

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningsskrift nr. 128654

Int. Cl. C 07 c 101/38 kl. 12 o-25

Patentsøknad nr. 3742/70 Inngitt 2.10.1970

Løpedag 22.10.1969

Søknaden alment tilgjengelig fra 19.10.1970

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 27.12.1973

Prioritet begjært fra: 17.4.1969 USA,
nr. 817176

Avdelt fra søknad nr. 4201/69

WARNER-LAMBERT PHARMACEUTICAL COMPANY, (a Corporation of Delaware),
201 Tabor Road, Morris Plains, N.J., USA.

Oppfinner: Robert Michael Novack, Cherry Lane,
Mendham, N.J., USA.

Fullmektig: Bryns Patentkontor A/S

Fremgangsmåte til isomerisasjon av 3-cis-dimetyl-amino-
4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen.

Foreliggende oppfinnelse er en fremgangsmåte til partiell isomerisasjon av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen til en blanding av cis- og trans-isomere.

I norsk patent 119.837 beskrives en fremgangsmåte til fremstilling av en blanding av 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen, samt en fremgangsmåte for å skille de individuelle isomere fra blandingen. I denne fremstillingsmåte blir etylesteren av atropinsyre omsatt med 1-dimetylamino-butadien-(1,3) ved romtemperatur eller ved svakt forhøyet temperatur. Det oppnådde produkt vil være en blanding av cis- og trans-isomerbasene.

128654

Norsk patent 119.837 beskriver som nevnt en fremgangsmåte for å fremstille de individuelle isomere fra blandingen. I denne fremgangsmåte blir isomerbasene omdannet til sine respektive hydrokloridsalter ved å oppløse reaksjonsproduktet, dvs. den isomere blanding, i et egnet vanlig oppløsningsmiddel, såsom eter, og deretter tilsette den dannede oppløsning en tilstrekkelig mengde tørr HCl i eter til at man får dannet en blanding av hydrokloridsaltene av cis- og trans-isomerbasene. Denne blanding blir så ført inn i en blanding bestående av ca. 10 volumdeler etylacetat og 1 volumdel metyletylketon. 1,5-hydratet av cis-isomeren er mindre oppløselig i etylacetat/metyletylketonblandingen enn trans-isomeren. Man tilsetter følgelig en tilstrekkelig mengde vann til at man får dannet 1,5-hydratet av cis-isomeren, som felles ut av oppløsningen i form av hydratet. Trans-isomeren, som forblir i oppløsning, kan innvinnes ved å fjerne oppløsningsmidlet.

3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen har verdifulle terapeutiske egenskaper, og kan brukes som smertestillende midler. Skjønt begge isomere har smertestillende aktivitet, har man funnet at den trans-isomere er mer aktiv enn cis-isomeren, det vil således være fordelaktig å finne en fremgangsmåte for å omdanne cis-isomeren til trans-isomeren.

Den partielle isomerisasjon ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter at cis-isomeren oppvarmes til en temperatur varierende fra 60° til 130°C sammen med en organisk syre, som enten kan være alifatisk eller aromatisk av natur, slik som angitt nedenfor, eller med et anhydrid av den alifatiske eller aromatiske syre. Reaksjonen kan utføres med reaktantene oppløst i et egnet organisk oppløsningsmiddel, eller den kan utføres i fravær av oppløsningsmiddel. Ved den partielle isomerisasjon anvender man fra 2 til 6 mol av syreanhydridet for hvert mol av cis-basen. Den optimale varighet av oppvarmnings-trinnet vil være avhengig av de anvendte reaksjonsbetingelser. I et gitt tilfelle vil imidlertid den optimale oppvarmningstid meget lett kunne bestemmes eksperimentelt. Den dannede trans-isomere kan deretter skilles fra den dannede blanding av de cis- og trans-isomere ved den fremgangsmåte som er beskrevet ovenfor, eller ved en annen hensiktsmessig fremgangsmåte.

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det således tilveiebragt en

fremgangsmåte til partiell isomerisering av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen, og denne fremgangsmåte er kjennetegnet ved at 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen oppvarmes med en alifatisk monokarboksylsyre, en alifatisk dikarboksylsyre, en aromatisk monokarboksylsyre, en aromatisk dikarboksylsyre eller et anhydrid av nevnte syrer, idet mol-forholdet mellom cykloheksenderivat og syre eller anhydrid er fra 1:2 til 1:6, ved en temperatur fra 60 til 130°C, hvorved det dannes en blanding av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen.

I litteraturen har det tidligere ikke vært rapportert noe angående organisk karboksylsyre-induserte isomeriseringer av α -substituerte- β -aminoestere, slik som den partielle isomerisering av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen til 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen, dvs. fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

Den partielle isomerisasjon av cis-isomeren til en blanding av cis- og trans-isomerene utføres som nevnt ved å oppvarme cis-isomeren med en mettet alifatisk monokarboksylsyre, f.eks. eddiksyre, en mettet alifatisk dikarboksylsyre, f.eks. oksalsyre, ravsyre, etc., en umettet alifatisk monokarboksylsyre, f.eks. sorbinsyre, etc., en umettet alifatisk dikarboksylsyre, f.eks. fumarsyre, maleinsyre, itakonsyre, etc., en aromatisk monokarboksylsyre, f.eks. kanelsyre, eller en aromatisk dikarboksylsyre, f.eks. ftalsyre, etc. Anhydrider av slike syrer kan også meget godt brukes. Disse innbefatter f.eks.

128654

eddiksyreanhydrid, ravsyreanhydrid, maleinsyreanhydrid, kaneltsyreanhydrid, ftalsyreanhydrid, etc. Ved isomeriseringen anvendes som nevnt fra 2 til 6 mol av den organiske syre eller syreanhydrid for hvert mol tilstedeværende cis-base. Det er foretrukket å benytte en slik mengde av nevnte organiske syre eller anhydrid at man får fra 2 til 4 mol syre eller anhydrid for hvert mol tilstedeværende cis-base.

Den partielle isomerisasjon ifølge foreliggende oppfinnelse kan eventuelt utføres i nærvær av et organisk reaksjonsmedium. Det er foretrukket å utføre reaksjonen i en organisk væske hvor både cis-isomerbasen og syren eller syreanhydridet er oppløselig. Det anvendte oppløsningsmiddel bør imidlertid velges slik at det selv ikke inngår i isomerisasjonen av cis-isomeren til den ønskede blanding av cis- og trans-isomere. Man har funnet at man får en tilfredsstillende isomerisasjon med cis-isomerbasen og syren eller anhydridet oppløst i et oppløsningsmiddel, f.eks. isopropanol, n-butanol, 4-metyl-2-pentanol, dioksan, dimetylformamid etc. Det er imidlertid underforstått at man kan anvende enhver annen organisk væske som er oppløsningsmiddel for blandingen av cis-isomerbasen og den organiske syre eller anhydrid. Oppfinnelsen er dessuten ikke begrenset til at man anvender et organisk reaksjonsmedium, hvor blandingen av cis-isomerbasen og den organiske syre er oppløselig. En partiell isomerisasjon av cis-isomerbasen til en blanding av cis- og trans-isomerbasen kan utføres i fravær av et flytende reaksjonsmedium, eller den kan utføres i nærvær av et organisk reaksjonsmedium hvor cis-isomerbasen eller syren eller anhydridet, eller blandingen av disse, er uoppløselig. Således kan fremgangsmåten utføres i et flytende reaksjonsmedium, såsom xylen, toluen, etc., hvor enten cis-isomerbasen eller syren eller anhydridet eller begge deler er uoppløselige.

Det tidsrom i hvilket blandingen av cis-isomerbasen og den organiske syre eller det organiske syreanhydrid blir oppvarmet, er meget variabelt. Ettersom den primære hensikt er å oppnå en maksimal isomerisasjon av cis-isomerbasen til trans-isomerbasen, så bør oppvarmingen være tilstrekkelig til at man oppnår denne hensikt. I et gitt tilfelle vil den optimale oppvarmingsperiode være bestemt av flere faktorer. Disse innbefatter f.eks. mengden og identiteten av den anvendte syre eller det anvendte anhydrid, fravær eller nærvær av et inert organisk reaksjonsmedium samt den anvendte temperatur.

128654

Ved å anvende en blanding inneholdende fra 2 til 6 mol av den organiske syre eller anhydrid per mol cis-isomerbase og oppvarme denne ved en temperatur fra 60°C til 130°C, enten i nærvær eller fravær av et inert organisk reaksjonsmedium, så får man en partiell isomerisasjon av cis-isomeren til trans-isomeren i løpet av ca. 30 minutter til ca. 24 timer. Ved et preliminært eksperiment, hvor man anvender en spesifikk mengde av den anvendte syre eller anhydrid samt en fast oppvarmingstemperatur, så kan man meget lett bestemme den oppvarmingsperiode som gir optimal isomerisasjon. Den isomere blanding som oppnås ved den partielle isomerisasjon ifølge foreliggende oppfinnelse, kan skilles i sine komponenter ved kjente fremgangsmåter. Den cis-isomere som igjen innvinnes, kan påny underkastes partiell isomerisasjon.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgelig en hensiktsmessig fremgangsmåte for å omdanne cis-isomeren til en blanding bestående av cis-isomerbasen og en vesentlig mengde av 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen. Når isomerisasjonen utføres slik det er beskrevet her, så oppnår man meget tilfredsstillende mengder av trans-isomeren. Oppfinnelsen tilveiebringer følgelig en hensiktsmessig og effektiv fremgangsmåte for å omdanne cis-isomeren til den langt mer aktive trans-isomere.

Eksempel 1

En butylalkoholoppløsning inneholdende 208,5 g (0.763 mol) 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen ble blandet med 378 g (3,0 mol) oksalsyredihydrat og 600 ml n-butylalkohol. Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpstemperatur. En blanding av n-butylalkohol og vann ble fradestillert inntil reaksjonsblandingen nådde en temperatur på ca. 110°C. Reaksjonsblandingen ble så tilbakeløpskokt i ca. 4 timer, hvorefter oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum på et dampbad. Etter at oppløsningsmidlet var fullstendig fjernet, ble residuet tilsatt ca. 1,5 l toluen. Toluenet ble deretter fjernet under vakuum på et dampbad. Etter fjerningen av toluen, ble 1,5 l vann tilsatt residuet og blandingen ble gjort alkalisk, idet man anvendte 760 g 45%'s vandig kaliumhydroksyd. Blandingen av de isomere baser ble ekstrahert over i 900 ml toluen, hvorefter toluenoppløsningen ble vasket med 900 ml vann. Toluenet ble så fjernet under vakuum på et dampbad. Man oppnådde således 200,3 g av en blanding inneholdende 3-cis-di-

128654

metylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen.

Butylalkoholutgangsblandingen ble oppnådd fra en blanding av 40,2 g (0.32 mol) oksalsyredihydrat, 281,0 g av en blanding inneholdende 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 460 ml n-butyl-alkohol. Ved gass-væske-kromatografi var det på forhånd fastslått at den anvendte isomerblanding inneholdt 28.1%, tilsvarende 79.0 g (0.29 mol) av trans-isomeren. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til en temperatur på ca. 85°C og holdt på denne temperatur inntil man fikk en fullstendig oppløsning. Oppvarmingstiden var ca. 15 minutter. Den oppnådde oppløsning ble avkjølt til ca. 5°C hvorefter 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen-oksalatet ble utfelt av oppløsningen. For å sikre en fullstendig utfelling av oksalatsaltet fra trans-isomeren, ble reaksjonsblandingen holdt på en temperatur varierende fra 0° - 5°C i ca. 1 time. Deretter ble oksalsyresaltet av trans-isomeren oppsamlet ved filtrering og filtratet ble benyttet som utgangsmateriale i den ovenfor angitte isomeriseringsprosess.

Eksempel 2

I dette eksempel ble 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen underkåst en partiell isomerisasjonsprosess til en blanding inneholdende nevnte cis-isomer og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen.

2.73 g (0.01 mol) 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen, 3.48 g (0.03 mol) fumarsyre og 15 ml n-butylalkohol ble satt til et egnet kar og oppvarmet ved tilbakeløpstemperatur i ca. 2½ time. Ved slutten av dette tidsrom ble n-butylalkoholen fjernet under vakuum på et dampbad, og residuet suspendert i vann. Suspensjonen ble gjort alkalisk, idet man anvendte 50% vandig natriumhydroksyd, og produktet, dvs. en blanding av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen ble ekstrahert over i eter. Eterekstraktet ble deretter vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert, hvorefter filtratet ble konsentrert til et residuum på 2.68 g (98.2%) inneholdende de blandede isomere baser. Ved gasskromatografi kunne man fastslå at produktet inneholdt 41.4% av trans-isomeren, 39% av cis-isomeren og 15.1% av etyl-2-fenyl-3-di-

metyl-aminopropionat.

Eksempel 3

Dette eksempel viser hvordan man kan anvende o-ftalsyre for å frembringe en partiell isomerisasjon av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen til en blanding inneholdende cis-isomeren sammen med trans-isomeren.

13.65 g (0.05 mol) av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen, 24.9 g (0.15 mol) o-ftalsyre og 75 cm³ n-butylalkohol ble satt til et egnet kar og oppvarmet under tilbakeløp i ca. 4 timer. Deretter ble n-butylalkoholen fjernet under vakuum på et dampbad, og residuet ble suspendert i vann. Suspensjonen ble gjort alkalisk med 50% vandig natriumhydroksyd, og blandingen av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen ble ekstrahert over i eter. Eteroppløsningen ble så ekstrahert med 1 N saltsyre, og det vandige sure ekstrakt ble gjort alkalisk og ekstrahert med eter. Eterekstraktet ble tørket med magnesiumsulfat og filtrert, hvorefter filtratet ble konsentrert til et residuum på 9.75 g (71.3% av det teoretiske), inneholdende en blanding av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen. Ved gass-væske-kromatografi ble det fastslått at produktet inneholdt 50.2% av trans-isomeren, 43.3% av cis-isomeren og 0.3% etyl-2-fenyl-3-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen.

Eksempel 4

Dette eksempel viser den partielle isomerisasjon av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen ved anvendelse av eddiksyre.

13.65 g (0.05 mol) 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen, 40 ml eddiksyre og 40 ml vann ble tilsatt et egnet kar og oppvarmet under tilbakeløp i ca. to timer. Deretter ble den vandige suspensjon gjort alkalisk, idet man anvendte 50% vandig natriumhydroksyd, og produktet, dvs. 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen ble ekstrahert med eter. Eterekstraktet ble så ekstrahert med 1 N saltsyre. Det vandige sure ekstrakt ble gjort alkalisk, og ekstrahert med eter. Eterekstraktet ble tørket med magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et residuum på 11.2 g bestående av en blanding av 3-cis-dimetylamino-

128654

4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen.

Det oppnådde residuum ble tilsatt et kar sammen med 3.65 g (0.03 mol) oksalsyredihydrat og 50 ml isopropylalkohol. Den oppnådde blanding ble oppvarmet til ca. 75°C inntil man fikk en fullstendig oppløsning. Denne oppløsning ble umiddelbart avkjølt til ca. 5°C, og oksalysresaltet av 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen falt ut av oppløsningen i form av et bunnfall. Etter filtrering og tørking, oppnådde man 9.85 g av trans-oksalatsaltet. Dette utbytte er ekvivalent med 7.4 g (54.2% av det teoretiske) av trans-isomeren i form av den frie base.

Eksempel 5

Dette eksempel viser anvendelsen av itakonsyre ved isomerisasjonen av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen.

13.65 g (0.05 mol) 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen, 19.5 g (0.15 mol) itakonsyre og 75 ml n-butylalkohol ble satt til et egnet kar, og blandingen ble oppvarmet under tilbakebake i ca. 4½ time. Deretter ble n-butylalkoholen fjernet under vakuum på et dampbad, og residuet ble suspendert i vann. Suspenderingen ble gjort alkalisk ved hjelp av 50% vandig natriumhydroksyd, og den isomere blanding ble ekstrahert over i eter. Eteroppløsningen ble så ekstrahert med 1 N saltsyre, hvorefter det vandige sure ekstrakt ble gjort alkalisk. Alkaliekstraktet ble ekstrahert med eter, og eteroppløsningen ble deretter tørket med magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et residuum på 7.73 g.

Det oppnådde residuum som besto av en blanding av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen ble satt til et kar inneholdende 3.7 g (0.01 mol) naftalen-1,5-disulfonsyre, 4 1/3 hydrat, samt 34 ml isopropylalkohol. Blandingen ble oppvarmet til 75°C inntil man fikk en oppløsning. Den oppnådde oppløsning ble avkjølt til 5°C, og naftalen-1,5-disulfonsyresaltet av 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen ble utfelt. Ved filtrering fikk man 2.95 g av trans-disulfonatsaltet, noe som tilsvarer 1.92 g (14.0%) av trans-isomeren i form av den frie base.

Eksempel 6

Dette eksempel viser anvendelsen av malonsyre i den partielle

128654

isomerisasjon av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen.

13.65 g (0.05 mol) 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen, 20.7 g (0.20 mol) malonsyre og 75 ml n-butylalkohol ble satt til et egnet kar, og blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i ca. 4 timer. Reaksjonsblandingen ble opparbeidet slik som beskrevet i eksempel 6, hvoretter man fikk et residuum på 8.65 g inneholdende en blanding av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen.

Det oppnådde residuum ble behandlet med naftalen-1,5-disulfonsyre, 4 1/3 hydrat, slik det er beskrevet i eksempel 5, hvorved man fikk 2.72 g av naftalen-1,5-disulfonsyresaltet av trans-isomeren. Dette utbytte av disulfonatsaltet tilsvarer et utbytte på 1.77 g (13%) av trans-isomeren i form av den frie base.

Eksempel 7

Dette eksempel viser anvendelsen av maleinsyre ved den partielle isomerisasjon av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen.

13.65 g (0.05 mol) 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen, 17.4 g (0.15 mol) maleinsyre og 75 ml dioksan ble satt til et egnet kar, og blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i ca. 4½ time. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet slik det er beskrevet i eksempel 6, hvorved man fikk et residuum på 11.8 g bestående av en blanding av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen. Ved gass-væske-kromatografi ble det fastslått at blandingen inneholdt 52.8% av trans-isomeren og 46.8% av cis-isomeren.

Eksempel 8

Dette eksempel viser at den partielle isomerisasjon av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen kan utføres med maleinsyre i dimetylformamid.

13.65 g (0.05 mol) cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen, 17.4 g (0.15 mol) maleinsyre og 75 ml dimetylformamid ble satt til et egnet kar, og blandingen ble holdt oppvarmet ved ca. 120°C i ca. 2½ time. Reaksjonsblandingen ble opparbeidet slik det er beskrevet i eksempel 5, og man oppnådde således et residuum på 9.77 g inneholdende en blanding av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-

128654

cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen.

Dette residuum ble behandlet med naftalen-1,5-disulfonsyre, 4 1/3 hydrat, slik det er beskrevet i eksempel 5, og man oppnådde 8.9 g av naftalen-1,5-disulfonsyresaltet av 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen. Dette utbytte av trans-disulfonatsaltet tilsvarer 5.8 g (42.5%) av trans-isomeren i form av den frie base.

P_a_t_e_n_t_k_r_a_v

Fremgangsmåte til partiell isomerisering av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen, k a r a k t e r i s e r t v e d at 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen oppvarmes med en alifatisk monokarboksylsyre, en alifatisk dikarboksylsyre, en aromatisk monokarboksylsyre, en aromatisk dikarboksylsyre eller et anhydrid av nevnte syrer, idet molforholdet mellom cykloheksenderivat og syre eller anhydrid er fra 1:2 til 1:6, ved en temperatur fra 60° til 130°C, hvorved det dannes en blanding av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- Δ^1 -cykloheksen.

Anførte publikasjoner: -