170 mg (0,384 mmol) puhdasta (2R,3S)-3-
t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyl-2-(2,2,2-trikloorietok-
simetoksi)propionihappoa valkeana kiinteänä aineena, jon-
ka ominaispiirteet ovat seuraavat:

35 - kiertokyky: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +62,2^\circ$ (c = 1, kloroformi)

- infrapunaspektri (kalvo): pääasialliset tyypilliset absorptiovyöt aaltoluvuilla 3500 - 2300, 3000, 2940, 1760, 1730, 1500, 1460, 1400, 1375, 1260, 1180, 1135, 1090, 1020 ja 810 cm^{-1}

5 - protoni-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 200 MHz): 1,43 (s, 9 H), 2,73 (lev s, 1 H + H_2O), 3,44 (ABq, $J_{AB} = 11,7$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 91$ Hz, 2 H), 4,60 (s, 1 H), 4,83 (ABq, $J_{AB} = 7,3$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 30$ Hz, 2 H), 5,43 (vinoutunut d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 5,59 (vinoutunut d, $J = 9$ Hz, 1 H),
10 7,29 - 7,38 (m, 5 H)

- ^{13}C -NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 75,47 MHz): 28,25 (CH_3), 55,78 (CH), 57,88 (CH), 79,43 (CH_2), 80,84 (C), 94,81 (CH_2), 96,22 (C), 126,39 (CH), 127,89 (CH), 128,66 (CH), 138,92 (C), 155,69 (C) ja 171,91 (C)

15 - massaspektri (Cl , NH_3 + isobutaani): molekyylioni (massiivinen): M^+ (442,5), $M^+ + 2$ (444,5), $M^+ + 4$ (446,5), $M^+ + 6$ (448,5): 4 huippua suhteissa 100, 97,5, 31,7 ja 3,4

- alkuaineanalyysi ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{NCl}_3 \cdot 1 \text{ H}_2\text{O}$)

20	laskettu	C% 44,32	H% 5,25	N% 3,04
	havaittu	44,49	5,26	3,06

Esimerkki 3

Magneettisekoituksella varustettuun 15 cm^3 kolviin viedään argonilmakehässä 263 mg (1 mmol) syn-(±)-1-fenyyli-1-t-butoksikarbonyyliamino-2-hydroksibut-3-eeniä ja 3,6 cm^3 vedetöntä asetonitriiliä. Sitten saatuun liuokseen lisätään peräkkäin 2,12 cm^3 (1,4 g, 20 mmol) 2-metyyli-2-teeniä, 10 jyvistä 4 Å molekyyliseuloja ja 643 mg (3 mmol) "protonikerääjää". Sekoitetaan 5 minuutin ajan
25 noin 20 °C:n lämpötilassa, sitten lisätään 485 mg (2 mmol) 2,2,2-trikloorietoksimetyyli-2-bromidia. Sekoitetaan 24 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa, sitten lisätään 643 mg (3 mmol) "protonikerääjää" ja 485 mg (2 mmol) 2,2,2-trikloorietoksimetyyli-2-bromidia. 24 tunnin reaktion jälkeen
30 lisätään uudestaan 242,4 mg (1 mmol) 2,2,2-trikloorietok-

simetyyli-bromidia, sitten sekoitetaan vielä 24 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa. Sitten lisätään natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta. Sekoitetaan 10 minuutin ajan. Sitten lisätään 100 cm³ metyleenikloridia ja 5 cm³ vettä. Dekantoinnin jälkeen vesifaasia uutetaan kahdesti 20 cm³:llä metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kahdesti 10 cm³:llä suolahapon 2 M vesiliuosta, 4 kertaa 10 cm³:llä vettä, kahdesti 10 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, sitten kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodatuksen ja alipaineessa kuiviin haihdutuksen jälkeen saadaan 868 mg tuotetta, joka puhdistetaan piihappokromatografialla eluoiden heksaanin ja eetterin seoksella (9:1 tilavuden mukaan). Näin saadaan 70 %:n saannolla 298 mg (0,70 mmol) syn-(±)-1-fenyyli-1-t-butoksikarbonyyliamino-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)but-3-eeniä jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- sulamispiste: 75 °C (heksaani)

- infrapunaspektri (kalvo): tyypilliset absorptiovyöt aaltoluilla 3460, 3380, 3080, 3050, 3020, 3000, 2950, 2910, 1720, 1500, 1400, 1370, 1290, 1255, 1170, 1130, 1080, 1020, 940 ja 810 cm⁻¹

- protoni-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 200 MHz): 1,43 (s, 9 H), 3,42 (ABq, $J_{AB} = 11,8$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 74$ Hz, 2 H), 4,37 (vinoutunut dd, $J = 2,5$ Hz ja 7 Hz, 1 H), 4,74 (ABq, $J_{AB} = 7$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 17,7$ Hz, 2 H), 4,86 (lev s, 1 H), 5,35 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 5,36 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 5,32 - 5,41 (m, 1 H), 5,83 (ddd, $J = 7$ Hz, 11 Hz ja 17 Hz, 1 H), 7,26 - 7,40 (m, 5 H)

- ¹³C-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 75,47 MHz): 28,34 (CH₃), 57,64 (CH), 79,16 (CH₂), 79,68 (C), 79,98 (CH), 92,76 (CH₂), 96,60 (C), 119,67 (CH₂), 126,65 (CH), 127,43 (CH), 128,40 (CH), 134,25 (CH), 140,31 (C) ja 155,48 (C)

- massaspektri (CI, NH₃ + isobutaani): molekyyli-ioni (massiivinen): M⁺ (424,5), M⁺ + 2 (426,5), M⁺ + 4

(428,5), $M^+ + 6$ (430,5): 4 huippua suhteissa 100, 97,5, 31,7 ja 3,4

- alkuaineanalyysi ($C_{18}H_{24}O_4NCl_3$)

	laskettu	C% 50,90	H% 5,69	N% 3,30
5	havaittu	50,81	5,80	3,29

Syn-(±)-1-fenyyli-1-t-butylikarbonyyliamino-2-hydroksibut-3-eeni saadaan puhtaana lähtien t-butylibentsyylikarbamaatista FR-patentin FR 2 662 440 patenttivaatimuksessa kuvatulla toimintatavalla.

Magneettisekoituksella varustettuun 10 cm³:n kolviin viedään argonilmakehässä 245 mg (0,577 mmol) edellä saatua tuotetta liuotettuna 1,2 cm³:iin asetonitriiliä. Lisätään peräkkäin 1,2 cm³ hiilitetrakloridia, 1,8 cm³ tislattua vettä ja voimakkaassa sekoituksessa 315 mg (3,75 mmol) kiinteää natriumbikarbonaattia. Sitten lisätään pienissä erissä 680 mg (3,18 mmol) natriumperjodaattia. Heterogeenisen reaktioseoksen annetaan reagoida, kunnes kaasunkehitys lakkaa, sitten lisätään 24,5 mg RuCl₃:a. Annetaan reagoida voimakkaassa sekoituksessa 29 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa, sitten laimennetaan reaktioseos vedellä 20 cm³ kokonaistilavuuteen. Emäksinen vesifaasi pestään kolmesti 10 cm³:llä eetteriä, sitten jäähdytetään 0 °C:seen. 40 cm³ metyleenikloridia ollessa läsnä lisätään, voimakkaassa sekoituksessa, 2 cm³ 2 M suolahappoa. Vesifaasia uutetaan 8 kertaa 40 cm³:llä metyleenikloridia. Orgaaniset faasit yhdistetään ja pestään kolmesti 10 cm³:llä vettä, sitten 10 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta ja lopuksi kuivataan vedettömän magnesiumsulfaatin ja natriumsulfaatin seoksella. Alipaineessa piimaan läpi suodatuksen ja kuiviin haihdutuksen jälkeen saadaan 80 %:n saannolla 204 mg (0,461 mmol) (±)-3-t-butoksykarbonyyliamino-3-fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)-propionihappoa.

Esimerkki 4

10 cm³:n kolviin viedään 215 mg (0,48 mmol) (syn)-
 (±)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-(2,2,2-trikloori-
 rietoksimetoksi)propionihappoa (saatu esimerkin 3 olosuh-
 5 teissa) ja 1,2 cm³ asetonia. Saatua liuosta lämmitetään
 kevyesti, kunnes saadaan täydellisen homogeeninen liuos,
 sitten lisätään liuos, jossa on 85 mg (0,51 mmol)
 (+)-efedriiniä 1,2 cm³:ssä asetonia. Reaktioseosta sekoi-
 tetaan kunnes saadaan homogeeninen liuos, sitten annetaan
 10 kiteytyä jäädyttämällä lämpötilaan noin 20 °C. Saadut val-
 keat kiteet erotetaan suodatuksella ja pestään kahdesti
 eetterillä. Näin saadaan 130 mg (2R,3S)-3-t-butoksikar-
 bonyyliamino-3-fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)-
 propionihapon efedriinisuoloa.

15 Näin saadut kiteet liuotetaan kuumentaen 2 cm³:iin
 metanolia. Lisätään 0,5 cm³ etyyliasetaattia, sitten jääh-
 dytetään lämpötilaan noin 20 °C. Muodostuneet valkeat ki-
 teet erotetaan suodatuksella, sitten käsitellään suolaha-
 pon 1 N vesiliuoksella dikloorimetaanissa noin 20 °C:n
 20 lämpötilassa. Tavanomaisilla menetelmillä tehdyn uuton
 jälkeen saadaan 30,1 %:n saannolla 64 mg (0,1446 mol)
 (2R,3S)-(+)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-(2,2,2-
 trikloorietoksimetoksi)propionihappoa, jonka enantiomee-
 riylimäärä on yli 99 % (määrittäminen lähtien alkoholien Moshe-
 25 rin estereistä - vastaavat raseeminen ja optisesti puhdas
 esteri) ja jonka infrapuna- ja protoni-NMR-spektrit ovat
 identtiset esimerkin 2 tuotteen kanssa.

Ensimmäisestä kiteytyksestä saadut emäliuokset
 haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan kuumentaen
 30 2,5 cm³:iin metanolia. Lisätään 0,5 cm³ etyyliasetaattia.
 20 °C:seen jäädyttämisen jälkeen saadaan, suodatuksella
 erottamisen jälkeen, 78 mg valkeita kiteitä, jotka sekoi-
 tetaan (2R,3S)-(+)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-
 2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)propionihapon kiteytyksen
 35 emäliuosten kuiviin haihdutuksesta saatuun jäännökseen.

Sen jälkeen, kun seos on jälleenkiteytetty metanolin ja etyyliasetaatin seoksesta saadaan 33,5 mg valkeita kiteitä, jotka käsitellään suolahapon 1 N vesiliuoksella dikloorimetaanissa noin 20 °C:n lämpötilassa. Tavanomaisissa olosuhteissa tehdyn uuton jälkeen saadaan 24,5 mg (0,055 mmol) (2R,3S)-(+)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)propionihappoa, jonka enantiomeeriylimäärä on yli 99 %.

Yhteensä saadaan 88,5 mg (2R,3S)-(+)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)propionihappoa, jonka kiertokyky on: $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$ (c = 0,92, kloroformi).

Rasemaatin jakamisen saanto on 83 %.

Esimerkki 5

Magneettisekoituksella varustettuun 15 cm³:n kolviin viedään argonilmakehässä 202 mg (0,77 mmol) (±)-1-t-butoksikarbonyyliamino-1-fenyyli-2-hydroksibut-3-eenia, jonka syn/anti-suhde on 6/1, ja 2,8 cm³ vedetöntä asetonitriiliä. Saatuun liuokseen lisätään peräkkäin 1,63 cm³ (1,08 g, 15,4 mmol) 2-metyyllibut-2-eenia, 8 jyvistä 4 Å molekyyliseuloja ja 494 mg (2,3 mmol) "protonikerääjää". Sekoitetaan 5 minuutin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa, sitten lisätään 381 mg (1,57 mmol) 2,2,2-trikloorietoksimetyyllibromidia. Sekoitetaan 24 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa, sitten lisätään 494 mg (2,3 mmol) "protonikerääjää" ja 381 mg (1,57 mmol) 2,2,2-trikloorietoksimetyyllibromidia. 24 tunnin sekoituksen jälkeen lisätään uudestaan 190 mg (0,785 mmol) 2,2,2-trikloorietoksimetyyllibromidia, sitten sekoitetaan 24 tunnin ajan 20 °C:n lämpötilassa, sitten 20 tunnin ajan 25 - 30 °C:n lämpötilassa.

Reaktioseosta käsitellään natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä liuoksella 10 minuutin ajan. Sitten saatuun liuokseen lisätään 80 cm³ dikloorimetaania ja 4 cm³ vettä. Dekantoinnin jälkeen vesifaasia uutetaan kahdesti

15 cm³:llä dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kahdesti 8 cm³:llä suolahapon 2 M vesiliuosta, 4 kertaa 8 cm³:llä vettä ja kahdesti 8 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Vedettömällä natriumsulfaatilla
 5 kuivauksen, suodatuksen ja kuiviin haihdutuksen jälkeen saadaan 674 mg keltaista öljyä, joka puhdistetaan kromatografialla piihappopylväässä eluoiden heksaanin ja eetterin seoksella (9:1 tilavuuden mukaan).

Näin saadaan 62 %:n saannolla 202 mg (0,476 mmol)
 10 (±)-1-t-butoksikarbonyyliamino-1-fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)but-3-eeniä, jonka syn/anti-suhde on 6/1.

(±)-1-t-butoksikarbonyyliamino-1-fenyyli-2-hydroksibut-3-eeni syn- ja antidiastereomeerien 6/1-suhteisen seoksen muodossa voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

15 Argonin alla olevaan ja magneettisekoituksella varustettuun 250 cm³:n kolviin viedään peräkkäin 4,2 g (20,3 mmol) t-butyylibentsyylikarbamaattia, 40 cm³ vedetöntä tetrahydrofuraania ja 6,5 cm³ (5,01 g, 43,1 mmol) tetrametyylietyleenidiamiinia (TMEDA). Saatu liuos jäädytetään
 20 -78 °C:seen, sitten siihen lisätään tipoittain 60 cm³ (60 mmol) sekundäärisen butyyllitiumin 1 M heksaaniliuosta. Annetaan reagoida 3 tunnin ajan tässä lämpötilassa, sitten jäädytetään -100 °C:seen. Sitten lisätään 3 cm³ (2,5 g, 44,9 mmol) vasta tislattua akroleiinia, annetaan
 25 reagoida 3 - 4 minuutin ajan tässä lämpötilassa, sitten 3 tunnin ajan -78 °C:n lämpötilassa. Saatu reaktioseos hydrolysoidaan -78 °C:n lämpötilassa 20 cm³:llä vettä, sitten uutetaan kahdesti 30 cm³:llä eetteriä. Orgaaniset faasit yhdistetään, sitten ne pestään kahdesti 20 cm³:llä vettä ja kerran 10 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Sitten ne kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodatuksen jälkeen liuottimet poistetaan alipaineessa. Saatu jäännös (11,6 g) puhdistetaan piihappopylväällä eluoiden metyleenikloridin ja eetterin seoksella
 30 (95:5 tilavuuden mukaan). Saadaan 49 %:n saannolla 2,606 g
 35

(9,91 mmol) 1-t-butoksikarbonyyliamino-1-fenyyli-2-hydroksibut-3-eenia syn- ja antidiastereomeerien 6/1-suhteisen seoksen muodossa.

Esimerkki 6

5 Magneettisekoituksella varustettuun 10 cm³:n kolviin viedään 102 mg (0,24 mmol) (±)-1-t-butoksikarbonyyliamino-1-fenyyli-2-(trikloori2,2,2 etoksimetoksi)but-3-eeniä syn- ja antidiastereomeerien 6/1-suhteisen seoksen muodossa liuotettuna 0,5 cm³:iin asetonitriliä. Sitten lisätään

10 peräkkäin 0,5 cm³ hiilitetrakloridia, 0,75 cm³ tislattua vettä ja voimakkaassa sekoituksessa 132 mg (1,57 mmol) natriumvetykarbonaattia. Sitten lisätään pienissä erissä 282 mg (1,32 mmol) kiinteää natriumperjodaattia. Annetaan reagoida 5 minuutin ajan kunnes kaasunkehitys lakkaa, sitten

15 lisätään kerralla 10,2 mg RuCl₃:a. Mustaksi muuttunutta reaktioseosta sekoitetaan voimakkaasti 50 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa. Lisätään uudestaan 5 mg RuCl₃:a, sitten sekoitusta jatketaan 40 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa. Reaktion loputtua lisätään 6 cm³ vettä. Emäksinen vesifaasi erotetaan dekantoimalla, sitten pestään kol-

20 mesti 4 cm³:llä eetteriä. Vesifaasi jäähdytetään 0 °C:seen, sitten lisätään voimakkaassa sekoituksessa 17 cm³ dikloorimetaania ja 0,8 cm³ 2 M suolahappoa. Hapan vesifaasi erotetaan dekantoimalla, sitten uutetaan 8 kertaa 17 cm³:llä dikloorimetaania. Orgaaniset faasit yhdistetään, sitten pestään 4 kertaa 4 cm³:llä vettä ja kahdesti 4 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen, suodatuksen ja alipaineessa kuiviin haihdutuksen jälkeen saadaan 75 mg (0,17 mmol)

25 (±)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)propionihappoa syn- ja antidiastereomeerien 6/1-suhteisen seoksen muodossa. Saanto on 71 %.

30

Esimerkki 7

25 cm³:n kolviin viedään 701 mg (1,584 mmol) esimerkissä 6 saatua tuotetta liuotettuna 4 cm³:iin asetonia.

35

Lämmitetään kevyesti kunnes saadaan homogeeninen liuos. Sitten lisätään liuos, jossa on 277 mg (1,69 mmol) (+)-efedriiniä 4 cm³:ssä asetonia. Sekoitetaan kunnes saadaan homogeeninen liuos. Noin 20 °C:n lämpötilaan jäähdyt-

5 tämisen jälkeen, saadut kiteet erotetaan suodatuksella ja pestään kahdesti eetterillä. Kuivauksen jälkeen saadaan 385 mg efedriinisuolaa. Näin saadut kiteet liuotetaan kuumentaen seokseen, jossa on 6 cm³ metanolia ja 2 cm³ etyyliasettaattia. Sen jälkeen, kun on haihdutettu 10 % liuottimesta ja jäähdytetty noin 20 °C:n lämpötilaan, saadut

10 kiteet erotetaan suodatuksella. Näin saadaan 190 mg efedriinisuolaa valkeina kiteinä, joita käsitellään 1 N suolahapolla dikloorimetaanin ollessa läsnä noin 20 °C:n lämpötilassa. Sinänsä tunnetulla tavalla tehdyn uuton jälkeen

15 saadaan 138 mg (0,313 mmol) (2R,3S)-(+)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)propionihappoa, jonka enantiomeeriylimäärä on yli 99 %. Saanto on 19,8 %.

Efedriinisuolan jälleenkiteytyksen emäliuokset metanolin ja etyyliasettaatin seoksessa konsentroidaan kuiviin. Saatu jäännös liuotetaan kuumentaen seokseen, jossa on 3 cm³ metanolia ja 1 cm³ etyyliasettaattia. Sen jälkeen, kun on haihdutettu 10 % liuottimesta ja jäähdytetty noin 20 °C:n lämpötilaan 24 tunnin aikana, suodatuksen jälkeen

20 saadaan valkeita kiteitä (92 mg), joita käsitellään 1 N suolahapolla dikloorimetaanin ollessa läsnä. Sinänsä tunnetulla tavalla tehdyn uuton jälkeen saadaan 65 mg (0,147 mmol) (2R,3S)-(+)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)propionihappoa, jonka enantiomeeriylimäärä on yli 99 %. Saanto on 9,3 %

25

30

Efedriinisuolan toisen kiteytyssaaliin emäliuosten käsittely edellä kuvatuissa olosuhteissa (kuiviin haihdutus, jälleenkiteytys metanolin ja etyyliasettaatin seoksesta, happohydrolyysi) sallii saada 31,4 mg (2R,3S)-3-(+)-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietok-

35

simetoksi)propionihappoa, jonka enantiomeeriylimäärä on yli 99 %. Saanto on 4,5 %.

(2R,3S)-3-(+)-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyl-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)propionihapon kokonais-
5 saanto on 33 %. Rasemaatin jakamisen saanto on noin 76 %.

Esimerkki 8

Magneettisekoituksella varustettuun 10 cm³:n kolviin viedään argonilmakehässä 119,5 mg (0,27 mmol) esimerkissä 2 saatua happoa liuotettuna 2,25 cm³:iin vedetöntä toluee-
10 nia. Sitten lisätään 55,7 mg (0,27 mmol) N,N-disyklohek-
syylikarbodi-imidiä. Jätetään 5 minuutiksi, sitten lisä-
tään seos, jossa on 11 mg (0,09 mmol) 4-(N,N-dimetyyli-
amino)pyridiiniä ja 81 mg (0,09 mmol) 4-asetoksi-2 α -bent-
soyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,13 α -dihydroksi-9-oksobis(2,2,2-
15 trikloorietoksi)-7 β ,10 β -karbonyylioksitaks-11-eeniä. Anne-
taan reagoida 3 - 4 minuutin ajan noin 20 °C:n lämpötilas-
sa, sitten lämmitetään 24 tunnin ajan lämpötilassa 72 -
75 °C. Heterogeeninen reaktioseos otetaan 60 cm³:iin
etyyliasetaatia. Orgaaninen faasi pestään 5 cm³:llä vettä,
20 kahdesti 5 cm³:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesi-
liuosta, 4 kertaa 5 cm³:llä vettä ja kahdesti 5 cm³:llä na-
triumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, sitten lopuksi
kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodatuksen ja
alipaineessa kuiviin haihdutuksen jälkeen saatu jäännös
25 (270 mg) puhdistetaan piihappo-ohutkerroskromatografialla
ajoliuoksena metyleenikloridin ja eetterin seos (95:5 ti-
lavuuden mukaan, 2 kehitystä).

Näin saadaan 94 %:n saannolla 112 mg (0,085 mmol)
(2R,3S)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyl-2-(2,2,2-tri-
30 kloorietoksimetoksi)propionihapon 4-asetoksi-2 α -bentsoyy-
lioksi-5 β ,20-epoksi-1-hydroksi-9-oksobis-(2,2,2-trikloo-
rietoksi)-7 β ,10 β -karbonyylioksitaks-11-en-13 α -yyliesteriä,
jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- infrapunaspektri (kalvo): tyypilliset absorptio-
35 vyöt aaltoluvuilla 3450, 3000, 2950, 2910, 1760, 1720,

1500, 1455, 1440, 1380, 1250, 1175, 1090, 1070, 1020, 980, 910, 820, 780 ja 720 cm^{-1}

- protoni-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 300 MHz): 1,21 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,34 (s, 9 H), 1,79 - 1,84 (m, 1 H), 1,86 (s, 3 H), 2,04 (s, 3 H), 2,0 - 2,08 (m, 1 H), 2,14 - 2,46 (m, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,55 - 2,71 (m, 1 H), 3,53 (ABq, $J_{AB} = 11,7$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 109$ Hz, 2 H), 3,95 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 4,27 (ABq, $J_{AB} = 8,6$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 45$ Hz, 2 H), 4,65 (lev s, 1 H), 4,75 (ABq, $J_{AB} = 12$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 90$ Hz, 2 H), 4,77 (pseudo-t, $J = 5$ Hz, 2 H), 4,95 (d, $J = 55,6$ Hz, 2 H), 4,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 5,44 (lev s, 1 H), 5,58 (dd, $J = 7$ Hz ja 10,6 Hz, 1 H), 5,72 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 6,31 (vinoutunut t, $J = 8,3$ Hz ja 9,2 Hz, 1 H), 7,31 - 7,64 (m, 8 H), 8,05 - 8,13 (m, 2 H).

Magneettisekoituksella varustettuun 10 cm^3 :n kolviin viedään argonilmakehässä 80 mg (0,0606 mmol) edellä saatua tuotetta liuotettuna 3,2 cm^3 :iin metanolia. Lisätään peräkkäin 3,2 cm^3 jääetikkaa ja 320 mg sinkki-kupari-paria (valmistettu lähtien 20 g:sta sinkkijauhetta ja 3 g:sta kuparisulfaattihydraattia). Lämmitetään 60 °C:n lämpötilassa 30 minuutin ajan. Jäähdytyksen jälkeen lisätään 50 cm^3 etyyliasetaattia. Seos suodatetaan piimaan läpi alipaineessa. Kiinteät aineet pestään 5 kertaa 10 cm^3 :llä etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kolmesti 5 cm^3 :llä vettä ja kahdesti 5 cm^3 :llä natriumkloridin kylästettyä vesiliuosta ja lopuksi kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodatuksen ja alipaineessa kuiviin haihdutuksen jälkeen saatu jäännös (50 mg) puhdistetaan preparatiivisella pihappo-ohutkerroskromatografialla ajo-liuoksena metyleenikloridin ja metanolin seos (94:6 tilavuuden mukaan, 2 kehitystä).

Näin saadaan 78 %:n saannolla 38 mg (0,0471 mmol) (2R,3S)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksi-propionihapon 4-asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-

1,7B,10B-trihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyliesteriä, jonka ominaispiirteet, jotka ovat identtiset kirjallisuudessa annettujen kanssa, ovat seuraavat:

- infrapunaspektri (kalvo): 3450, 3100, 3050, 2950, 2920, 2890, 2850, 1730, 1710, 1600, 1580, 1490, 1450, 1390, 1370, 1315, 1270, 1245, 1160, 1105, 1095, 1070, 1020, 980, 910, 730 ja 710 cm^{-1}
- protoni-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 300 MHz): 1,13 (s, 3 H), 1,24 (s, 3 H), 1,34 (s, 9 H), 1,76 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H), 1,74 - 1,85 (m, 1 H), 2,26 - 2,29 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,54 - 2,66 (m, 1 H), 3,32 (ps s, 1 H), 3,92 (d, J = 7 Hz, 1 H), 4,18 - 4,30 (m, 1 H), 4,24 (ABq, J_{AB} = 8,25 Hz, $\delta_A - \delta_B$ = 36,5 Hz, 2 H), 4,62 (ps s, 1 H), 4,94 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 5,25 (ps d, 1 H), 5,42 (ps d, 1 H), 5,68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6,21 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,31 - 7,40 (m, 5 H), 7,43 - 7,52 (m, 2 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 8,09 - 8,12 (m, 2 H).

Esimerkki 9

- Magneettisekoituksella varustettuun 15 cm^3 :n yksikaulakolviin viedään argonilmakehässä 200 mg (0,67 mmol) metyyli-(2R,3S)-3-bentsoyyliamino-2-hydroksi-3-fenyylipropionaattia ja 2,4 cm^3 asetonitriiliä. Tuloksena saatuun suspensioon lisätään sitten 431 mg (2,01 mmol) "protonikerääjää", 1,42 cm^3 (940 mg, 13,4 mmol) 2-metyyllibut-2-eeniä ja 7 jyvistä 3 Å molekyyliseuloja. Saatua reaktioseosta sekoitetaan 5 minuutin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa, sitten lisätään 325 mg (1,34 mmol) 2,2,2-trikloorietoksimetyyllibromidia. Annetaan reagoida 30 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos on erittäin heterogeeninen. Sitten lisätään vielä peräkkäin 431 mg (2,01 mmol) "protonikerääjää" ja 585 mg (2,41 mmol) 2,2,2-trikloorietoksimetyyllibromidia. 24 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa tapahtuneen reaktion jälkeen, kun reaktio ei ollut lopussa, lisätään vielä peräkkäin 215,4 mg (1,05 mol) "protonikerääjää" ja 162,4 mg (0,67 mmol) 2,2,2-trikloo-

- rietoksimetyyli-bromidia. Annetaan reagoida vielä 42 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa. Yhteensä 96 tunnin reaktion jälkeen, vaikka reaktio ei vielä ollut lopussa, se lopetetaan. Sitten reaktioseosta käsitellään 5 cm³:llä natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta 10 minuutin ajan. Sitten lisätään 100 cm³ metyleenikloridia ja 10 cm³ vettä. Dekantoinnin jälkeen vesifaasia uutetaan kahdesti 15 cm³:llä metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kahdesti 5 cm³:llä suolahapon 2 N vesiliuosta, 4 kertaa 10 cm³:llä vettä ja kahdesti 10 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen, suodatuksen ja alipaineessa kuiviin haihdutuksen jälkeen saadaan 950 mg raakatuotetta, joka puhdistetaan piihappokromatografialla eluoiden heksaanin ja eetterin seoksella (85:15 tilavuuden mukaan). Näin saadaan 72 %:n saannolla 222 mg (0,482 mmol) metyyli-[(2R,3S)-3-bentsoyylimino-3-fenyyli-2-(trikloori-2,2,2-etoksimetoksi)propionaattia], jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:
- sulamispiste: 70 - 71 °C
 - kiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = +7,2^\circ$ (c = 1,16, kloroformi)
 - infrapunaspektri (kalvo): pääasialliset tyypilliset absorptiovyöt aaltoluilla 3450, 3340, 3070, 3040, 2950, 2920, 1750, 1660, 1602, 1580, 1518, 1485, 1435, 1355, 1315, 1290, 1270, 1210, 1170, 1125, 1080, 1018, 805 cm⁻¹
 - protoni-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 300 MHz): 3,49 (ABq, $J_{AB} = 11,3$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 126,5$ Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 4,69 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 4,86 (ABq, $J_{AB} = 7,1$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 32,2$ Hz, 2 H), 5,81 (dd, $J = 1,8$ Hz ja 9 Hz, 1 H), 7,05 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,56 (m, 8 H), 7,80 - 7,83 (m, 2 H).
 - ¹³C-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 75,47 Hz): 52,49 (CH₃), 54,76 (CH), 77,19 (CH), 79,39 (CH₂), 94,68 (CH₂), 96,09 (C), 126,43 (CH), 127,02 (CH), 127,89 (CH),

128,38 (CH), 128,58 (CH), 131,70 (CH), 134,00 (C), 138,34 (C), 166,75 (C), 169,88 (C)

- massaspektri (CI, NH_3 + isobutaani): molekyyli-
ioni (massiivinen): M^+ (460,5), $M^+ + 2$ (462,5), $M^+ + 4$
5 (464,5), $M^+ + 6$ (466,5): huiput suhteissa 100 - 97,5 - 31,7
ja 3,4.

- alkuaineanalyysi ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{NCl}_3$)

laskettu	C% 52,14	H% 4,38	N% 3,04
havaittu	52,11	4,49	3,04

10 Esimerkki 10

Magneettisekoituksella varustettuun 50 cm^3 :n kolviin
viedään 107 mg (0,232 mmol) esimerkistä 9 saatua esterä
ja 14 cm^3 metanolia. Sitten saatuun liuokseen lisätään
7 cm^3 tislattua vettä ja 98 mg (0,71 mmol) kaliumkarbonaat-
15 tia. Sekoitetaan 20 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa,
sitten haihdutetaan alipaineessa metanoli ja vesi. Saatu
jäännös liuotetaan 10 cm^3 :iin vettä. Saatu emäksinen vesi-
faasi pestään kolmesti 10 cm^3 :llä eetteriä. Vesifaasi jääh-
dytetään 0 °C:seen, sitten tehdään happamaksi 2 cm^3 :llä 2 M
20 suolahappoa (vesiliuos) voimakkaassa sekoituksessa 20 cm^3
metyleenikloridia ollessa läsnä. Dekantoinnin jälkeen sitä
uutetaan 8 kertaa 20 cm^3 :llä metyleenikloridia. Yhdistetyt
orgaaniset faasit pestään kolmesti 10 cm^3 :llä vettä, sit-
ten kerran 10 cm^3 :llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliu-
25 osta. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen, suoda-
tuksen ja alipaineessa kuiviin haihdutuksen jälkeen saa-
daan 88 %:n saannolla 91 mg (0,204 mmol) (2R,3S)-3-bentso-
yyliamino-3-fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)pro-
pionihappoa, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

30 - kiertokyky: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +22,8^\circ$ (c = 1,02, kloroformi)
- infrapunaspektri (kalvo): pääasialliset tyypilliset
absorptiovyöt aaltoluvuilla 3440, 3700 - 2300, 3070,
3040, 2975, 2925, 1745, 1640, 1602, 1580, 1520, 1485,
1295, 1265, 1205, 1175, 1135, 1080, 1020, 810 cm^{-1}

- protoni-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 300 MHz) 2,80 (lev s, 1 H + H₂O), 3,50 (ABq, J_{AB} = 12 Hz, $\delta_A - \delta_B$ = 121,4 Hz, 2 H), 4,73 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 4,88 (ABq, J_{AB} = 7,3 Hz, $\delta_A - \delta_B$ = 34,7 Hz, 2 H), 5,93 (dd, J = 1,7 Hz ja 9 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,25 - 7,54 (m, 8 H), 7,79 - 7,82 (m, 2 H)

- ¹³C-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 75,47 Hz): 54,87 (CH), 76,84 (CH), 79,58 (CH₂), 94,86 (CH₂), 96,18 (C), 126,52 (CH), 127,33 (CH), 128,14 (CH), 128,73 (CH), 128,82 (CH), 132,12 (CH), 133,58 (C), 138,18 (C), 168,06 (C), 170,91 (C)

- massaspektri (CI, NH₃ + isobutaani): molekyyli-ioni (massiivinen): M⁺ (446,5), M⁺ + 2 (448,5), M⁺ + 4 (450,5), M⁺ + 6 (452,5): 4 huippua suhteissa 100 - 97,5 - 31,7 - 3,4

- alkuaineanalyysi (C₁₉H₁₈O₅NCl₃ · 1 H₂O)

laskettu	C% 49,11	H% 4,34	N% 3,01
havaittu	49,05	4,33	3,09

Esimerkki 11

20 Magneettisekoituksella varustettuun 50 cm³:n yksikaualakolviin viedään 267 mg (1 mmol) syn-(+)-1-fenyyl-2-hydroksibut-3-eenia ja 3,5 cm³ vedetöntä asetonitriiliä. Saatuun suspensioon lisätään peräkkäin 2,12 cm³ (1,4 g, 20 mmol) 2-metyylibut-2-eenia, 14 jyvistä 3 Å molekyyli-

25 liseuloja ja 614 mg (2,86 mmol) "protoninkerääjää". Reaktioseosta sekoitetaan 5 minuutin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa, sitten lisätään 481 mg (1,98 mmol) 2,2,2-trikloorietoksimetyylibromidia. Annetaan reagoida 23 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa, sitten lisätään vielä 643 mg

30 (3 mmol) "protoninkerääjää" ja 485 mg (2 mmol) 2,2,2-trikloorietoksimetyylibromidia, sitten sekoitetaan 24 tunnin ajan. Lisätään vielä 242 mg (1 mmol) 2,2,2-trikloorietoksimetyylibromidia ja annetaan reagoida 20 tunnin ajan. Reaktion loputtua lisätään 10 cm³ natriumvetykarbonaatin

35 kyllästettyä vesiliuosta ja sekoitetaan 15 minuutin ajan.

Lisätään 100 cm³ dikloorimetaania. Erotettua vesifaasia uutetaan kahdesti 10 cm³:llä dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kahdesti 10 cm³:llä suolahapon 2 M vesiliuosta, sitten 4 kertaa 15 cm³:llä vettä ja kahdesti 15 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen, suodatuksen ja alipaineessa kuiviin haihdutuksen jälkeen saatu keltainen jäännös puhdistetaan kromatografialla piihappogeelipylväässä ajoliuoksena dikloorimetaanin ja eetterin seos (98:2 tilavuuden mukaan). Näin saadaan 63 %:n saannolla 270 mg syn-(+)-1-fenyyli-1-bentsoyyliamino-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)but-3-eenia, jonka fyysiset ominaispiirteet ovat seuraavat:

- sulamispiste: 91 - 92°C
 - kiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = +31^\circ$ (c = 0,8, kloroformi)
- Saadun tuotteen infrapuna- ja protoni-NMR-spektrit ovat identtiset esimerkissä 14 kuvatun tuotteen vastaavien kanssa.

Esimerkki 12

Magneettisekoituksella varustettuun 10 cm³ yksikaulakolviin viedään argonilmakehässä 202 mg (0,47 mmol) syn-(+)-1-fenyyli-1-bentsoyyliamino-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)but-3-eenia ja 1,2 cm³ vedetöntä asetonitriiliä. Saatuun seokseen lisätään peräkkäin 1,2 cm³ hiilitetrakloridia, 1,8 cm³ vettä ja voimakkaassa sekoituksessa 317 mg (3,77 mmol) kiinteää natriumvetykarbonaattia. Sitten lisätään pienissä erissä 683 mg (3,19 mmol) natriumperjodaattia. Sitten erittäin heterogeenistä reaktioseosta sekoitetaan 5 minuutin ajan (kaasunkehitys), sitten lisätään kerralla 24,8 mg RuCl₃:a. Mustaksi muuttuneen reaktioseoksen annetaan reagoida 40 tunnin ajan noin 15 °C:n lämpötilassa. Reaktion loputtua lisätään 15 cm³ vettä. Emäksinen vesifaasi pestään kolmesti 20 cm³:llä eetteriä. Vesifaasi jäädytetään 0 °C:seen, sitten käsitellään voimakkaassa sekoituksessa, 50 cm³:n dikloorimetaania

ollessa läsnä, 2,5 cm³:llä suolahapon 2 M vesiliuosta. Näin saatua hapanta vesifaasia uutetaan 7 kertaa 70 cm³:llä dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 4 kertaa 10 cm³:llä vettä ja kerran 10 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Orgaanisen faasin vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen, suodatuksen ja alipaineessa kuiviin haihdutuksen jälkeen saadaan 76 %:n saannolla 160 mg (2R,3S)-(+)-3-bentsoyylimino-3-fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)propionihappoa valkeina kiteinä, jonka fyysiset ja spektroskooppiset ominaispiirteet ovat identtiset esimerkissä 10 saadun saman hapon vastaavien kanssa.

Esimerkki 13

Magneettisekoituksella varustettuun 250 cm³:n yksikaualakolviin viedään argonilmakehässä 5,4 cm³ tetrametyylipiperidiiniä (32 mmol) ja 6,5 cm³ vedetöntä tetrahydrofuraania. Saatu liuos jäädytetään -60 °C:seen, sitten lisätään tipoittain 20 cm³ liuosta, jossa on 1,6 M n-butyylilitium heksaanissa. Heterogeenisen liuoksen lämpötilan annetaan nousta -10 °C:seen tunnin aikana. Tetrametyylipiperidiinilitiumliuos jäädytetään -60 °C:seen, sitten lisätään 20 minuutin aikana liuos, jossa on 2,16 g N-bentsoylibentsamidia (10,25 mmol) ja 3,4 cm³ N,N,N',N'-tetrametyylietyleenidiamiinia (22,5 mmol) 8,5 cm³:ssä tetrahydrofuraania. Tunnin -60 °C:ssa sekoittamisen jälkeen lisätään kerralla 2,4 cm³ vasta tislattua akroleiinia (36 mmol). Annetaan reagoida 15 minuutin ajan -60 °C:saa, sitten hydrolysoidaan lisäämällä 20 cm³ vettä. Reaktioseosta uutetaan kolmesti 30 cm³:llä dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 10 cm³:llä 1 N suolahappoliuosta, kahdesti 20 cm³:llä vettä, sitten kerran 10 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, sitten kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodatuksen ja alipaineessa konsentroinnin jälkeen saadaan jäännös (4,3 g), joka puhdistetaan kromatografialla piihappogeelissä eluoiden dikloori-

metaanin ja etyyliasetaatin seoksella (9:1 tilavuuden mukaan). Näin saadaan 23 %:n saannolla 630 mg syn-(±)-1-fenyyli-1-bentsoyyliamino-2-hydroksibut-3-eenia ja 15 %:n saannolla 409 mg anti-(±)-1-fenyyli-1-bentsoyyliamino-2-hydroksibut-3-eenia.

Syn-(±)-1-fenyyli-1-bentsoyyliamino-2-hydroksibut-3-eenin ominaispiirteet ovat seuraavat:

- sulamispiste: 137 - 139 °C (dikloorimetaani-sykloheksaani)

10 - infrapunaspektri (kalvo): pääasialliset tyypilliset absorptiovyöt aaltoluvuilla 3300, 1620, 1525, 1510, 1335, 1295, 1120, 1080, 995, 920 ja 700 cm⁻¹

15 - protoni-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 200 MHz): 2,40 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,55 (dd, J = 3,5 Hz, 3,5 Hz ja 5 Hz, 1 H), 5,23 (dt, J = 1,5 Hz ja 10,5 Hz, 1 H), 5,26 (dd, J = 3,5 Hz ja 7,6 Hz, 1 H), 5,40 (dt, J = 1,5 Hz ja 17,1 Hz, 1 H), 5,94 (ddd, J = 5 Hz, 10,5 Hz ja 17,1 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,24 - 7,54 (m, 8 H), 7,80 - 7,83 (m, 2 H)

20 - ¹³C-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 75,47 MHz): 57,71 (CH), 75,31 (CH), 116,58 (CH₂), 126,89 (CH), 127,04 (CH), 127,68 (CH), 128,56 (CH), 128,72 (CH), 131,60 (CH), 134,31 (C), 137,41 (CH), 139,60 (C), 167,54 (C).

25 Anti-(±)-1-fenyyli-1-bentsoyyliamino-2-hydroksibut-3-eenin ominaispiirteet ovat seuraavat:

- infrapunaspektri (nujol): pääasialliset tyypilliset absorptiovyöt aaltoluvuilla 3300, 1620, 1600, 1580, 1520, 1300, 1115, 1080, 1060, 1035, 985, 920, 870, 820, 800, 750 ja 700 cm⁻¹

30 - protoni-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 200 MHz): 2,43 (lev s, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 5,23 (dt, J = 1,5 Hz ja 10,4 Hz, 1 H), 5,33 (dd, J = 4 Hz ja 8 Hz, 1 H), 5,34 (dt, J = 1,5 Hz ja 17 Hz, 1 H), 5,79 (ddd, J = 5 Hz, 10,4 Hz ja 17 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,3 - 7,54 (m, 8 H), 7,78 - 7,82 (m, 2 H)

- ^{13}C -NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 75,47 MHz): 58,23 (CH), 75,28 (CH), 117,29 (CH_2), 126,94 (CH), 127,52 (CH), 127,80 (CH), 128,53 (CH), 128,58 (CH), 131,64 (CH), 134,14 (C), 136,30 (CH), 137,56 (C), 167,23 (C).

5 **Esimerkki 14**

Magneettisekoituksella varustettuun 25 cm³:n yksikaulakolviin viedään argonilmakehässä 100 mg syn-(±)-1-fenyyli-1-bentsoyylIAMINO-2-hydroksibut-3-eenia (0,37 mmol) ja 1,3 cm³ vedetöntä asetonitriiliä. Saatuun suspensioon lisätään peräkkäin 0,8 cm³ 2-metyylibut-2-eenia (530 mg, 7,55 mmol), 4 jyvistä 3 Å molekyyliiseuloja ja 230 mg "protonikerääjää" (1,07 mmol). Reaktioseosta sekoitetaan 5 minuutin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa, sitten lisätään 180 mg 2,2,2-trikloorietoksimetyyliBROMIDIA (0,74 mmol). Annetaan reagoida 21 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa, sitten lisätään 115 mg "protonikerääjää" (0,54 mmol) ja 90 mg 2,2,2-trikloorietoksimetyyliBROMIDIA (0,37 mmol), sitten sekoitetaan 19 tunnin ajan. Lisätään 10 cm³ natriumvetykarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja sekoitetaan 15 minuutin ajan.

Lisätään 40 cm³ dikloorimetaania. Erotettua vesifaasia uutetaan kahdesti 10 cm³:llä dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kahdesti 5 cm³:llä suolahapon 2 M vesiliuosta, sitten 4 kertaa 5 cm³:llä vettä ja lopuksi kahdesti 5 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen, suodatuksen ja alipaineessa konsentroinnin jälkeen saatu jäännös (306 mg) puhdistetaan kromatografialla piihappogeelipylväässä eluoiden dikloorimetaanin ja etyyliasetaatin seoksella (98:2 tilavuuden mukaan). Näin saadaan 144 mg kiinteää tuotetta, joka jälleenkiteytetään eetterin ja heksaanin seoksesta. Näin saadaan 79 %:n saannolla 125 mg syn-(±)-1-fenyyli-1-bentsoyylIAMINO-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)but-3-eenia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- sulamispiste: 94 - 95 °C (eetteri - heksaani)

- infrapunaspektri (kalvo): pääasialliset tyypilliset absorptiovyöt aaltoluvuilla 3425, 3300, 3050, 3020, 2900, 1630, 1600, 1570, 1510, 1480, 1290, 1160, 1110, 1070, 1010, 930, 800 ja 710 cm^{-1}

- protoni-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 200 MHz): 3,43 (ABq, $J_{AB} = 11,8$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 80,1$ Hz, 2 H), 4,56 (dd, $J = 2,5$ Hz ja 8 Hz, 1 H), 4,79 (ABq, $J_{AB} = 7,0$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 17,2$ Hz, 2 H), 5,41 (dd, $J = 2,5$ Hz ja 8,8 Hz, 1 H), 5,42 (d, $J = 17,2$ Hz, 1 H), 5,43 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 5,88 (ddd, $J = 6,8$ Hz, 10,2 Hz ja 17,2 Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,54 (m, 8 H), 7,82 - 7,87 (m, 2 H)

- ^{13}C -NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 50,3 MHz): 56,24 (CH), 79,19 (CH_2), 79,71 (CH), 92,86 (CH_2), 96,89 (C), 119,76 (CH_2), 126,66 (CH), 127,00 (CH), 127,65 (CH), 128,57 (CH), 128,65 (CH), 131,67 (CH), 134,15 (CH), 134,23 (C), 139,66 (C), 166,87 (C)

- massaspektri (CI , NH_3 + isobutaani): molekyylioni (massiivinen): M^+ (428,5), $M^+ + 2$ (430,5), $M^+ + 4$ (432,5), $M^+ + 6$ (434,5): 4 huippua suhteissa 100 - 97,5 - 31,7 - 3,4

- alkuaineanalyysi ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NCl}_3$)

	laskettu	C% 56,03	H% 4,70	N% 3,27
25	havaittu	55,88	4,72	3,24

Esimerkki 15

Magneettisekoituksella varustettuun 5 cm^3 :n yksikaulakolviin viedään argonilmakehässä 52 mg esimerkin 12 mukaisesti saatua syn-(±)-1-fenyyli-1-bentsoyyliamino-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)but-3-eenia (0,12 mmol) liuotettuna 0,25 cm^3 :iin asetonitriiliä. Sitten lisätään peräkkäin 0,25 cm^3 hiilitetrakloridia, 0,37 cm^3 tislattua vettä ja sekoituksessa 65,5 mg kiinteää natriumvetykarbonaattia (0,78 mmol). Sitten lisätään pienissä erissä 141 mg natriumperjodaattia (0,66 mmol). Sekoitetaan 5 minu-

- utin ajan, sitten lisätään kerralla 5,2 mg RuCl_3 :a. Mustaksi tulleen reaktioseoksen annetaan reagoida 72 tunnin ajan 16 - 17 °C:n lämpötilassa. Lisätään uudelleen 3 mg katalysaattoria, sitten sekoitetaan 44 tunnin ajan 25 - 30 °C:n lämpötilassa. Sitten lisätään 3 cm^3 vettä. Emäksinen vesifaasi pestään kolmesti 4 cm^3 :llä eetteriä. Vesifaasi jäähdytetään 0 °C:seen, sitten käsitellään voimakkaassa sekoituksessa, 10 cm^3 dikloorimetaania ollessa läsnä, 0,5 cm^3 :llä suolahapon 2 M vesiliuosta. Näin saatua hapanta vesifaasia uutetaan 8 kertaa 10 cm^3 :llä dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 4 kertaa 2 cm^3 :llä vettä ja kerran 2 cm^3 :llä kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaanisen faasin vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen, suodatuksen ja kuiviin haihdutuksen jälkeen saadaan 43 mg valkeaa kiinteää ainetta, joka jälleenkiteytetään eetterin ja heksaanin seoksesta. Näin saadaan 71 %:n saannolla 38 mg syn-(±)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)propionihappoa, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:
- 20 - sulamispiste: 132 - 133 °C (eetteri-heksaani)
 - infrapunaspektri (kalvo): tyypilliset absorptiovyöt aaltoluvuilla 3700 - 2300, 3440, 3300, 3070, 3040, 2975, 2925, 1745, 1640, 1602, 1580, 1520, 1485, 1295, 1265, 1205, 1175, 1135, 1080, 1020, 810, 720 ja 700 cm^{-1}
 - 25 - protoni-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 300 MHz): 2,80 [lev s, H (+ H_2O)], 3,50 (ABq, $J_{AB} = 12$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 121,4$ Hz, 2 H), 4,73 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 4,88 (ABq, $J_{AB} = 7,3$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 34,7$ Hz, 2 H), 5,93 (dd, $J = 1,7$ Hz ja 9 Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7,25 - 7,54 (m, 8 H), 7,79 - 7,82 (m, 2 H)
 - 30 - ^{13}C -NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 75,47 MHz): 54,87 (CH), 76,84 (CH), 79,58 (CH_2), 94,86 (CH_2), 96,18 (C), 126,52 (CH), 127,33 (CH), 128,14 (CH), 128,73 (CH), 128,82 (CH), 132,12 (CH), 133,58 (C), 138,18 (C), 168,06 (C), 170,91 (C)
 - 35

- massaspektri (CI, NH_3 + isobutaani): molekyyli-
ioni (massiivinen): M^+ (446,5), $M^+ + 2$ (448,5), $M^+ + 4$
(450,5), $M^+ + 6$ (452,5): 4 huippua suhteissa 100 - 97,5 -
31,7 - 3,4

5 - alkuaineanalyysi ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{NCl}_3$, 1 H_2O)

laskettu	C% 49,11	H% 4,34	N% 3,01
havaittu	49,05	4,33	3,09

Esimerkki 16

10 10 cm^3 :n yksikaulakolviin viedään 115 mg syn-(±)-
3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)propionihappoa (0,26 mmol) liuotettuna 0,5 cm^3 :iin
asetonia. Sitten lisätään 43 mg (-)-pseudoefedriiniä (0,26
mmol), sitten reaktioseosta lämmitetään kunnes saadaan
15 homogeeninen liuos. Sitten jäähdytetään -10°C :seen 19
tunniksi. Saadut valkeat kiteet eristetään ja kuivataan.
Näin saadaan 80 mg efedriinisulolaa, joka liuotetaan uudel-
leen 0,5 cm^3 :iin asetonia. Jäähdytetään 15 tunniksi
 -10°C :seen. Näin saadaan suodatuksella erottamisen jäl-
keen 30 mg suolaa valkeina kiteinä. Happamassa ympäristös-
20 sä hydrolyysin jälkeen (suolahapon 1 N vesiliuos, dikloori-
rimetaani, 20°C , tavanaomainen uutto) saadaan 19 %:n
saannolla 22 mg (2R,3S)-(+)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-
2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)propionihappoa, jonka
enantiomeerisuhde (määritettynä lähtien vastaavien alkoholi-
25 lien-metyyliesterien raseemisen ja optisesti aktiivisen
Mosherin esterin protoni- ja ^{19}F -NMR-spektreistä) on 93:7.

Toisen kiteytyksen emäliuoksista saadaan konsent-
roinnin jälkeen 50 mg jäännöstä. Jäännös liuotetaan
0,5 cm^3 :iin asetonia, sitten jäähdytetään 24 tunniksi
30 -10°C :seen. Näin saadaan suodatuksen jälkeen 13 mg suolaa
valkeina kiteinä, joka hydrolysoidaan edempänä kuvatuissa
olosuhteissa. Näin saadaan 7 %:n saannolla 8 mg edellä
saadun kanssa identtistä (2R,3S)-(+)-3-bentsoyyliamino-3-
fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)propionihappoa.

35 Rasemaatin jakamisen saanto on 52 %

Esimerkki 17

Magneettisekoituksella varustettuun 5 cm³:n yksi-
 kaulakolviin viedään argonilmakehässä 62 mg (2R,3S)-(+)-
 3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)propionihappoa (0,139 mmol) liuotettuna 1,16 cm³:iin
 5 vedetöntä tolueenia. Sitten lisätään 30 mg dipyrid-2-yyli-
 karbonaattia (0,139 mmol) ja annetaan reagoida 5 minuutin
 ajan noin 20 °C:n lämpötilassa. Sitten lisätään kerralla
 seos, jossa on 16,1 mg 7-(trietyylisilyyli)bakkatiini-
 10 III:a (0,023 mmol) ja 5,6 mg 4-(N,N-dimetyyliamino)pyri-
 diiniä (0,046 mmol). Annetaan reagoida 3 - 4 minuutin
 ajan noin 20 °C lämpötilassa, sitten lämmitetään 70 -
 72 °C:seen 48 tunniksi. Reaktion loputtua saatu reaktio-
 seos laimennetaan 60 cm³:llä etyyliasetaattia. Orgaaninen
 15 faasi pestään 3 cm³:llä vettä, kahdesti 3 cm³:llä nat-
 riumvetykarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta, 4 kertaa
 3 cm³:llä vettä ja kahdesti 3 cm³:llä kyllästettyä natrium-
 kloridiliuosta, sitten se kuivataan vedettömällä natrium-
 sulfaatilla. Suodatuksen ja liuottimen alipaineessa haih-
 20 dutuksen jälkeen saatu jäännös (75 mg) puhdistetaan pre-
 paratiivisella kromatografiolla piihappo-ohutkerroksella
 eluoiden eetterin ja dikloorimetaanin seoksella (8:92 ti-
 lavuuden mukaan) (3 kehitystä).

Näin saadaan 94 %:n saannolla 24,4 mg (+)-3-bent-
 25 soyyliamino-3-fenyyli-2-(2,2,2-trikloorietoksimetoksi)pro-
 pionihapon 4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epok-
 si-1-hydroksi-9-okso-7 β -trietyylisilyylioksitaks-11-en-
 13 α -yyliesteriä, joka sisältää 300 Mz protoni-NMR-spektrin
 mukaan 10 % C2'-epimeeriä, ja jonka ominaispiirteet ovat
 30 seuraavat:

- sulamispiste: 137 - 145 °C

- infrapunaspektri (kalvo): pääasialliset tyypillii-
 set absorptiovyöt aaltoluvuilla 3400, 2960, 2870, 1740,
 1650, 1600, 1580, 1508, 1480, 1445, 1365, 1265, 1235,
 35 1140, 1105, 1095, 1080, 1015, 985, 945, 818 ja 710 cm⁻¹

- protoni-NMR-spektri (deuteroitu kloroformi, 300 MHz) 0,54 - 0,62 (m, 6 H), 0,93 (t, $J = 8$ Hz, 9 H), 1,19 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,70 (s, 3 H), 1,85 - 1,99 (m, 1 H), 2,03 (s, 3 H), 2,10 - 2,20 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H),
 5 2,33 - 2,60 (m, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 3,60 (ABq, $J_{AB} = 11,7$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 101,4$ Hz, 2 H), 3,82 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 4,26 (ABq, $J_{AB} = 8,3$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 35,5$ Hz, 2 H), 4,48 (dd, $J = 6,7$ Hz ja $10,3$ Hz, 1 H), 4,81 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 4,90 (ABq, $J_{AB} = 7,5$ Hz, $\delta_A - \delta_B = 17$ Hz, 2 H), 4,94 (d, $J = 9,5$
 10 Hz, 1 H), 5,70 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 5,89 (dd, $J = 2$ Hz ja 9 Hz, 1 H), 6,28 (t, $J = 9$ Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 7,01 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7,34 - 7,63 (m, 11 H), 7,75 - 7,78 (m, 2 H), 8,12 - 8,16 (m, 2 H).

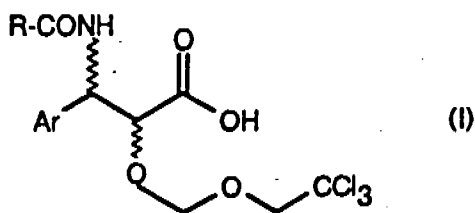
Magneettisekoituksella varustettuun 10 cm³:n yksi-
 15 kaulakolviin viedään argonilmakehässä 24,8 mg edellä saatua esterä liuotettuna 0,9 cm³:iin metanolia, sitten lisätään peräkkäin 0,9 cm³ jääetikkaa ja 60 mg sinkki-kupariparia (valmistettu lähtien 20 g:sta sinkkijauhetta ja 3 g:sta CuSO₄ · H₂O:ta). Saatu reaktioseos lämmitetään 55 -
 20 56 °C:seen 1,5 tunniksi. Reaktion loputtua reaktioseos jäädytetään noin 20 °C:n lämpötilaan, sitten suodatetaan. Kiinteä aine pestään kolmesti 0,6 cm³:llä 95-prosenttista etanolia. Saatuun kirkkaaseen liuokseen lisätään 70 mg 33-prosenttista (w/v) suolahappoa, sitten annetaan reago-
 25 goida 8 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa. Reaktion loputtua reaktioseos laimennetaan 60 cm³:llä etyyliasetaatia. Orgaaninen faasi pestään kahdesti 5 cm³:llä natriumvetykarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta, sitten 4 kertaa 5 cm³:llä vettä ja kerran 5 cm³:llä natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta. Sitten orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Suodatuksen ja alipaineessa konsentroidin jälkeen saatu jäännös (23 mg) puhdistetaan preparatiivisella kromatografiolla piihappo-ohutkerroksella eluoiden metanolin ja dikloorimetaanin seoksella (5:95 tilavuuden mukaan) (2 kehitystä).
 35

Näin saadaan 73 %:n saannolla 13,8 mg taksolia, joka on kontaminoitunut 10 %:lla C2'-epimeeriään.

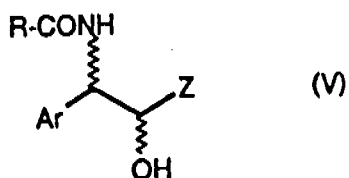
5 Saadun taksolin infrapuna- ja protoni- ja ^{13}C -NMR-spektrit ovat identtisiä kirjallisuudessa kuvattujen luonnollisen taksolin vastaavien kanssa.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä sellaisten uusien β -fenyyli-isoseriini-
 5 nijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava:



15 mahdollisesti suolan tai esterin muodossa, jossa kaavassa R on t-butoksi- tai fenyyli- ja Ar on aryyli-
 kaali, joka voi olla fenyyli- tai α - tai β -naftyyli-
 kaali, mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla
 atomilla tai radikaalilla, keskenään samoja tai erilaisia,
 jotka voivat olla halogeeniatomi tai alkyyli-, alkenyy-
 20 li-, alkynyyli-, alkyylioksi-, alkyyli-
 merkapto-, amino-, monoalkyyliamino-, dialkyyliamino-,
 asyyliamino-, alkoksikarbonyyliamino-, karboksi-, karba-
 moyyli-, N,N-dialkyylikarbamoyyli-, syano-, nitro- tai
 trifluorimetyyli-
 25 radikaali, tunnettu siitä, että
 2,2,2-trikloorietoksimetyylihalidi saatetaan reagoimaan
 tuotteen kanssa, jolla on yleinen kaava:



jossa Z on esterifunktio ($-\text{COOR}_2$) tai vinyylidiksoisidos
 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), sitten mahdollisesti, tapauksesta riippuen,
 saippuoidaan tai hapetetaan näin saatu tuote, ja eriste-

tään β -fenyyli-isoseriinijohdannainen, joka mahdollisesti jaetaan enantiomeereikseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että 2,2,2-trikloorietoksimetyylihalidin annetaan vaikuttaa orgaanisessa liuottimessa, kuten asetonitrilissä, protoniakseptorin ollessa läsnä lämpötilassa välillä 0 - 50 °C.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että protoniakseptori on 1,8-bis-(dimetyyliamino)naftaleeni.

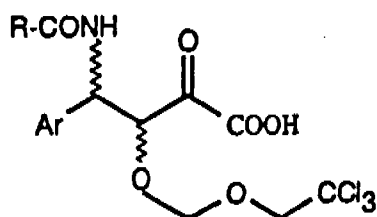
4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että toimitaan lisäksi 2-metyyli-but-2-eenin ollessa läsnä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että silloin, kun Z on esterifunktio (COOR_2), saippuointi toteutetaan epäorgaanisen emäksen avulla vesi-alkoholiympäristössä.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että silloin, kun Z on vinyylidikaksoissidos ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), hapetus toteutetaan natriumperjodaatin avulla katalyyttisen määrän ruteniumjohdannaista ollessa läsnä tai kaliumpermanganaatin avulla.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että β -fenyyli-isoseriinijohdannainen jaetaan enantiomeereikseen muodostamalla suola optisesti aktiivisen emäksen kanssa, mitä seuraa saadun suolan hydrolyysi.

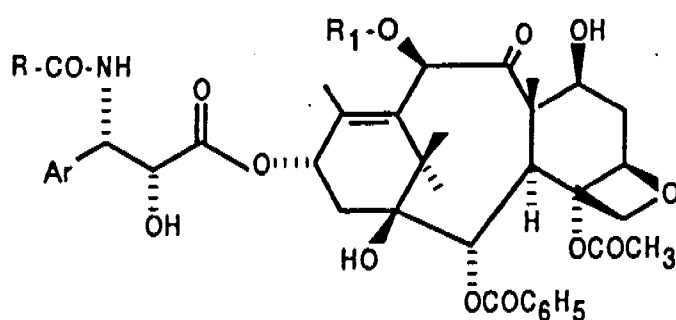
8. Uusia β -fenyyli-isoseriinijohdannaista, joilla on yleinen kaava:



jossa R ja Ar ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyn mukaiset, raseemisessa tai enantiomeerisesti puhtaassa muodossa tai niiden seosten muodossa, sekä myös niiden suoloina ja niiden estereinä.

5 9. Patenttivaatimuksen 1 mukaisella menetelmällä saadun tuotteen käyttö sellaisten biologisesti aktiivisten taksaanijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava:

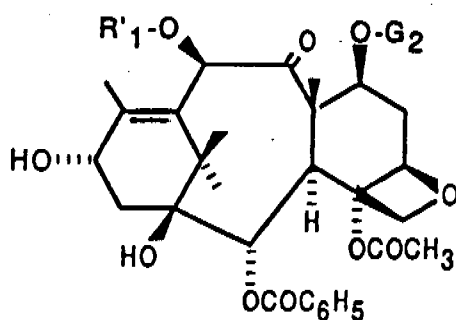
10



15

jossa R ja Ar ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyn mukaiset, ja R_1 on vetyatomi tai asetyyliradikaali, t u n n e t t u siitä, että esteröidään taksaanijohdannainen, jolla on yleinen kaava:

20



25

30

jossa R'_1 on asetyyliradikaali tai hydroksifunktion suojaryhmä ja G_2 on hydroksifunktion suojaryhmä, kuten 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai trialkyylisilyyliryhmä, jonka kukin alkyyliosia sisältää 1 - 4 hiiliatomia, patent-

35

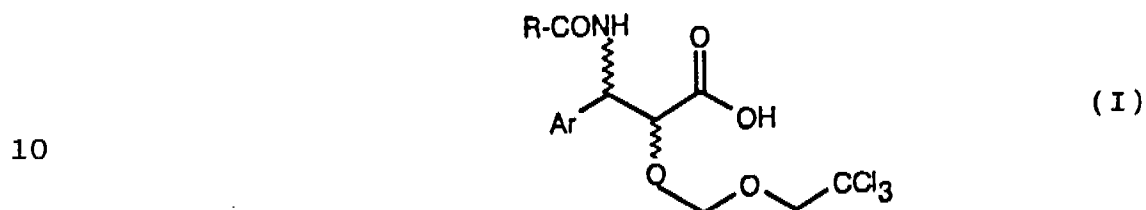
tivaatimuksen 1 mukaisella menetelmällä saadun tuotteen avulla, sitten korvataan $R'_1:n$ ja $G_2:n$ edustamat suojaryhmät ja 2,2,2-trikloorietoksimetyyli-ryhmä vetyatomilla ja tarvittaessa saadaan aikaan saadun tuotteen rasemaatin
 5 jakaminen eristämällä 2R,3S-enantiomeeri.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen käyttö, t u n -
 n e t t u siitä, että esteröinti saadaan aikaan kondensointiagenssin, kuten N,N-disykloheksyylikarbodi-imidin tai 2-dipyridyylikarbonaatin, ja aktivointiagenssin, kuten
 10 N,N-4-dimetyyliaminopyridiinin, ollessa läsnä lämpötilassa välillä 20 - 80 °C.

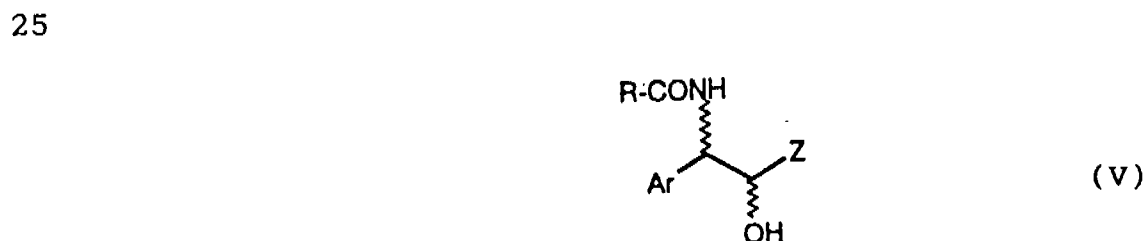
11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen käyttö, t u n -
 n e t t u siitä, että suojaryhmien korvautuminen saadaan aikaan sinkin tai sinkki-kupari-parin avulla etikkahapossa, mahdollisesti 1 - 3 hiiliatomia sisältävän alkoholin
 15 ollessa läsnä, tai trialkyyilisilyylisuojaryhmän tapauksessa, vesi-alkoholiliuoksessa olevan HCl:n avulla.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av nya β -fenyl-isoserinderivat med den allmänna formeln:



eventuellt i form av ett salt eller en ester, vari R är en t-butoxi- eller fenylradikal och Ar är en arylradikal, vald bland radikalerna fenyl eller α - eller β -naftyl, eventuellt substituerade med en eller flera atomer eller radikaler, identiska eller olika, valda bland halogenatomer och radikalerna alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxi, alkyltio, hydroxi, merkpto, amino, monoalkylamino, dialkylamino, acylamino, alkoxikarbonylamino, karboxi, karbamoyl, N,N-dialkylkarbamoyl, cyano, nitro eller trifluorometyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en 2,2,2-trikloretoximetylhalogenid med en förening med den allmänna formeln:



30

vari Z är en esterfunktion ($-\text{COOR}_2$) eller en vinyldubbelbindning ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), varefter man eventuellt, beroende på omständigheterna, förtvålar eller oxiderar den sålunda er-

hållna föreningen och isolerar β -fenyl-isoserinderivatet, vilket eventuellt spjälkts till sina enantiomerer.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man utför omsättningen av
5 2,2,2-trikloretoximetylhalogeniden i ett organiskt lös-
ningsmedel såsom acetonitril, i närvaro av en protonaccep-
tor vid en temperatur mellan 0 och 50 °C.

3. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att protonacceptorn är 1,8-bis(dime-
10 tylamino)naftalen.

4. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att omsättningen ytterligare utförs
i närvaro av 2-metyl-2-buten.

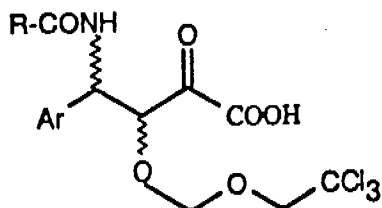
5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
15 t e c k n a t därav, att när Z är en esterfunktion
(-COOR₂) utför man förtvålningen med hjälp av en oorganisk
bas i vatten-alkoholomgivning.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att när Z är en vinyl-dubbelbindning
20 (-CH=CH₂) utför man oxideringen med hjälp av natriumperio-
dat i närvaro av en katalytisk mängd av ett ruteniumderi-
vat eller med hjälp av kaliumpermanganat.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att β -fenylisoserinderivatet
25 spjälkts i sina enantiomerer för bildande av ett salt med
en optiskt aktiv bas, följt av hydrolys av det sålunda
erhållna saltet.

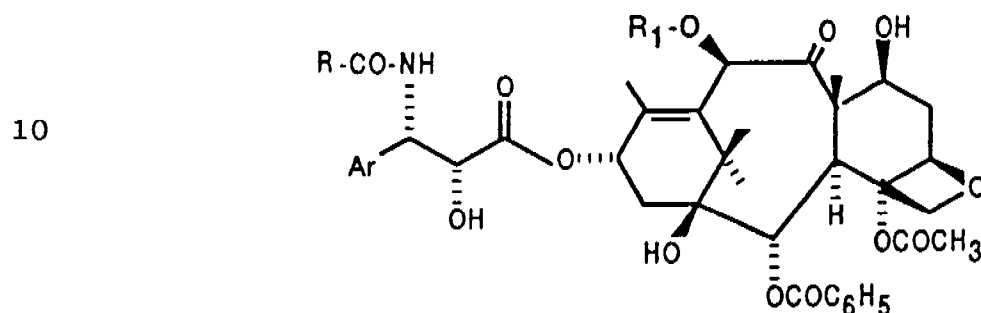
8. Nya β -fenyl-isoserinderivat med den allmänna
formeln:

30

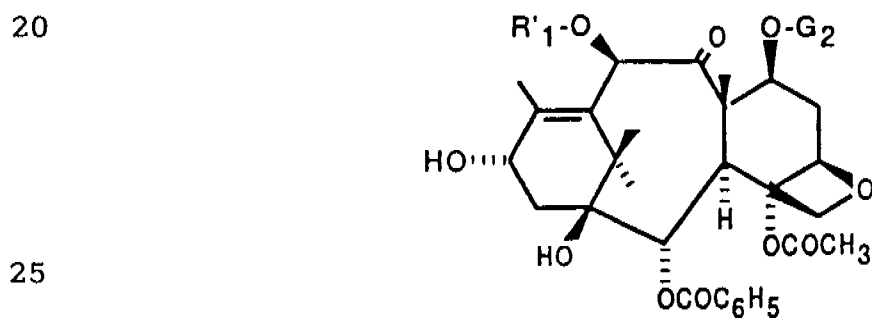


vari R och Ar är såsom definierats i patentkrav 1, i racemisk eller enantiomeriskt ren form eller i form av deras blandningar ävensom deras salter och deras estrar.

9. Användning av en förening, erhållen enligt förfarandet i patentkrav 1 för framställning av de biologiskt aktiva taxanderivatet med den allmänna formeln:



15 vari R och Ar är såsom definierats i patentkrav 1 och R₁ är en väteatom eller en acetylradikal, k ä n n e t e c k n a d därav, att man förestår ett taxanderivat med den allmänna formeln:



vari R'₁ är en acetylradikal eller en skyddsgrupp för hydroxifunktionen och G₂ är en skyddsgrupp för hydroxifunktionen, såsom en 2,2,2-trikloretoxikarbonyl- eller trialkylsilylgrupp, som i varje alkyldel innehåller 1 - 4 kolatomer, med hjälp av en förening, erhållen enligt förfarandet i patentkrav 1, varefter man ersätter skyddsgrupperna, representerade av R'₁ och G₂ och 2,2,2-trikloretoxime-tylgruppen med en väteatom och, om erforderligt, utför

spjälkningen av den erhållna föreningen för isolerande av enantiomeren 2R, 3S.

5 10. Användning enligt patentkrav 9, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att man utför förestningen i närvaro
av ett kondensationsmedel såsom N,N-dicyklohexylkarbodi-
imid eller 2-dipyridylkarbonat och ett aktiveringsmedel
såsom N,N-dimetylamino-4-pyridin vid en temperatur mellan
20 och 80 °C.

10 11. Användning enligt patentkrav 9, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att ersättningen av skyddsgrupperna
utförs med hjälp av zink eller ett zink-koppar-par i ät-
tiksyra, eventuellt i närvaro av en alkohol med 1 - 3 kol-
atomer eller, ifråga om skyddsgruppen trialkylsilyl, med
hjälp av HCl i vatten-alkohollösning.

15